

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Amar Thelidji-Laghouat-

Faculté de Médecine

Département de Médecine



Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de :

Docteur en médecine

Maladie de Gaucher dans la wilaya de Laghouat :

Étude de la prévalence, du profil clinique biologique et de l'évolution
Sous traitement enzymatique substitutif

Présenté par :

Berkane MounaWissame

Jury de soutenance :

Encadreur : Dr. Benmediouni

Président : Pr. Benyagoub

Examineur : Dr. Mesmous

Année universitaire : 2024 / 2025

DÉDICACE

Avant tout, je rends grâce à Dieu, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires à l'achèvement de ce modeste travail.

Je dédie ce travail :

À ma très chère mère,

Aucune parole ne saurait exprimer toute ma reconnaissance pour votre amour inconditionnel, votre tendresse sans limites et vos prières silencieuses. Votre affection m'a enveloppée, votre bienveillance m'a guidée, et votre présence constante a été mon refuge et ma source de force. Que ce travail soit le reflet de votre dévouement et la concrétisation de vos vœux les plus chers.

À mon cher père,

Votre soutien discret mais indéfectible, votre sagesse et vos sacrifices m'ont accompagnée à chaque étape de mon parcours. Que ce travail soit un témoignage de mon amour profond et de ma gratitude éternelle.

À ma sœur Imane, et à mes frères Aymene et Sife,

Merci pour votre présence, votre appui et vos encouragements constants. Que Dieu vous accorde santé, bonheur, réussite et une vie longue et sereine. Vous êtes ma force et mon repère.

À toute ma famille, à mes proches, à ceux qui m'aiment et que j'aime,

Merci pour votre amour, votre soutien et votre confiance. Vous avez su illuminer mes journées et apaiser mes doutes.

À mes amis chers à mon cœur,

Merci pour votre amitié sincère, vos encouragements et votre présence lumineuse. Que Dieu vous bénisse et vous accompagne sur le chemin de la réussite.

Que ce travail soit l'aboutissement de vos espoirs, le fruit de votre soutien inconditionnel, et un hommage à l'amour que vous m'avez toujours porté.

Avec tout mon amour et mon profond respect,

Berkane MounaWissame

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance à **Docteur BENMEDIOUNI Farouk**, mon encadrant, pour m'avoir honorée de sa confiance et guidée tout au long de ce travail.

Votre rigueur scientifique, votre sens pédagogique et votre disponibilité constante ont été des atouts précieux. Votre bienveillance, vos conseils judicieux et vos encouragements m'ont accompagnée à chaque étape de ce parcours. Ce fut un privilège d'évoluer sous votre direction.

Je remercie également **Docteure MERAGHNI**, pour sa gentillesse, son écoute attentive et son soutien sans faille. Votre présence m'a été d'un grand réconfort, notamment dans les moments de doute, et je vous en suis infiniment reconnaissante.

Je tiens à adresser ma gratitude aux **membres du jury**, enseignants-chercheurs au sein du Département de Médecine de l'Université de Laghouat, pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils lui ont accordé.

Mes remerciements s'étendent également à **l'ensemble des enseignants** du Département de Médecine, pour la qualité de leur enseignement, leur disponibilité et leur accompagnement tout au long de ma formation.

Un chaleureux merci à **toute l'équipe médicale et paramédicale du service de médecine interne de l'Hôpital mixte de Laghouat**, pour leur accueil, leur aide précieuse et leur soutien durant mes stages cliniques.

Enfin, je n'oublie pas mes collègues et amis, pour leurs encouragements, leur solidarité et leurs mots bienveillants, ainsi que toutes les personnes, de près ou de loin, qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.

Résumé

Introduction :

La maladie de Gaucher (MG) est une affection lysosomale rare, secondaire à un déficit en glucocérébrosidase, enzyme responsable de la dégradation du glucocérébroside. L'accumulation de ce substrat dans les cellules mononucléées entraîne une symptomatologie hétérogène, allant de formes asymptomatiques à des tableaux cliniques sévères. Le type I, non neurologique, en est la forme la plus fréquente.

Objectif :

Évaluer la prévalence de la maladie de Gaucher dans le service de médecine interne de l'Hôpital Mixte de Laghouat ainsi qu'à l'échelle de la wilaya, et décrire son profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif sur une période de cinq ans (septembre 2020 – décembre 2025).

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive prospective menée sur 53 mois. Sur les 5363 hospitalisations enregistrées au sein du service, les cas de MG confirmés cliniquement, enzymatiquement et génétiquement ont été inclus. Les données cliniques, biologiques et évolutives ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Résultats :

Onze patients atteints de MG ont été identifiés, soit une prévalence hospitalière de 0,2 %. À l'échelle de la population générale de la wilaya de Laghouat, la prévalence estimée était de 0,0016 %. L'âge moyen au diagnostic était de 30,3 ans (extrêmes : 4–54 ans). Le diagnostic a été posé pendant l'enfance dans 2 cas, à l'âge adulte précoce dans 6 cas et après 40 ans dans 3 cas. Le délai diagnostique moyen était de 8,1 ans (3 mois à 53 ans). Une consanguinité parentale a été notée dans 7 cas, et le dépistage familial a permis d'identifier 5 cas intrafamiliaux.

Cliniquement, l'atteinte hépatosplénique prédominait : hépatomégalie (5 cas) et splénomégalie (6 cas). L'atteinte osseuse (douleurs, ostéopénie, ostéoporose) était présente dans 7 cas. Aucun signe neurologique n'a été observé. Deux patients présentaient des complications sévères : ostéonécrose fémorale et cirrhose décompensée.

Sur le plan biologique, 6 patients présentaient une cytopénie : anémie (5 cas, Hb moyenne : 6,8 g/dl), thrombopénie (6 cas), leucopénie (2 cas). L'activité enzymatique de la bêta-glucosidase acide était effondrée chez 10 patients, et la chitotriosidase élevée dans 1 cas. Les mutations du gène GBA étaient confirmées chez tous les patients. L'étude histologique retrouvait une infiltration histiocytaire au myélogramme (1 cas) et à la biopsie ostéoméduillaire (3 cas).

Sur le plan thérapeutique, 8 patients ont bénéficié d'une enzymothérapie substitutive (imiglucérase, puis switch vers vélaglucérase pour 7 d'entre eux en raison d'une indisponibilité ponctuelle). Les indications étaient l'atteinte osseuse (2 cas), une hépatosplénomégalie avec cytopénie (4 cas) et une cirrhose (1 cas). L'évolution sous traitement a été globalement favorable, avec amélioration symptomatique et de la qualité de vie.

Conclusion :

La maladie de Gaucher demeure rare mais significative dans notre région, avec une grande hétérogénéité clinique. Le dépistage familial a permis un diagnostic plus précoce dans plusieurs cas. L'enzymothérapie substitutive reste le traitement de référence, permettant d'améliorer le pronostic. Le switch d'imiglucérase vers vélaglucérase s'est révélé cliniquement pertinent et bien toléré. Une approche multidisciplinaire, un dépistage ciblé et une surveillance à long terme sont indispensables pour une prise en charge optimale.

Mots-clés : Maladie de Gaucher de type 1, enzymothérapie substitutive, profil clinique, switch thérapeutique, qualité de vie, retard diagnostique, Laghouat.

Abstract

Introduction:

Gaucher disease (GD) is a rare lysosomal storage disorder resulting from a deficiency in glucocerebrosidase, the enzyme responsible for breaking down glucocerebroside. The accumulation of this substrate within mononuclear cells leads to a heterogeneous clinical presentation, ranging from asymptomatic forms to severe multisystem involvement. Type I, the non-neuronopathic form, is the most prevalent.

Objective:

To assess the prevalence of Gaucher disease in the internal medicine department of Laghouat Mixed Hospital and across the Wilaya, and to describe the clinical, biological, therapeutic, and follow-up profiles over a five-year period (September 2020 – December 2025).

Materials and Methods:

This was a prospective descriptive study conducted over 53 months. Among 5363 hospitalizations recorded in the department, clinically, enzymatically, and genetically confirmed GD cases were included. Data were collected using a standardized questionnaire covering clinical, biological, and follow-up aspects.

Results:

Eleven patients were diagnosed with GD, yielding a hospital-based prevalence of 0.2%. The estimated prevalence in the general population of the Wilaya of Laghouat was 0.0016%. The mean age at diagnosis was 30.3 years (range: 4–54). Diagnosis occurred during childhood in 2 cases, early adulthood in 6 cases, and after age 40 in 3 cases. The mean diagnostic delay was 8.1 years (range: 3 months to 53 years). Parental consanguinity was found in 7 cases, and family screening revealed 5 additional cases among siblings. Clinically, hepatosplenic involvement was most common: hepatomegaly in 5 cases and splenomegaly in 6. Bone involvement (pain, osteopenia and osteoporosis) was reported in 7 patients. No neurological signs were observed. Two patients developed severe complications: femoral head osteonecrosis and decompensated cirrhosis.

Biologically, 6 patients presented with cytopenias: anemia (5 cases, mean Hb: 6.8 g/dL), thrombocytopenia (6 cases), and leukopenia (2 cases). β -glucosidase activity was markedly reduced in 10 patients, and elevated chitotriosidase was noted in 1. Mutations in the GBA gene were confirmed in all patients. Histologic findings included histiocytic infiltration in 1 bone marrow aspirate and 3 bone marrow biopsies.

Therapeutically, 8 patients received enzyme replacement therapy (ERT) with imiglucerase, 7 of whom were later switched to velaglucerase due to temporary supply shortages. Treatment indications included bone involvement (2 cases), hepatosplenomegaly with cytopenia (4 cases), and cirrhosis (1 case). The clinical course under treatment was generally favorable, with symptomatic improvement and enhanced quality of life.

Conclusion:

Gaucher disease remains rare yet clinically significant in our region, with broad phenotypic variability. Family screening enabled earlier diagnoses in several cases. Enzyme replacement therapy remains the cornerstone of treatment, contributing to improved outcomes. The switch from imiglucerase to velaglucerase proved clinically relevant and well tolerated. A multidisciplinary approach, targeted screening, and long-term follow-up are essential for optimal disease management.

Keywords: Gaucher disease type 1; enzyme replacement therapy; clinical profile; therapeutic switch; quality of life; diagnostic delay; Laghouat.

الملخص

المقدمة:

يُعدّ مرض غوشيه من الأمراض النادرة الناتجة عن خلل في وظيفة الليزوزومات، ويحدث نتيجة نقص في إنزيم الغلوكوسيريبروزيداز المسؤول عن تكسير الغلوكوسيريبروزيد. يؤدي تراكم هذا الركيزة في الخلايا أحادية النواة إلى ظهور أعراض سريرية متباينة تتراوح بين أشكال بدون أعراض وأخرى شديدة ومعقدة. يُعدّ النوع الأول غير العصبي هو الشكل الأكثر شيوعاً

الهدف:

تقييم مدى انتشار مرض غوشيه على مستوى مصلحة الطب الداخلي بالمستشفى المختلط بالأغواط، وكذلك على مستوى الولاية، مع وصف الجوانب السريرية والبيولوجية والعلاجية والتطورية على مدى فترة خمس سنوات (من سبتمبر 2020 إلى ديسمبر 2025).

المواد والطرق:

دراسة وصفية استباقية أجريت على مدى 53 شهراً. من بين 5363 حالة استشفاء مسجلة بالمصلحة، تم تضمين الحالات التي تأكد تشخيصها سريرياً وإنزيمياً وجينياً. تم جمع البيانات باستخدام استبيان موحد يشمل المعلومات السريرية والبيولوجية والتطورية.

النتائج:

تم تشخيص 11 مريضاً بمرض غوشيه، أي بنسبة انتشار داخلية قدرها 0.2%. وعلى مستوى سكان ولاية الأغواط، قُدرت نسبة الانتشار بنحو 0.0016%. كان متوسط العمر عند التشخيص 30.3 سنة (بمدى يتراوح بين 4 إلى 54 سنة). تم تشخيص المرض خلال الطفولة في حالتين، وفي بداية سن الرشد في 6 حالات، وبعد سن الأربعين في 3 حالات. بلغ متوسط التأخر في التشخيص 8.1 سنة (بين 3 أشهر و53 سنة). وُجدت قرابة عائلية بين الوالدين في 7 حالات، كما كشف الفحص العائلي عن 5 حالات إضافية بين الإخوة. من الناحية السريرية، سادت الإصابات الكبدية والطحالية: تضخم الكبد (5 حالات) وتضخم الطحال (6 حالات). سُجّلت إصابة عظمية (آلام، نقص كثافة العظام، هشاشة) في 7 حالات، دون وجود أعراض عصبية. سُجّلت مضاعفات شديدة لدى حالتين: نخر في رأس عظم الفخذ وتليف كبدي متقدم.

بيولوجياً، عانى 6 مرضى من اضطرابات في عدد خلايا الدم: فقر دم (5 حالات)، (بمتوسط هيموغلوبين 6.8 غ/دل)، نقص صفائح دموية (6 حالات)، ونقص كريات بيضاء (حالتان). كانت فعالية إنزيم-β غلوكوزيداز منخفضة بشدة لدى 10 مرضى، بينما كانت الكيتوتريوزيداز مرتفعة في حالة واحدة. وقد تأكد وجود طفرات في جين GBA لدى جميع المرضى. أما الفحوصات النسيجية، فأظهرت تسرباً هستيولياً في البزل النخاعي (حالة واحدة) وفي خزعة نخاع العظم (3 حالات).

العلاج:

تلقى 8 مرضى علاجاً تعويضياً بالإنزيم (الإميغلوكيراز)، وتم تحويل 7 منهم إلى العلاج بالفيلاغلوكيراز بسبب انقطاع مؤقت في توفر العلاج الأول. شملت دواعي العلاج الإصابة العظمية (حالتان)، تضخم الكبد والطحال مع اضطرابات دموية (4 حالات)، وتليف كبدي (حالة واحدة). كانت الاستجابة للعلاج إيجابية في العموم، مع تحسن الأعراض وجودة الحياة.

الخلاصة:

رغم ندرته، يبقى مرض غوشيه ذا أهمية سريرية في منطقتنا، مع تنوع كبير في أشكاله السريرية. ساعد الفحص العائلي في تشخيص مبكر لبعض الحالات. يظل العلاج التعويضي بالإنزيم هو الخيار العلاجي المرجعي، مع تأثير واضح في تحسين الإنذار. كما أن التحول من الإميغلوكيراز إلى الفيلاغلوكيراز أثبت فعاليته وتحمله الجيد. تتطلب المعالجة المثلى نهجاً متعدد التخصصات، وحرصاً مستهدفاً، ومتابعة طويلة الأمد.

الكلمات المفتاحية:

مرض غوشيه من النوع الأول، العلاج التعويضي بالإنزيم، التوصيف السريري، التحول العلاجي، جودة الحياة، التأخر في التشخيص، الأغواط.

Table des matières:

Introduction	1
Partie théorique	3
CHAPITRE I	4
Présentation sur la maladie de Gaucher	4
1) Généralités :	5
1.1) Histoire de la maladie	5
1.2) Définition	5
1.3) Épidémiologie :	6
1.3.1) Selon la fondation nationale de la maladie de Gaucher	6
1.3.2) Répartition selon le type	6
1.3.3) Répartition selon le sexe	6
1.3.4) en Algérie	6
2) Physiopathologie :	7
2.1) Quelques définition :	7
2.1.1) Lysosomes	7
2.1.2) Enzymes Lysosomales	8
2.1.3) Macrophages et Immunité	8
2.2) Physiopathologie :	9
2.2.1) Défaut enzymatique	10
2.2.2) Accumulation lysosomale de glucocérobroside	10
2.2.3) Dysfonction des macrophages et inflammation chronique	10
2.2.4) Atteintes tissulaires spécifiques	10
2.2.5) Conséquences biochimiques et métaboliques	10
2.2.6) Autres éléments importants	10
2.3) Caractéristiques générales de la maladie de Gaucher	11
3) SIGNES DE LA MALADIE DE GAUCHER :	12
3.1) Formes cliniques :	12
3.1.1) La maladie de Gaucher de type 1 (MG1) : Non neuropathique	12
3.1.2) La MG de type 2 (MG2) : Neuropathique aiguë	14
3.1.3) La Maladie de Gaucher de Type 3 (MG3) : Neuropathique chronique ou juvénile	14
3.1.4) MANIFESTATIONS CLINIQUES RARES DE LA MG	15
3.2) COMPLICATIONS :	16
3.2.1) Complications hématologique	16
3.2.2) Atteintes osseuses	16

3.2.3) Maladie de Gaucher (MG) et maladie de Parkinson (MP)	18
3.2.4) Maladie de Gaucher et risque de cancers solides	18
3.2.5) Complications viscérales	19
3.2.6) Complications neurologiques	19
3.3) Diagnostic de la maladie :	20
3.3.1) dosage enzymatique : test de référence	20
3.3.2) Analyse génétique : identification des mutations	20
3.3.3) Autres	22
3.4) Evaluation initiale :	22
3.4.1) Examens biologiques	22
3.4.2) les biomarqueurs dans la maladie de Gaucher	24
3.4.3) Séquençage du gène GBA	25
3.4.4) Autres	26
3.4.5) examens d'imagerie	28
3.5) Diagnostics différentiels :	33
3.5.1) les autres maladies de surcharge lysosomale	33
3.5.2) Hémopathies	34
3.6) SITUATIONS DEVANT FAIRE EVOQUER UNE MG	35
CHAPITRE II	36
Prise en charge de la maladie de Gaucher	36
1) les buts du traitement de la MG	37
2) Moyens :	38
2.1) Moyens médicamenteux :	38
2.1.1) Traitements médicamenteux spécifiques	38
2.1.2) Critères d'indication du traitement spécifique	39
2.1.3) Autres traitements spécifiques	39
2.1.4) Effets thérapeutiques attendus	40
2.1.5) Traitements non spécifique	41
2.2) traitements non médicamenteux	42
3) surveillance	42
4) SITUATIONS PARTICULIERES	43
5) En Algérie	45
6) Pronostic	45
Partie pratique	46
CHAPITRE III	47

ETUDE DES CAS ET DISCUSSION	47
1) Introduction	48
2) objectifs :	48
2.1) Objectif principal	48
2.2) Objectif secondaires	48
3) Matériels et méthodes :	48
3.1) Type d'étude	48
3.2) Population étudiée	48
3.3) Critères d'inclusion	48
3.4) Critères de non inclusion	49
3.5) Difficultés	49
3.6) Déroulement de l'étude	49
4) Critères de jugement:	49
4.1) Critères de Jugement Primaires	49
4.2) Critères de jugement secondaires	49
4) Résultats et analyse statistique :	51
4.1) Prévalence de la maladie de Gaucher dans la population étudiée	51
4.2) Caractéristiques démographiques de la population étudiée :	52
4.2.1) Âge de la population étudiée	52
4.2.2) Répartition de la maladie selon le sexe	53
4.2.3) La répartition selon la présence des antécédents familiaux de la MG	54
4.3) La répartition selon l'âge d'apparition des symptômes	55
4.4) La répartition selon l'âge de diagnostic	56
4.5) La répartition selon le délai de diagnostic	56
5) profil clinique de la maladie de Gaucher :	58
5.1) La répartition selon les symptômes révélateurs	58
5.2) La répartition selon Les manifestations cliniques	59
5.3) La répartition selon les atteintes graves	61
6) Diagnostic biologique :	62
6.1) Répartition des patients selon la confirmation diagnostic	62
7) Répartition selon le type de la MG	63
8) Répartition selon le score SF36 avant l'instauration du traitement	64
9) Répartition selon la présence des complications	65
10) Prise en charge thérapeutique :	66
10.1) Répartition selon le traitement reçu au début	66

10.1.1) Répartition selon la molécule d'enzymothérapie substitutive reçue initialement	66
10.2) La répartition selon la durée de traitement	68
10.3) La répartition selon l'évolution sous traitement (Imiglucérase)	69
10.4) La répartition selon les effets secondaires du traitement(Imiglucérase)	70
10.5) Répartition selon le score SF36 (sous Imiglucérase)	71
11) Surveillance :	72
11.1) Répartition selon le rythme de suivi	72
11.2) La répartition selon le suivi pratique régulier	73
12) Évaluation après le switch d'imiglucérase vers vélaglucérase :	74
12.1) Répartition selon les stratégies thérapeutiques et statut des patients après Imiglucérase	74
12.2) Répartition selon le motif de Switch	75
12.3) La répartition selon la durée de traitement	76
12.4) La répartition selon l'évolution sous traitement (Vélaglucérase)	77
12.5) La répartition selon les effets secondaires du traitement (Imiglucérase)	78
12.6) Répartition selon le score SF36 (sous vélaglucérase)	79
13) Répartition en fonction de score SF-36 :	80
13.1) La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher en fonction de leur score individuel au SF-36 .	80
DISCUSSION	82
Conclusion et perspectives	86
Bibliographie	87
Les Annexes	91
ANNEXE 1: Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (adultes) : PNDS : maladie de Gaucher	92
ANNEXE 2: Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (enfants)	93
ANNEXE 3: Suivi neurologique spécifique de la MG3	94
ANNEXE 4 : Consentement éclairé	95
ANNAXE 5 : Fiche technique de la maladie de Gaucher	97
ANNEXE 6 : Évolution des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients atteint de la maladie de Gaucher type 1:	110

Liste des abréviations

AVN : Nécrose avasculaire
CCL18: Chemokine (c-c motif) ligand 18
CCL18/PARC: Pulmonary and activation-regulated chemokine
CETG : Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher
DEXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X (Dual-Energy-X ray-Absorptiometry)
EAL : Exploration d'une anomalie lipidique
ECA : Enzymes de conversion de l'angiotensine
EEG : L'électroencéphalogramme
EPS : Électrophorèse des protéines sériques
FoxO: Fork Head box O
GCase:Glucosylsphingosidase
Hb: Hémoglobine
IL-1 β : Interleukine 1 beta
IL-6 : Interleukine 6
IRM : Imagerie par résonance magnétique
Lyso-Gb1 :Glucosylsphingosine
MDA :Malondialdéhyde
MG : Maladie de Gaucher
MG1 : Maladie de Gaucher de type 1
MG2 : Maladie de Gaucher de Type 2
MG3 : Maladie de Gaucher de Type 3
MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MicroARN : Micro acide ribonucléique
Mmse : Examen cognitif mini mental (Mini Mental State Examination)
MP : Maladie de Parkinson
NCBT: Non-Compound-Biotherapy-Treatment
NFS : Numération Formule Sanguine
NK : Natural Killers
PAO : La phosphatase alcaline osseuse
PNDS:Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
SF36: Short Form 36 Health Survey (Questionnaire abrégé de 36 items sur la santé)
TDHA : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou Sans Hyperactivité
TES : Traitement par enzymothérapie substitutive
TGF- β : Facteur de croissance transformant
TNF- α :Tumor necrosis factor
TRS : Traitement par réduction de substrat
PEA : Les potentiels évoqués auditifs

Liste des tableaux

- Tableau 01** : La prévalence de la maladie de Gaucher par rapport à l'ensemble des pathologies du service de médecine interne de l'hôpital mixte de la wilaya de Laghouat ainsi au niveau de la population globale de la Wilaya, sur une période de 53mois (Septembre 2020 - Janvier 2025).
- Tableau 02** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les tranches d'âge.
- Tableau 03** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le sexe.
- Tableau 04** : La répartition des patients selon la présence des antécédents familiaux de la maladie de Gaucher.
- Tableau 05** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge d'apparition des symptômes.
- Tableau 06** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge de diagnostic.
- Tableau 07** : La répartition des patients atteints de la MG selon le délai de diagnostic.
- Tableau 08** : La répartition des patients atteints de la MG selon les symptômes révélateurs.
- Tableau 09** : La répartition des patients atteints de la MG selon les manifestations cliniques.
- Tableau 10** : La répartition des patients atteints de la MG selon les atteintes graves.
- Tableau 11** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le test de confirmation de diagnostic.
- Tableau 12** : La répartition des patients atteints de la MG selon le type.
- Tableau 13** : Répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 avant l'instauration du traitement.
- Tableau 14** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les complications.
- Tableau 15** : La répartition des patients atteints de la MG selon le traitement reçu au début.
- Tableau 16** : La répartition des patients atteints de la MG selon la molécule de TES reçu initialement.
- Tableau 17** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement (Imiglucérase).
- Tableau 18** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution globale sous traitement.
- Tableau 19** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la survenue d'effets secondaires liés au traitement.
- Tableau 20** : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 sous Imiglucérase.
- Tableau 21** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le rythme de suivi.
- Tableau 22** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la surveillance clinique, biologique et radiologique.
- Tableau 23** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les stratégies thérapeutiques et statut des patients.
- Tableau 24** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le motif de Switch des patients après Imiglucérase.
- Tableau 25** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement sous vélaglucérase.
- Tableau 26** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution sous vélaglucérase.
- Tableau 27** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la survenue d'effets secondaires liés au traitement.
- Tableau 28** : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 (sous vélaglucérase).
- Tableau 29** : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher en fonction de leur score individuel au SF-36 avant traitement, sous imiglucérase et sous vélaglucérase.

Liste des figures

- FIGURE 01** : Fonctions des lysosomes (d'après Law et coll).
- FIGURE 02** : Transmission autosomique récessive.
- FIGURE 03** : Physiopathologie de la maladie de Gaucher.
- FIGURE 04** : Les mutations génétiques impliquées dans la maladie de Gaucher.
- FIGURE 05** : La MG1 chez l'adulte.
- FIGURE 06** : La MG1 chez l'enfant.
- FIGURE 07** : Une déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer : la maladie de Gaucher.
- FIGURE 08** : Radiographie de la hanche gauche montrant une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche.
- FIGURE 09** : Tomodensitométrie abdominale montrant une splénomégalie et des nodules spléniques au cours d'une maladie de Gaucher.
- FIGURE 10** : Diagnostic biologique de la MG.
- FIGURE 11** : Cellules de Gaucher vues au microscope optique sur ponction de moelle osseuse.
- FIGURE 12** : Modèle schématique de la propagation inflammatoire dans la maladie de Gaucher.
- FIGURE 13** : Variation du niveau d'expression des miARN entre le groupe Gaucher et le groupe témoin. Axe des X — miARN, Axe des Y — facteur de variation.
- FIGURE 14** : Représentation schématique du gène GBA et de la protéine associée avec les 11 variantes à risque.
- FIGURE 15** : Ostéonécrose humérale compliquée d'omarthrose.
- FIGURE 16** : Ostéonécrose bilatérale des hanches et arthrose secondaire.
- FIGURE 17** : Infiltrat médullaire hétérogène diffus : bassin et sacrum.
- FIGURE 18** : Infarctus médullaire aigu intéressant la totalité de l'hémi-bassin gauche.
- FIGURE 19** : Flacon d'Erlenmeyer.
- FIGURE 20** : Infiltration médullaire/Déformation en Erlenmeyer.
- FIGURE 21** : Vertèbre fantôme séquelle d'un tassement ancien.
- FIGURE 22** : Hyperfixation fémorale et tibiale bilatérale, Diagnostic : Infarctus médullaire osseux bilatéral aigu.
- FIGURE 23** : (A) Biopsie d'un Gaucherome en fort grossissement. L'image montre une accumulation de Glucocérébroside dans les cellules de Kupffer/macrophages, formant des cellules de Gaucher au niveau des sinusoides hépatiques, avec un aspect typique en « papier froissé » observé au microscope, (B) La réaction immuno-histochimique contre le CD163 a montré une positivité.
- FIGURE 24** : Gaucherome splénique : a) image échographique ; b) aspect en IRM .
- Image 01** : Analyse génétique échantillonnage sur papier buvard CentoCard (service de médecine interne – Laghouat).
- Image 02** : Participation à la procédure de collecte de sang sur carte CentoCard dans le cadre du dépistage des maladies génétiques rares, durant mon stage en médecine interne.

- Diagramme 01 :** Répartition selon les tranches d'âge dans la série étudiée.
- Diagramme 02 :** Répartition des malades atteints de la maladie de Gaucher selon le sexe.
- Diagramme 03 :** La répartition des patients selon la présence des antécédents familiaux de la maladie de Gaucher.
- Diagramme 04 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge d'apparition des symptômes.
- Diagramme 05 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge de diagnostic.
- Diagramme 06 :** La répartition des patients atteints de la MG selon le délai de diagnostic.
- Diagramme 07 :** La répartition des patients atteints de la MG selon les symptômes révélateurs.
- Diagramme 08 :** La répartition des patients atteints de la MG selon les manifestations cliniques.
- Diagramme 09 :** La répartition des patients atteints de la MG selon les atteintes graves.
- Diagramme 10 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le test de confirmation de diagnostic.
- Diagramme 11 :** La répartition des patients atteints de la MG selon le type.
- Diagramme 12 :** La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 avant l'instauration du traitement.
- Diagramme 13 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les complications.
- Diagramme 14 :** La répartition des patients atteints de la MG selon le traitement reçu au début.
- Diagramme 15 :** La répartition des patients atteints de la MG selon la molécule d'enzymothérapie substitutive reçu.
- Diagramme 16 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement (Imiglucérase).
- Diagramme 17 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution sous traitement (Imiglucérase).
- Diagramme 18 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la nature des effets secondaires liés au traitement (Imiglucérase).
- Diagramme 19 :** La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 sous Imiglucérase.
- Diagramme 20 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le rythme de suivi.
- Diagramme 21 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les stratégies thérapeutiques et statut des patients après Imiglucérase.
- Diagramme 22 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le motif de Switch.
- Diagramme 23 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement sous vélaglucérase.
- Diagramme 24 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution sous traitement (vélaglucérase).
- Diagramme 25 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la survenue d'effets secondaires liés à la Vélaglucérase.
- Diagramme 26 :** La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 (Sous vélaglucérase).
- Diagramme 27 :** La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon leur score SF-36 (Avant le traitement, sous Imiglucérase et sous vélaglucérase).

ANNEXE

ANNEXE 1 : Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (adultes).

ANNEXE 2 : Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (enfants).

ANNEXE 3 : Suivi neurologique spécifique de la MG3.

ANNEXE 4 : Consentement éclairé.

ANNEXE 5 : Fiche technique de la maladie de Gaucher.

ANNEXE 6: Évolution des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients atteints de la maladie de Gaucher type 1: Comparisons avant traitement, sous Imiglucérase puis après Switch vers la vélaglucérase.

Introduction

L'errance diagnostique constitue l'un des principaux défis auxquels sont confrontés les patients atteints de maladies rares. Affectant en moyenne une personne sur 2 000, ces pathologies nécessitent une approche spécifique du parcours de soins, à la fois adaptée, coordonnée et multidisciplinaire. La rareté, la diversité phénotypique et l'absence fréquente de référentiels clairs retardent le diagnostic et compromettent la prise en charge précoce, facteur pourtant essentiel pour limiter les complications à long terme.

Il est aujourd'hui reconnu que près de 80 % des maladies rares sont d'origine génétique. Elles se caractérisent par leur sévérité, leur chronicité et leur évolution progressive, entraînant, dans plus de la moitié des cas, un déficit moteur, sensoriel ou intellectuel. Dans environ 9 % des cas, elles conduisent à une perte complète d'autonomie (1). Lorsqu'aucun traitement efficace n'est disponible, on parle alors de *maladie orpheline*, accentuant encore l'isolement thérapeutique et psychologique du patient.

Parmi les maladies rares, les maladies de surcharge lysosomale (LSD) représentent un groupe homogène d'environ cinquante affections génétiques affectant le fonctionnement cellulaire par altération du lysosome (2). Ces maladies résultent généralement d'un déficit enzymatique entraînant l'accumulation intracellulaire de substances non dégradées, avec des conséquences multisystémiques. La maladie de Gaucher en est la forme la plus fréquente (3). Elle est causée dans la majorité des cas par un déficit en β -glucocérébrosidase, et plus rarement par une anomalie de la saposine C. Ce déficit enzymatique conduit à l'accumulation de glucosylcéramides dans les lysosomes des macrophages, entraînant leur transformation en cellules caractéristiques dites *cellules de Gaucher*, reconnaissables par leur morphologie cytoplasmique striée (4).

La présentation clinique de la maladie de Gaucher est hétérogène, allant de formes asymptomatiques à des tableaux sévères avec hépatosplénomégalie, cytopénies, atteintes osseuses douloureuses et, dans certains cas, manifestations neurologiques. Trois types cliniques sont traditionnellement décrits : le type 1 (non neuronopathique), le plus fréquent, le type 2 (neuronopathique aigu), et le type 3 (neuronopathique chronique). Le type 1 représente plus de 90 % des cas en Europe et en Afrique du Nord.

Bien que la maladie de Gaucher soit la plus fréquente des maladies lysosomales, sa prévalence reste globalement faible, avec de grandes disparités géographiques. En Algérie, les données épidémiologiques restent encore fragmentaires et peu documentées, ce qui justifie l'intérêt de mener des études régionales ciblées. L'évaluation de cette pathologie dans une région comme la wilaya de Laghouat est d'autant plus pertinente qu'elle permettrait d'éclairer les décideurs de santé sur la réalité locale et de mieux structurer les réponses thérapeutiques.

Sur le plan thérapeutique, des progrès significatifs ont été accomplis grâce au développement de l'enzymothérapie substitutive, qui constitue aujourd'hui le traitement de référence du type 1. L'Imiglucérase fut la première molécule commercialisée, suivie par d'autres alternatives comme la Vélaglucérase alpha, qui offrent une efficacité comparable avec des profils de tolérance variables. Le *switch* thérapeutique entre ces deux molécules, souvent motivé par des considérations de disponibilité ou d'efficacité économique, constitue un enjeu important en pratique clinique, en particulier dans les pays à ressources limitées.

Ce mémoire se propose donc d'étudier la prévalence de la maladie de Gaucher dans la wilaya de Laghouat, à partir des données cliniques, biologiques et thérapeutiques colligées dans le service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat sur une période de cinq ans. L'objectif est également d'analyser les profils évolutifs de la maladie, d'évaluer l'impact des différentes stratégies thérapeutiques, notamment l'efficacité du *switch* d'Imiglucérase vers la Vélaglucérase, et de discuter les perspectives de prise en charge dans un contexte Algérien.

Partie théorique

CHAPITRE I

Présentation sur la maladie de Gaucher

1) Généralités :

1.1) Histoire de la maladie :

La maladie de Gaucher a été décrite pour la première fois en 1882 par le médecin français Philippe Charles Ernest Gaucher, dans sa thèse de doctorat. Il y rapportait le cas d'une femme de 32 ans présentant une splénomégalie massive, une hépatomégalie, une distension abdominale, ainsi que des épistaxis et gingivorragies fréquentes. La patiente souffrait également d'un retard pubertaire (ménarche à l'âge de 20 ans), d'une anémie et d'une asthénie marquée (5).



L'étude histologique révélait la présence de cellules anormales spumeuses dans la rate, qui seront plus tard appelées cellules de Gaucher. Ces cellules deviendront un marqueur histologique central de la maladie. En 1901, Brill a été le premier à suggérer que cette pathologie était de nature héréditaire (6). En 1927, la reconnaissance de formes associées à une atteinte neurologique a conduit à une classification plus précise de la maladie.

Une avancée majeure fut réalisée en 1934, lorsqu'Aghion démontra que ces cellules caractéristiques résultaient d'une accumulation de glucocérebroside, un lipide complexe. Cette découverte fut déterminante pour comprendre la physiopathologie de la maladie (7).

En 1955, une autre avancée fondamentale est survenue avec la découverte du lysosome par Christian de Duve, ouvrant la voie à la compréhension des maladies lysosomales dont fait partie la maladie de Gaucher. Ce n'est que plus tard que le déficit en glucocérebrosidase, enzyme lysosomale responsable de la dégradation du glucocérebroside, a été identifié comme la cause directe de la maladie (8).

Ainsi, l'histoire de la maladie de Gaucher illustre une progression remarquable, allant d'une simple observation clinique à l'élucidation fine de ses bases génétiques, enzymatiques et cellulaires.

1.2) Définition :

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive, nécessitant la présence d'une mutation pathogène sur les deux allèles du gène concerné pour que la maladie se manifeste. Elle est causée par un déficit en glucocérebrosidase (également appelée glycosylceramidase, β -glucosidase acide ou GBA) et, plus rarement, par une déficience de son cofacteur, la saposine C. Ce déficit enzymatique entraîne l'accumulation progressive de glucosylcéramide au sein des lysosomes des macrophages, qui acquièrent une morphologie caractéristique, formant ainsi les « cellules de Gaucher ».

Trois phénotypes cliniques sont classiquement distingués :

- **La maladie de Gaucher de type 1** : (environ 90 % des cas), qui est une forme chronique non neurologique.
- **La maladie de Gaucher de type 2** : une forme aiguë à atteinte neurologique sévère, survenant précocement dans la petite enfance.
- **La maladie de Gaucher de type 3** : une forme subaiguë avec atteinte neurologique progressive, touchant l'enfant ou l'adolescent (4).

1.3) Épidémiologie :

1.3.1) Selon la fondation nationale de la maladie de Gaucher :

- La prévalence de la maladie de Gaucher allant jusqu'à 1 sur 40 000 naissances vivantes dans la population Générale.
- Elle est plus fréquente chez les Juifs ashkénazes (d'origine européenne de l'Est), affectant environ 1 sur 450 personnes au sein de cette population.
- Jusqu'à 1 personne sur 10 pourrait être porteuse du gène muté responsable de la maladie de Gaucher (9).
- En 2021, 521 patients vivants sont enregistrés dans le registre français de la maladie de Gaucher : 446 Adultes et 75 enfants (10).

1.3.2) Répartition selon le type :

- **Type 01** : la plus fréquente plus de 90% des cas.
- **Type 02** : très rare et sévère, avec un décès en bas âge.
- **Type 03** : intermédiaire, plus fréquente dans certaines régions comme en suède (région de Norrbotten) (11).

1.3.3) Répartition selon le sexe :

En théorie la maladie de Gaucher est une maladie autosomique récessive donc en principe, hommes et femmes devraient être affectés de manière égale, cependant, certaines études rapportent des résultats divergents, que nous analyserons plus en détail dans le chapitre discussion.

1.3.4) en Algérie :

Sa prévalence en Algérie est difficile à déterminer précisément en raison du manque des données épidémiologiques spécifiques.

2) Physiopathologie :

2.1) Quelques définition :

2.1.1) Lysosomes :

1) Définition :

Organite intracellulaire d'environ 0,5 µm limité par une membrane, présents dans la plupart des cellules animales, mais aussi dans certaines cellules végétales, fongiques et bactériennes, qui renferme des enzymes hydrolytiques. De nombreuses maladies congénitales sont dues à un défaut d'enzymes lysosomiques. Les lysosomes sont responsables de la destruction cellulaire et de la digestion des bactéries (12).

2) Composition :

Les lysosomes sont des sacs membranaires entourés d'une membrane phospholipidique simple. À l'intérieur, ils contiennent des enzymes digestives, telles que des protéases, des lipases et des nucléases, qui sont actives dans un environnement acide.

3) Rôle du lysosome :

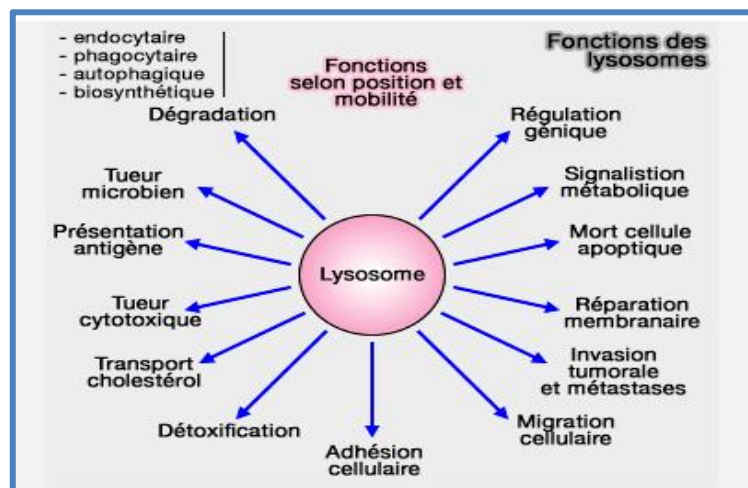


FIGURE 01 : Fonctions des lysosomes (d'après Law et coll) (12)

- Les lysosomes sont des organites essentiels à la digestion intracellulaire, jouant un rôle central dans l'homéostasie cellulaire. Leurs fonctions principales incluent :
- La dégradation des déchets cellulaires et des organites endommagés (13) ;
- Le recyclage des constituants cellulaires via l'autophagie et l'hétérophagie.
- La crinophagie, assurant l'élimination des excès de grains de sécrétion.
- Le renouvellement des organites par destruction des structures sénescents.
- La défense immunitaire, grâce à l'action des enzymes lysosomiales des macrophages et polynucléaires sur les agents pathogènes.
- La fécondation, via les enzymes de l'acrosome spermatique facilitant la traversée des enveloppes ovocytaires.
- L'autolyse programmée intervenant au cours du développement embryonnaire et de la métamorphose.
- Le remodelage des tissus osseux et cartilagineux par les ostéoclastes et chondroclastes dégradant la matrice extracellulaire (14).

2.1.2) Enzymes Lysosomales :

Les lysosomes contiennent une variété d'enzymes hydrolytiques capables de dégrader les protéines, les lipides, les glucides et les acides nucléiques. Un dysfonctionnement de ces enzymes peut entraîner des maladies de surcharge lysosomale, comme la maladie de Gaucher, due à un déficit en bêta-glucosidase impliquée dans la dégradation du glucocérébroside.

2.1.3) Macrophages et Immunité :

Les macrophages, riches en enzymes lysosomales, jouent un rôle crucial dans l'immunité en phagocytant et en détruisant les agents pathogènes.

2.1.4) Glucocérébroside et Maladie de Gaucher :

Le glucocérébroside est un glycolipide membranaire dont la dégradation nécessite la bêta-glucosidase. Un déficit de cette enzyme provoque son accumulation dans des organes comme la rate et le foie, caractérisant la maladie de Gaucher (11).

2.1.5) Glucocérébrosidase (ou β -glucosidase acide, GBA1) :

Enzyme lysosomale responsable de l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et céramide. Codée par le gène GBA1 situé sur le chromosome 1q22.

2.1.6) La saposine C :

Est l'une des quatre protéines homologues dérivées du clivage séquentiel de la protéine précurseur de la saposine, la prosaposine. C'est un activateur essentiel de la glucocérébrosidase, le gène PSAP codant pour la saposine C est un modificateur candidat de premier ordre pour la maladie de Gaucher(15).

2.1.7) mutations :

Toute modification survenue dans la séquence de l'ADN. Les mutations sont des changements permanents dans le matériel génétique. À la différence de lésions de l'ADN qui peuvent être réparables (16).

2.1.8) transmission autosomique récessif :

Les maladies qui se transmettent sur le mode autosomique récessif sont des maladies génétiques qui touchent aussi bien les filles/femmes que les garçons/hommes.

Dans ces maladies il faut qu'une anomalie touche les deux exemplaires du gène, chacun hérité d'un des parents, pour que la maladie se développe.

- Chaque parent d'une personne atteinte de la maladie est lui-même porteur d'une anomalie génétique sur un de ses exemplaires du gène, sans être lui-même malade. Les parents sont dits porteurs sains (17).

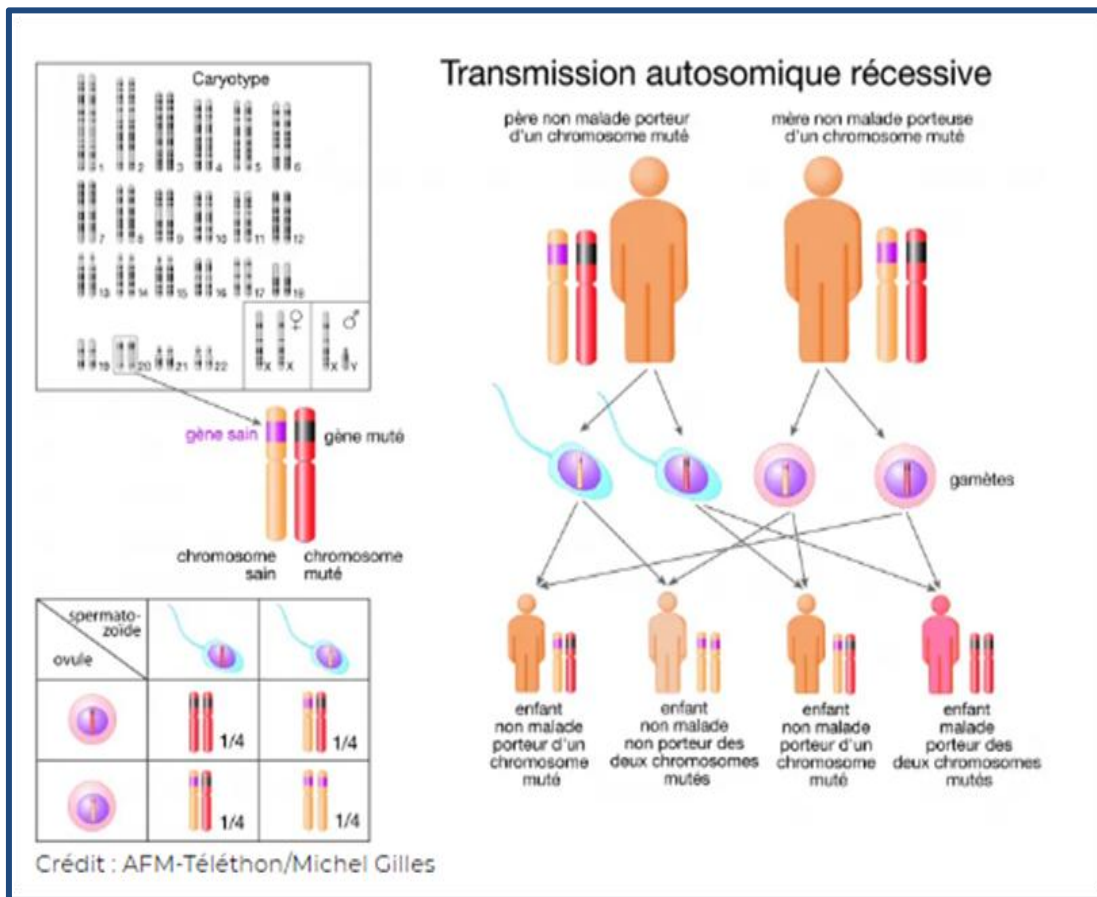


FIGURE 02 : Transmission autosomique récessive (17)

2.2) Physiopathologie :

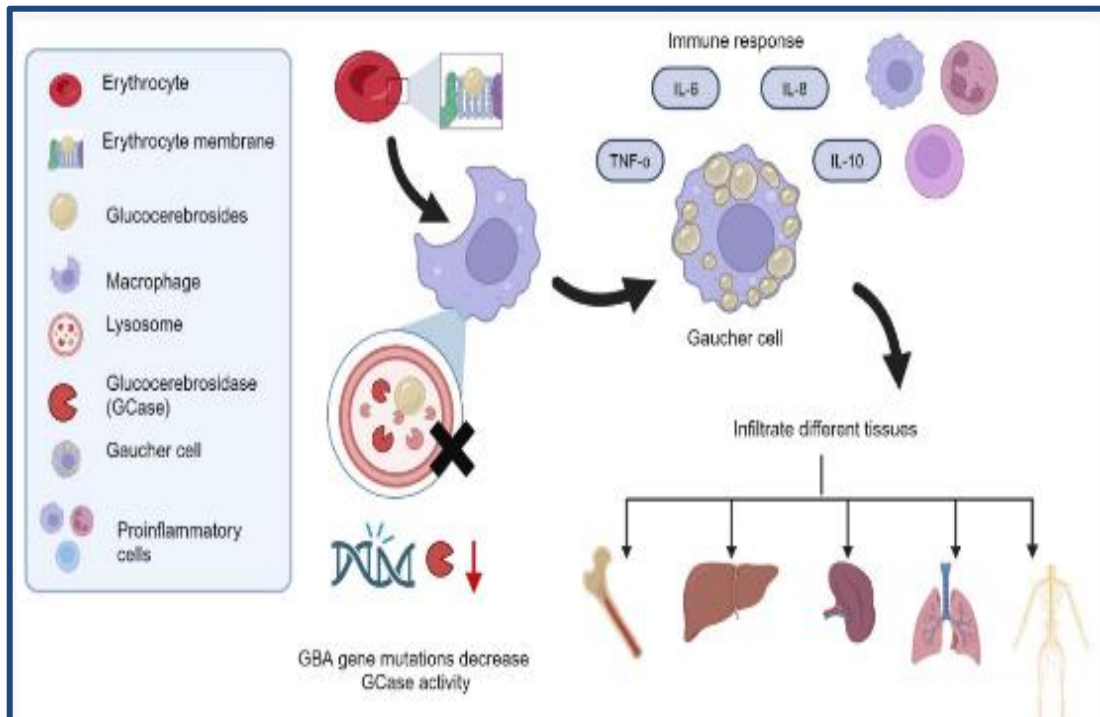


FIGURE 03 : physiopathologie de la maladie de Gaucher (18)

2.2.1) Défaut enzymatique :

- La mutation du gène GBA1 entraîne une diminution ou une absence d'activité de la glucocérébrosidase. Cette enzyme lysosomale, normalement responsable de la dégradation du glucocérébroside en glucose et Céramide, devient inactive ou partiellement fonctionnelle.
- L'enzyme déficiente ne peut pas dégrader le glucocérébroside, qui s'accumule progressivement dans les Lysosomes des macrophages (19).

2.2.2) Accumulation lysosomale de glucocérébroside :

- Le glucocérébroside non dégradé s'accumule dans les macrophages, entraînant leur transformation en Cellules de Gaucher. Ces cellules ont un cytoplasme spumeux rempli de dépôts lipidiques et présentent Une activité enzymatique lysosomale altérée.
- Elles s'accumulent principalement dans la moelle osseuse, la rate, le foie et dans certains cas, le système Nerveux central (types neuronopathiques) (20).

2.2.3) Dysfonction des macrophages et inflammation chronique :

Les cellules de Gaucher libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et TNF- α . Cette réponse inflammatoire entraîne :

- Une activation excessive du système immunitaire.
- Une hématopoïèse inefficace responsable d'anémie et de thrombopénie.
- Une altération du métabolisme osseux, augmentant le risque de fractures pathologiques (20).

2.2.4) Atteintes tissulaires spécifiques :

- **Moelle osseuse** : Infiltration par les cellules de Gaucher, réduisant la production normale des cellules Sanguines (anémie, thrombopénie, leucopénie).
- **Os** : Activation des ostéoclastes, entraînant ostéoporose, douleurs osseuses et fractures.
- **Rate et foie** : Hépatosplénomégalie due à la surcharge lipidique et à l'infiltration macrophagique.
- **Système nerveux central (Types 2 et 3)** : Accumulation du glucocérébroside dans les cellules neuronales, Provoquant une neurodégénérescence progressive (21).

2.2.5) Conséquences biochimiques et métaboliques :

- L'accumulation du glucocérébroside affecte le métabolisme des autres sphingolipides, favorisant la production de céramides toxiques.
- Des études suggèrent une interaction avec l' α -synucléine, ce qui pourrait expliquer le risque accru de maladies neurodégénératives comme Parkinson et la démence à corps de Lewy (19).

2.2.6) Autres éléments importants : Corrélation génotype-phénotype

- Certaines mutations comme N370S sont associées à une forme plus bénigne (Type 1).
- D'autres mutations, comme L444P, sont corrélées avec une atteinte neuronopathiques sévère (22).

2.3) Caractéristiques générales de la maladie de Gaucher :

- La maladie de Gaucher (MG) est une maladie de surcharge lysosomale de transmission autosomique Récessive due à un déficit en glucocérébrosidase (ou glycosylceramidase ou β -glucosidase acide, GBA) ou exceptionnellement en son activateur, la saposine C.
- La glucocérébrosidase permet d'hydrolyser le glucosylcéramide (ou glucocérososide), sphingolipide issu De la dégradation des membranes cellulaires, en céramide (ou cérososide) et glucose. Dans la MG, le glucosylcéramide non dégradé s'accumule principalement dans les lysosomes des macrophages. Ces derniers adoptent alors une morphologie caractéristique (cellules de Gaucher) (4).

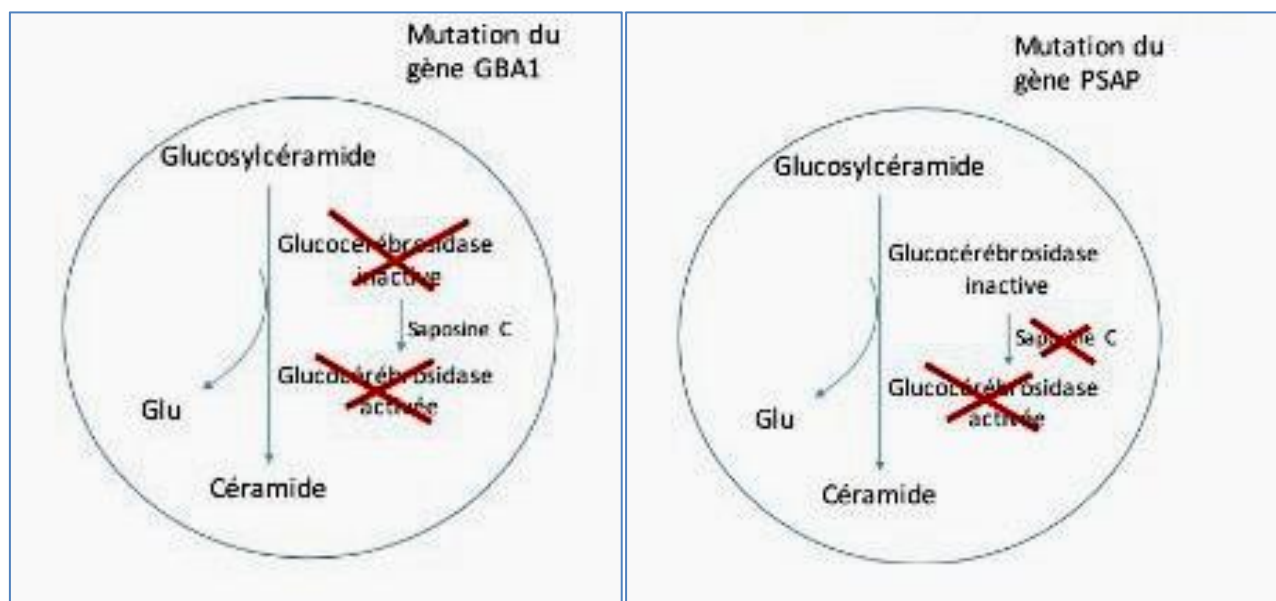


FIGURE 04 : les mutations génétiques impliquées dans la maladie de Gaucher(23)

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

- **La MG de type 1 (non neuropathique)** : dont l'expression est très hétérogène allant de formes Asymptomatiques tout au long de la vie à des formes sévères dès l'enfance. Il peut associer à des degrés Variables une organomégalie, des cytopénies et des atteintes osseuses.
- **La MG de type 2 (neuropathique aigue)** : est une forme exceptionnelle, d'expression très précoce et de Mauvais pronostic.
- **La MG de type 3 (neuropathique chronique)** : est une forme rare associant une encéphalopathie Progressive de sévérité variable et des manifestations communes au type 1 (4).

3) SIGNES DE LA MALADIE DE GAUCHER :

3.1) Formes cliniques :

3.1.1) La maladie de Gaucher de type 1 (MG1) : Non neuropathique

- Est la forme la plus fréquente de cette pathologie, représentant environ 95 % des cas.
- Les signes cliniques, qui peuvent être légers à graves, peuvent débuter pendant l'enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte.
- En France, l'âge médian de l'apparition des symptômes se situe autour de 15 ans (0 – 77 ans), tandis que l'âge médian au moment du diagnostic est généralement de 22 ans (0 – 84 ans).

3.1.1.1) Manifestations de la MG1 :

- **Splénomégalie** : Plus de 90 % des patients présentent une splénomégalie, parfois volumineuse, pouvant être associée à des douleurs importantes, particulièrement en cas d'infarctus splénique.
- **Hépatomégalie** : Présente dans 60 à 80 % des cas.
- **Cytopénies** : Les troubles sanguins, notamment la thrombopénie, l'anémie, et plus rarement la leucopénie, sont fréquemment observés.
- **Signes hémorragiques** : Bien que souvent modérés, ces signes incluent des épistaxis (parfois dès l'enfance), des gingivorragies, des hématomes spontanés, des pétéchies, ou encore des antécédents d'hémorragies lors de gestes chirurgicaux ou de traumatismes.
- **Atteintes osseuses** : Les douleurs osseuses aiguës, souvent localisées au bassin et aux membres inférieurs sont fréquentes. Celles-ci peuvent être dues à des infarctus osseux, à des ostéonécroses aseptiques ou à des fractures pathologiques. Ces douleurs peuvent parfois ressembler à des signes d'inflammation (fièvre, Œdème), simulant un tableau d'ostéomyélite. Une ostéopénie ou une ostéoporose peut survenir, même chez Des patients jeunes. Parfois, les atteintes osseuses restent asymptomatiques et sont uniquement détectées Par des examens d'imagerie.
- **Asthénie** : L'asthénie est un symptôme fréquent et peut avoir un impact significatif sur la vie scolaire et Professionnelle, entraînant une altération de la qualité de vie, souvent mesurée à l'aide de l'échelle EQ5D.

3.1.1.2) Autres manifestations rares :

Les symptômes peuvent être non spécifiques et se chevaucher avec des troubles plus courants, tels que la leucémie, les infections virales ou d'autres cancers, ce qui entraîne souvent un long parcours diagnostique.

3.1.1.3) Spécificités pédiatriques :

- Chez les enfants, la présentation clinique de la MG1 est généralement similaire à celle de l'adulte. cependant, la précocité des symptômes est souvent corrélée à la sévérité de la maladie.
- La splénomégalie est présente dans environ 95 % des cas chez les enfants, et en l'absence de traitement, elle peut entraîner un retard de croissance et de puberté dans la majorité des cas.
- Les atteintes osseuses chez les enfants sont comparables à celles observées chez les adultes. Les crises osseuses douloureuses sont particulièrement fréquentes, touchant environ 30 % des enfants.
- De plus, l'asthénie, les douleurs osseuses et la qualité de vie sont évaluées à l'aide d'échelles adaptées à l'âge pédiatrique, permettant une évaluation plus précise de l'impact de la maladie sur les enfants (24).

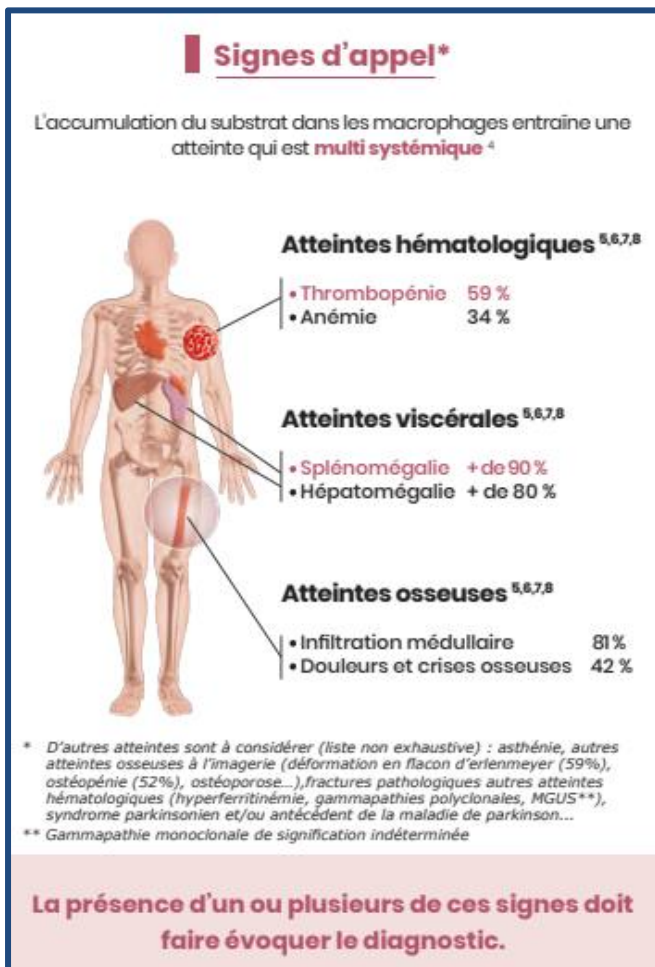


FIGURE 05 : la MG1 chez l'adulte (25)

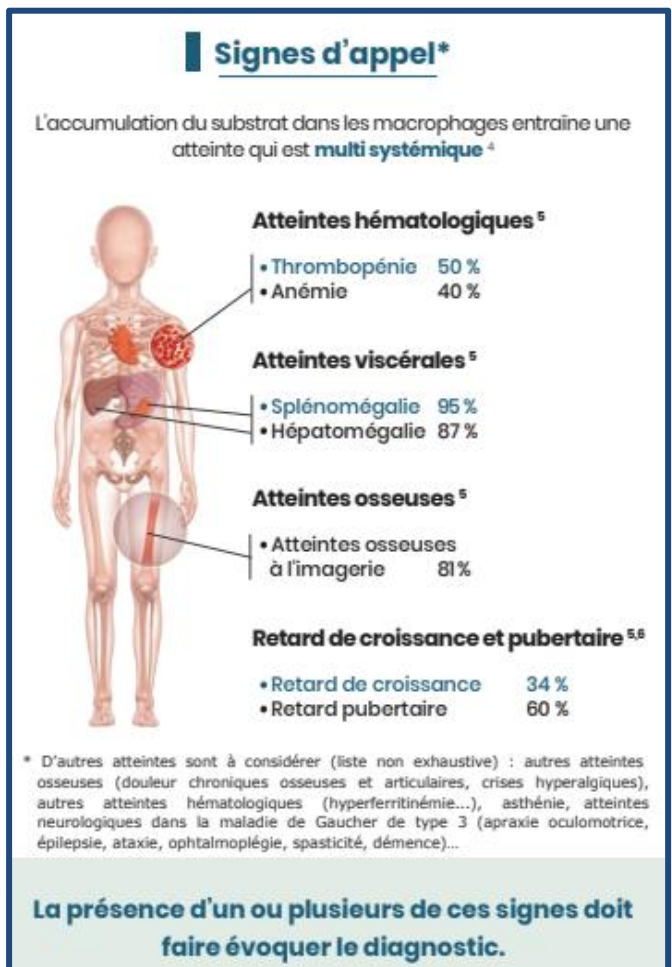


FIGURE 06 : la MG1 chez l'enfant (25)

3.1.1.4) Maladie de Gaucher et la maladie de Parkinson :

Chez les patients atteints de MG de type 1, le risque de maladie de Parkinson (MP) a été décrites, est augmenté de 6 à 17 fois comparativement à la population générale, avec des formes en général plus précoces. Sur le plan génétique il existe des mutations du gène GBA hétérozygotes ou homozygotes associées à un phénotype neurologique de MG, notamment p. Leu483Pro.

Une mutation (même hétérozygote) de la GCase engendre un déficit partiel ou une anomalie fonctionnelle de l'enzyme, entraînant un défaut de dégradation lysosomale de l' α -synucléine qui se polymérise alors, formant les corps de Lewy caractéristiques de la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy. Par ailleurs, l'excès de glucosylcéramide influence la transformation amyloïde de l' α -synucléine en agrégeant les oligomères solubles en corps de Lewy, qui eux-mêmes ont un effet inhibiteur de la GCase.

Mais jusqu'à maintenant l'efficacité du traitement spécifique de la MG sur l'incidence de la maladie de Parkinson n'est pas connue (26).

3.1.2 La MG de type 2 (MG2) : Neuropathique aigue

La forme la plus grave et rare de la maladie de Gaucher, dénommée type 2 (MG2), représente moins de 1 % des cas. À la naissance, les patients ne présentent généralement aucun signe clinique, mais développent au cours de la première année de vie, généralement entre 3 et 6 mois, une atteinte neurologique progressive et sévère. Cette atteinte se manifeste par une irritabilité, une hypertonie ou une hypotonie, des crises épileptiques, une paralysie supra nucléaire associée à un strabisme évoluant vers une ophtalmoplégie complète. L'hépatosplénomégalie est fréquemment observée (27).

Dans les formes les plus précoces, une ichtyose peut également se manifester. L'évolution clinique de la maladie conduit généralement à des complications graves telles qu'une dysphagie, un stridor, une cachexie, avant que le décès survienne généralement au cours des trois premières années de vie.

Plus rarement, la maladie de Gaucher type 2 peut se présenter sous une forme périnatale létale, débutant in utero ou immédiatement après la naissance, souvent après un accouchement prématuré. Des signes tels qu'une anasarque non immune, parfois associée à une thrombopénie anténatale, un immobilisme fœtal, une ichtyose, une hépatosplénomégalie et une arthrogrypose sont fréquemment observés dans ces formes périnatales (28).

3.1.3 La Maladie de Gaucher de Type 3 (MG3) : Neuropathique chronique ou juvénile

La maladie de Gaucher de type 3 (MG3) représente une forme rare de la maladie de Gaucher, avec une prévalence d'environ 5 % des cas en France. Elle se distingue par une hétérogénéité phénotypique importante, et le diagnostic peut être retardé jusqu'à l'âge adulte. Comme dans la MG1, les patients présentent des signes systémiques (organomégalies, anomalies osseuses), mais la MG3 se caractérise en plus par des manifestations neurologiques, le plus souvent détectées durant l'enfance.

3.1.3.1) Manifestations neurologiques :

- **Troubles du regard** : Ils constituent parfois la seule atteinte neurologique objectivable à l'examen clinique. Ils se manifestent souvent par un strabisme convergent et une paralysie supra nucléaire du regard horizontal. Les saccades oculaires horizontales sont lentes ou absentes, compensées par un clignement des paupières. En revanche, la poursuite oculaire et le réflexe oculo-céphalique restent généralement intacts.
- **Troubles moteurs** : Les patients peuvent présenter un large éventail de troubles moteurs, incluant un Syndrome cérébelleux, des tremblements, des myoclonies, de la dystonie, un syndrome parkinsonien, ainsi qu'un syndrome pyramidal avec spasticité dans les formes avancées.
- **Épilepsie** : Les crises épileptiques sont fréquentes, de types variés (tonico-cloniques, myocloniques, Généralisées) et peuvent coexister chez un même patient. Dans les formes sévères, elles s'intègrent dans une épilepsie myoclonique progressive, souvent pharmaco résistante.
- **Troubles cognitifs et comportementaux** : Les patients peuvent présenter des retards de développement Intellectuel, des troubles des apprentissages, des troubles du spectre autistique, des TDAH, ainsi qu'un déclin cognitif à l'âge adulte (objectivé par les échelles MMSE ou BREF).

La forme la plus grave de MG3 évolue vers une encéphalopathie chronique progressive, responsable d'un handicap majeur du fait de l'association de troubles moteurs, d'une épilepsie sévère et de déficits cognitifs marqués.

3.1.3.2) Manifestations physiques associées :

- Cyphose thoracique (même en l'absence de tassements vertébraux).
- Opacités cornéennes.
- Calcifications valvulaires cardiaques, notamment chez les patients homozygotes pour la mutation D409H (c.1342G>C) (29).

3.1.4) MANIFESTATIONS CLINIQUES RARES DE LA MG :

Manifestations biliaires : Présence de lithiases biliaires, fréquente chez les patients atteints, pouvant entraîner des complications cholécystiques.

Manifestations cardiaques : Un souffle cardiaque est parfois observé, secondaire à une valvulopathie. Plus rarement, les patients peuvent développer une péricardite, pouvant être hémorragique ou exceptionnellement constrictive.

Manifestations cutanées : Une pigmentation brun-jaune est rapportée, prédominant au niveau du visage et des tibias.

Manifestations dentaires : Elles sont principalement liées à une infiltration mandibulaire, se traduisant par la présence de pseudo-kystes et de parodontopathies.

Manifestations gastro-intestinales (très rares) : Les signes incluent des douleurs abdominales et une diarrhée pouvant orienter vers une entéropathie exsudative. Des adénopathies mésentériques, une hyperplasie lymphoïde iléale, une infiltration colique ou une hémorragie digestive ont été décrites dans quelques cas.

Manifestations hépatiques : Possibilité de cytolyse hépatique, de stéatose, voire de cirrhose, notamment dans les formes évoluées.

Manifestations métaboliques : Une insulino-résistance peut se développer, suggérant une implication métabolique secondaire.

Manifestations ophtalmologiques : Les anomalies décrites incluent des opacités cornéennes et un amincissement rétinien, pouvant altérer la vision.

Manifestations pulmonaires :

- Une toux et une dyspnée peuvent traduire une pneumopathie interstitielle.
- Un syndrome restrictif peut apparaître, secondaire aux déformations vertébrales.
- Une hypertension artérielle pulmonaire est parfois observée, en particulier chez les patients splénectomisés.

Manifestations rénales : De rares cas d'insuffisance rénale ou de syndrome néphrotique ont été rapportés, bien que leur lien direct avec la maladie de Gaucher reste incertain.

Manifestations salivaires (très rares): Une diminution de la sécrétion salivaire a été exceptionnellement observée (30).

3.2) COMPLICATIONS :

3.2.1) Complications hématologique :

- **Thrombopénie :** Présente chez 60 à 90 % des patients, elle peut entraîner un syndrome hémorragique, notamment des saignements muqueux, des ecchymoses et des hématomes spontanés (31).
- **Thrombopathie**
- **Troubles de la coagulation (32).**
- **Anémie :** Fréquente, elle est souvent associée à une élévation des taux de ferritine, indiquant une surcharge en fer (33).
- **Pics monoclonaux et risque de myélome multiple dans la maladie de Gaucher (MG) :** Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher, la prévalence des pics monoclonaux est significativement augmentée, variant de 1 % à 35 % selon les séries. Ces anomalies peuvent se présenter sous forme de pics monoclonaux simples, doubles ou triples, parfois isolés (MGUS) ou associées à une hémopathie maligne. La présence d'une MGUS ne semble pas corrélée à une sévérité accrue de la MG, mais elle constitue, avec l'hypergammaglobulinémie, un facteur de risque reconnu de progression vers un myélome multiple.

L'incidence du myélome multiple est effectivement plus élevée chez les patients Gaucher, avec un risque relatif estimé entre 1,3 et 51 comparativement à la population générale.

Sur le plan physiopathologique, le mécanisme à l'origine de ces pics monoclonaux n'est pas encore entièrement élucidé. Toutefois, une étude récente menée par Nair et al. a mis en évidence une spécificité antigénique des immunoglobulines monoclonales dirigées contre la glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) chez 17 des 20 patients Gaucher étudiés. Cette spécificité a également été retrouvée chez 33 % des patients présentant une MGUS sporadique. Ces données suggèrent un lien potentiel entre le dérèglement du métabolisme lipidique.

notamment l'accumulation de glucosylsphingosine et la genèse de gammopathies monoclonales et de myélomes multiples, même en dehors du contexte de la maladie de Gaucher (26).

3.2.2) Atteintes osseuses :

1-Douleurs osseuses et crises osseuses : Les douleurs osseuses sont fréquentes dans la maladie de Gaucher, souvent localisées aux articulations, jambes et dos. 15 à 20 % des patients rapportent des crises osseuses aiguës, très douloureuses, dues à une interruption du flux sanguin dans l'os (ischémie/infarctus osseux). Ces crises s'accompagnent parfois de fièvre, gonflement et rougeur.

“La douleur est souvent soudaine, très intense, localisée à une hanche ou un genou, et causée par un arrêt de la circulation sanguine.” Dr Weinreb

2-Douleurs articulaires, arthrite et lésions articulaires : L'infiltration des cellules de Gaucher dans la moelle osseuse perturbe le remodelage osseux, entraînant des malformations telles que la déformation en "flacon d'Erlenmeyer" au niveau des fémurs.

Ces anomalies peuvent conduire à des douleurs articulaires et à des lésions articulaires, affectant la mobilité du patient.

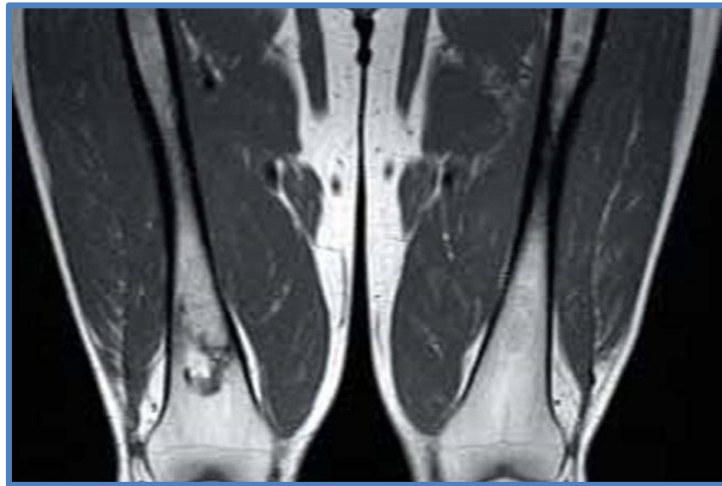


FIGURE 07 : Une déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer : la maladie de Gaucher (34)

3- Nécrose avasculaire (ostéonécrose / AVN) : Quand une zone de l'os ne reçoit plus assez de sang, elle meurt; cela provoque des fissures, un effondrement osseux, des douleurs sévères, surtout dans les os porteurs (bassin, fémur) et peut mener à une arthrose précoce ou fractures.

C'est comparable à une crise cardiaque, mais dans l'os : le tissu meurt, même s'il cicatrise ensuite, sa fonction est altérée (35), en particulier de la tête fémorale et du plateau tibial, peuvent se compliquer d'arthrose et sont sources de douleurs chroniques, impactant le pronostic fonctionnel et justifiant parfois, un remplacement prothétique de l'articulation concernée (31).

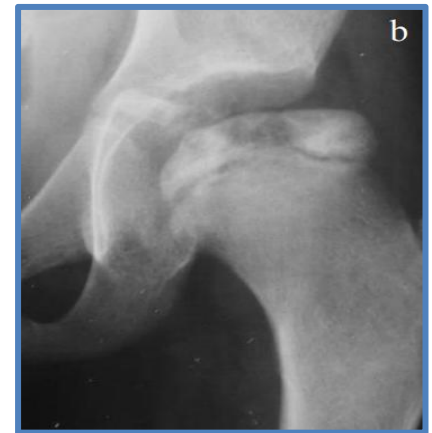


Figure 08 : Radiographie de la hanche gauche montrant une ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche (36)

4- Perturbation du remodelage osseux : Normalement, l'os est en perpétuel renouvellement : Ostéoclastes détruisent l'os ancien, Ostéoblastes reconstruisent l'os neuf.

les cellules de Gaucher sécrètent des substances inflammatoires qui inhibent les ostéoblastes, empêchant la reconstruction osseuse.

“Les cellules de Gaucher semblent toxiques pour les ostéoblastes, bloquant leur maturation.” Dr Weinreb

5- Altération de la circulation sanguine osseuse : Les cellules de Gaucher s'accumulent dans la moelle osseuse, provoquant un blocage du flux sanguin via :

- Compression des vaisseaux.
- Libération de substances inflammatoires.
- Formation de micro-caillots.

Cela cause des lésions irréversibles ou temporaires de l'os.

6- Ostéoporose et fractures pathologiques : La diminution de la densité minérale osseuse (ostéopénie puis ostéoporose) augmente le risque de fractures.

- Les facteurs aggravants incluent : Carence en calcium/vitamine D, Alcool, tabac, Sédentarité, ménopause
- Un test de densité osseuse (DEXA) est recommandé pour surveiller l'état osseux.

7- complications osseuses rares : Une cyphose thoracique ou une gibbosité en cas de tassements vertébraux. Les complications osseuses peuvent avoir un retentissement significatif, tant sur le plan fonctionnel que sur la qualité de vie des patients (35).

3.2.3) Maladie de Gaucher (MG) et maladie de Parkinson (MP):

Bien que la maladie de Gaucher de type 1 soit classiquement définie comme non neuronopathiques, des données récentes indiquent une susceptibilité accrue au développement de manifestations neurologiques, notamment la maladie de Parkinson.

Les personnes atteintes de MG de type 1 présentent un risque de MP multiplié par 6 à 17 par rapport à la population générale, avec une survenue généralement plus précoce. Cette association est fortement corrélée à la présence de mutations du gène GBA, qu'elles soient homozygotes ou hétérozygotes. Certaines mutations, en particulier p. Leu483Pro, connues pour leur implication dans les formes neuronopathiques de la MG, sont particulièrement associées à la MP.

Sur le plan physiopathologique, un déficit enzymatique partiel en glucocérébrosidase (GCase), même chez les porteurs hétérozygotes, perturbe le catabolisme de l' α -synucléine, favorisant son accumulation sous forme de corps de Lewy — marqueurs pathognomoniques de la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy. De plus, l'accumulation de glucosylcéramide favoriserait l'agrégation pathologique de l' α -synucléine, laquelle, en retour, inhibe davantage la GCase, renforçant ainsi un cercle vicieux neurodégénératif. À ce jour, l'impact du traitement enzymatique substitutif sur l'incidence ou l'évolution de la MP reste incertain.

3.2.4) Maladie de Gaucher et risque de cancers solides :

Plusieurs études suggèrent une élévation du risque de certains cancers solides, notamment les carcinomes hépatocellulaires, les mélanomes et les cancers du pancréas, chez les patients atteints de MG (26), un risque potentiellement accru par la splénectomie, bien que le niveau de preuve reste faible (33).

Deux principales hypothèses physiopathologiques sont évoquées :

- **Une altération du microenvironnement immunitaire**, caractérisée par une production accrue de cytokines pro-inflammatoires, une activation des macrophages M2, une réponse lymphocytaire T dysfonctionnelle et une diminution de l'activité des cellules Natural Killers.
- **Un déséquilibre du métabolisme des sphingolipides**, en particulier une accumulation de glucosylsphingosine, qui perturberait les fonctions lysosomales des cellules tumorales, favorisant leur survie et leur prolifération (26).

3.2.5) Complications viscérales :

1-Organomégalie : Une hépato-splénomégalie est presque constante, accompagnée parfois d'une fibrose hépatique, voire d'une cirrhose. L'hypertension portale est rare mais possible.

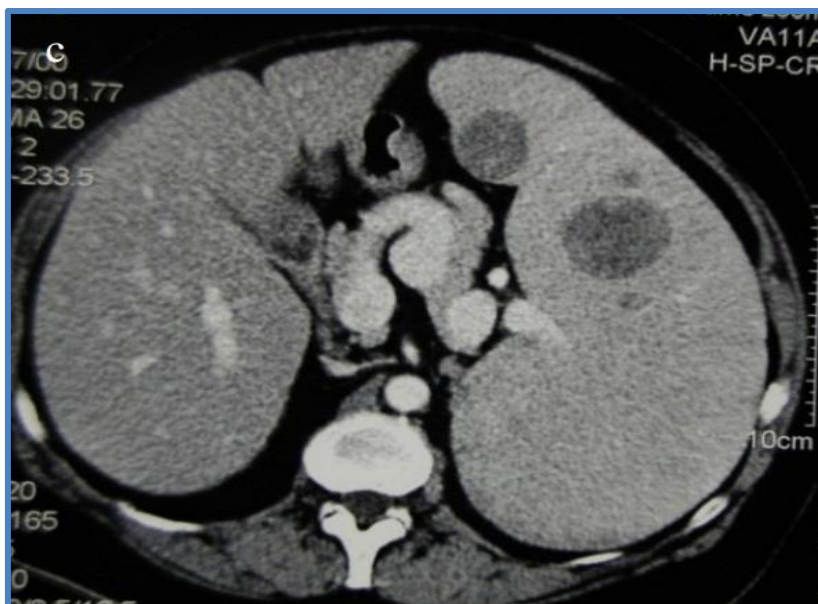


FIGURE 09 : Tomodensitométrie abdominale montrant une splénomégalie et des nodules spléniques au cours d'une maladie de Gaucher (36)

2- autre atteinte : Des atteintes pulmonaires, incluant une fibrose interstitielle et une hypertension pulmonaire, peuvent également survenir (37).

3.2.6) Complications neurologiques :

Les formes neuronopathiques (types 2 et 3) présentent des signes neurologiques sévères : retard psychomoteur, troubles oculomoteurs, spasticité, myoclonies, épilepsie, troubles cognitifs progressifs. (38). Des études récentes suggèrent que même les patients de type 1 peuvent présenter des manifestations neurologiques légères : neuropathie périphérique, syndrome parkinsonien.

Note : Les patients splénectomisés sont exposés à une aggravation de leur maladie par augmentation du risque de survenue d'événements osseux, de fibrose hépatique voire de cirrhose et d'Hypertension artérielle pulmonaire (31).

3.3) Diagnostic de la maladie :

3.3.1) dosage enzymatique : test de référence

Le diagnostic de la maladie de Gaucher repose principalement sur la mesure de l'activité de la β -glucocérébrosidase (ou β glucosidase acide) dans les leucocytes ou les fibroblastes, mais est de plus en plus fréquemment réalisée dans les taches de sang sur papier buvard en multiplex.

La mesure de l'activité enzymatique doit être effectuée par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR). Et tout résultat anormal ou douteux doit être confirmé par des analyses complémentaires avant d'affirmer le diagnostic de MG. Dans l'analyse biologique il faut toujours se méfier entre autres, sur le même échantillon, de la maladie de Niemann pick (déficit en sphingomyélinase acide), dont la présentation clinique peut être très proche de celle de la maladie de Gaucher.

En cas de suspicion de MG avec activité normale de la glucocérébrosidase et élévation des biomarqueurs plasmatiques, il conviendra d'évoquer un exceptionnel déficit de l'activateur de la glucocérébrosidase (saposine C) (39).

Les valeurs habituelles de l'activité enzymatique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher varient entre 10 et 30% de la valeur normal.



Image 01: Analyse génétique échantillonnage sur papier buvard CentoCard
(Service médecine interne -Laghout)

3.3.2) Analyse génétique : identification des mutations

Le diagnostic de la maladie de Gaucher peut être confirmé par une analyse génétique ciblée du gène GBA1, localisé sur le bras long du chromosome 1. Ce gène code pour l'enzyme β -glucocérébrosidase.

La mise en évidence de mutations pathogènes sur les deux allèles du gène permet de valider le diagnostic et d'apporter des éléments utiles au pronostic. À ce jour, plus de 200 mutations du gène GBA1 ont été identifiées, avec des prévalences variables selon les populations.

Les cinq mutations les plus couramment retrouvées sont :
N370S, 84GG, L44P, IVS2, et REC.

Bien qu'il n'existe généralement pas de relation directe entre le génotype et le phénotype, certaines mutations, comme L44P et D409H, sont associées à des formes cliniques plus sévères de la maladie (40).



Image 2 : Participation à la procédure de collecte de sang sur carte CentoCard dans le cadre du dépistage des maladies génétiques rares, durant mon stage en médecine interne.

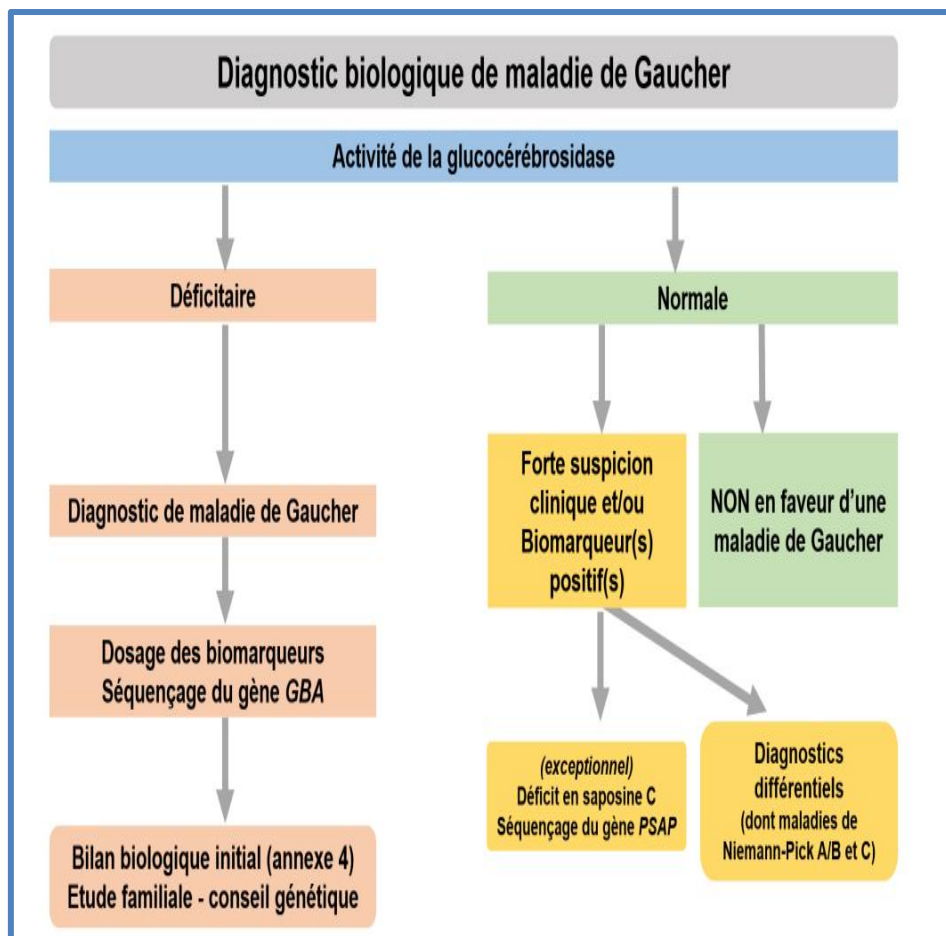


FIGURE 10 : Diagnostic biologique de la MG (41)

3.3.3) Autres :

3.3.3.1) Le myélogramme :

Bien que non indispensable à la confirmation du diagnostic, le myélogramme est fréquemment pratiqué lors du bilan initial afin d'écartier d'autres pathologies. Il peut révéler des cellules caractéristiques de la maladie de Gaucher, reconnaissables mais parfois difficiles à identifier, en particulier pour un cytologiste peu expérimenté. La distinction est d'autant plus délicate que des cellules dites pseudo-Gaucher peuvent apparaître dans diverses affections hématologiques malignes ou infectieuses, telles que le myélome multiple, la maladie de Waldenström, certains lymphomes, la leucémie myéloïde chronique, ou encore les infections à mycobactéries atypiques (42).

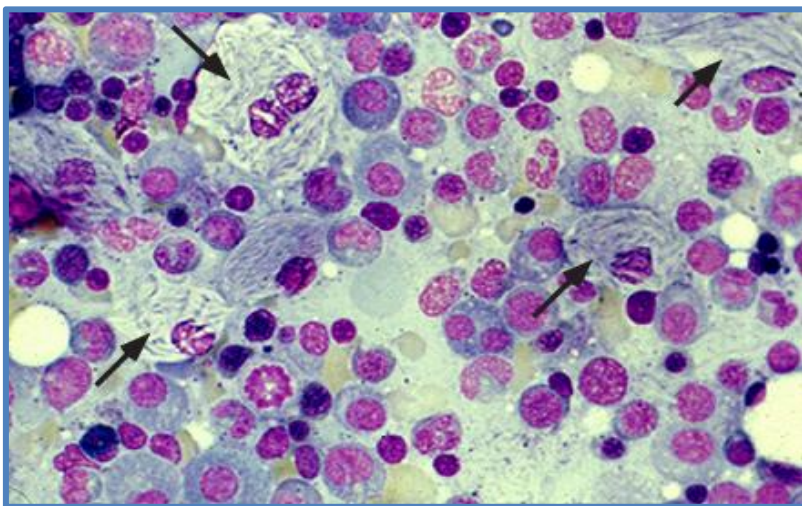


Figure 11 : Cellules de Gaucher vues au microscope optique sur ponction de moelle osseuse (43)

3.3.3.2) Diagnostic prénatal :

Par mesure de l'activité enzymatique des villosités chorales à 10-12 semaines d'aménorrhée ou des cellules amniotiques en culture vers 16 semaines d'aménorrhée.

Il n'est proposé que dans les cas de maladie de Gaucher de type 2 et 3 (raisons éthiques) (44).

3.4) Evaluation initiale :

L'évaluation initiale d'un patient suspecté de maladie de surcharge ou de pathologie systémique repose sur une approche multidisciplinaire. Elle associe un examen clinique approfondi incluant une bucco-dentaire et ophtalmologique systématique, à une batterie d'examen biologiques et d'imagerie. En fonction des manifestations cliniques observées, d'autres explorations ciblées peuvent être justifiées (45).

3.4.1) Examens biologiques :

3.4.1.1) Numération Formule Sanguine (NFS) :

- Permet d'évaluer la sévérité d'éventuelles cytopénies (anémie, thrombopénie, leucopénie).
- La pancytopénie par hypersplénisme ou infiltration médullaire est fréquente (46).
- Chez les patients ayant subi une splénectomie, les anomalies hématologiques peuvent être masquées, avec un hémogramme apparaissant dans les limites de la normale (45).

3.4.1.2) Dosage de la ferritine sérique :

La ferritine est fréquemment élevée, traduisant une surcharge macrophagique en fer ou une inflammation chronique, Toutefois, elle reste un marqueur peu spécifique, car influencée par de nombreuses pathologies inflammatoires ou métaboliques (47). En revanche, le coefficient de saturation de la transferrine (CST) reste habituellement normal, ce qui oriente vers une hyperferritinémie non liée à une hémochromatose primitive (45).

3.4.1.3) Électrophorèse des protéines sériques (EPS) avec immunofixation et dosage des chaînes légères libres plasmatiques :

(Ces examens sont utiles pour dépister une dyscrasie plasmocytaire, une gammopathie monoclonale ou une pathologie associée, notamment dans les formes atypiques ou sévères).

3.4.1.4) Bilan de la coagulation :

Comprend le taux de prothrombine (TP) ou temps de Quick (TQ) et le temps de céphaline activée (TCA). Une anomalie de ces paramètres peut refléter un déficit en facteurs de coagulation peuvent être secondaires à une insuffisance hépatique rare dans la maladie de Gaucher ou à un déficit en vitamine K, parfois observé dans certaines maladies de surcharge comme la maladie de Gaucher (46).

3.4.1.5) Bilan hépatique :

Inclut les transaminases (ASAT, ALAT), la gamma-glutamyl transférase (GGT), les phosphatases alcalines (PAL) et la bilirubine totale. Il évalue une éventuelle atteinte hépatocellulaire ou cholestatique, fréquente dans les contextes de surcharge viscérale. Celui-ci est plus rarement perturbé. Si c'est le cas, les phosphatases alcalines et gamma GT sont augmentés, tandis que les transaminases le sont rarement (48).

3.4.1.6) Fonction rénale :

Dosage de la créatinine avec calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe). Une insuffisance rénale peut orienter vers une atteinte systémique plus globale ou une complication métabolique.

3.4.1.7) Bilan métabolique de base :

Inclut un ionogramme sanguin, une glycémie à jeun et une albuminémie. Ces données sont essentielles pour évaluer l'état général et la fonction hépatique de synthèse.

3.4.1.8) Équilibre phosphocalcique :

Dosage du calcium, du phosphore et de la vitamine D 25(OH). Une carence en vitamine D est plus fréquente chez ces patients que dans la population générale, favorisant des complications osseuses.

3.4.1.9) Dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique :

Ces vitamines hydrosolubles sont indispensables à l'érythropoïèse. Leur carence peut aggraver une anémie ou simuler un tableau pseudo-mégaloblastique.

3.4.1.10) Exploration d'une anomalie lipidique (EAL) :

Une diminution du cholestérol HDL est souvent rapportée, traduisant un déséquilibre du métabolisme lipidique lié à la pathologie sous-jacente.

3.4.2) les biomarqueurs dans la maladie de Gaucher :

Biomarqueurs Le dosage plasmatique de trois biomarqueurs sanguins est recommandé : le LysoGL1 qui reflète l'accumulation du sphingolipide (glucosylcéramide), la chitotriosidase et le CCL18 qui reflètent l'activation macrophagique (45).

1- Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) :

Description : Lyso-Gb1, un métabolite dérivé du glucocérébroside, est aujourd'hui considéré comme le biomarqueur de référence (le plus spécifique et sensible) pour la MG soit par déficit enzymatique ou déficit en saposine C.

Utilisation clinique : Permettant à la fois le diagnostic, le suivi longitudinal et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Avantage :

- Spécificité élevée pour la MG.
- Son taux est fortement corrélé à la charge pathologique (la sévérité): hématologique (hépatosplénomégalie, cytopénie) mais pas à l'atteinte osseuse.
- Il peut être dosé dans le plasma ou sur papier buvard (driedblood spot) (49).

2- Chitotriosidase :

Origine : La chitotriosidase est une enzyme sécrétée par les macrophages activés.

Utilisation : Elle fut historiquement utilisée comme biomarqueur principal de la MG, notamment pour surveiller l'activité macrophagique alors le suivi de la maladie.

Limites : Environ 6% de la population générale présente une mutation homozygote entraînant un déficit en chitotriosidase, ce qui en limite l'utilité chez ces patients (50).

3- CCL18/PARC (Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine):

Origine : Le CCL18 est une chimiokine produite également par les macrophages.

Utilisations : Constitue un biomarqueur alternatif intéressant, notamment en cas de déficit génétique en chitotriosidase.

Avantages : Il reflète l'inflammation chronique et la charge de la maladie.

Limites : Moins spécifique que Lyso-Gb1 (51).

3.4.3) Séquençage du gène GBA :

Il est nécessaire d'effectuer l'analyse du gène GBA chez tous les patients, ce qui permet de confirmer le diagnostic biochimique. Dans le cas d'une suspicion de déficit en saposine C (situation rare), Le séquençage du gène prosaposine PSAP doit être effectué.

On a recensé plus de 500 variantes (mutations) sur le gène GBA. Voici les corrélations majeures entre le génotype et le phénotype :

- **c.1226A>G (actuellement renommé p. N409S)** : la présence de cette variante, qu'elle soit en homozygote ou hétérozygote, élimine le risque de la maladie de Gaucher de type 2 ou 3.
- **c.1448T>C (aujourd'hui renommé p. L483P)** : présent en homozygotie, ce variant est généralement lié à une MG de type 2 ou 3.
- **c.1342G>C (actuellement renommé p. D448H, autrefois D409H)** : présent à l'état En tant que variant homozygote, il est lié aux calcifications valvulaires de la MG3.
- Les patients porteurs de deux variantes « nuls » générant une absence totale d'activité enzymatique (RecNcil, c.84dup...) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (forme fœtale, MG2).
- Les variations phénotypiques intrafamiliales sont fréquentes et encore mal expliquées (gènes modificateurs) (45).

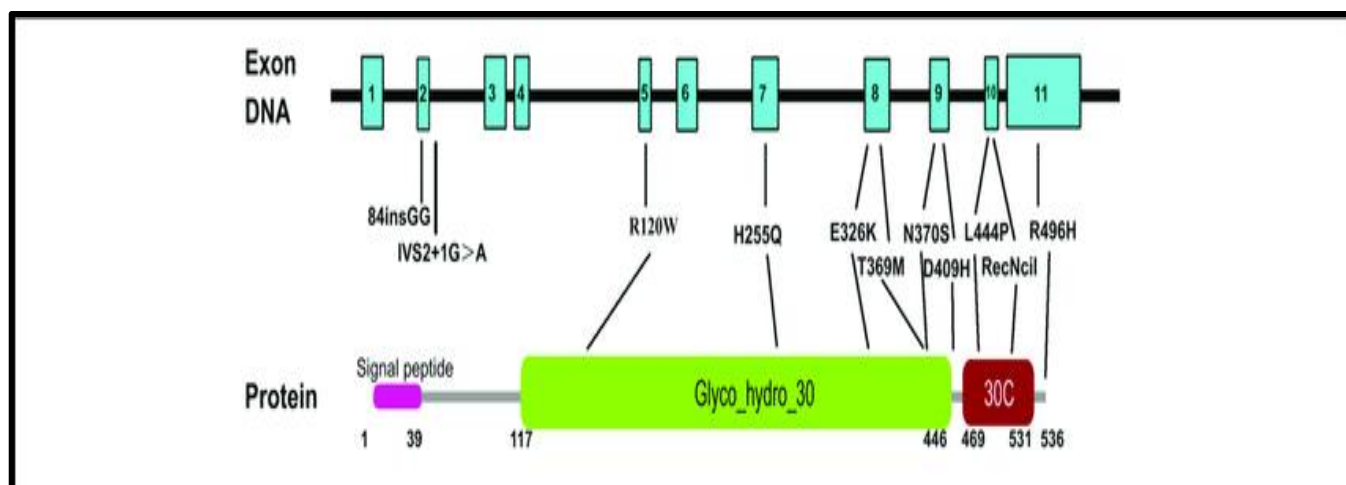


FIGURE 14 : Représentation schématique du gène GBA et de la protéine associée avec les 11 variantes à risque (58)

Toutes les variantes sont nommées selon la nomenclature standard, qui commence 39 codons après le premier codon ATG, excluant le peptide signal de 39 résidus. Le gène GBA comporte 11 exons, et la protéine comprend trois domaines : le peptide signal, le domaine glyco_hydro_30, et le domaine glycol_hydro_30C. Les chiffres situés sous la ligne représentant la protéine indiquent les limites de chaque domaine.

3.4.4) Autres :

1) Marqueurs osseux :

Les atteintes osseuses fréquentes dans la maladie de Gaucher peuvent être surveillées via différents biomarqueurs du remodelage osseux :

- **L'ostéocalcine** : Une protéine sécrétée par les ostéoblastes, constitue un marqueur de formation osseuse utile pour évaluer l'activité de minéralisation (52).
- **Le CTX (C-terminal telopeptide of type I collagen)**: Libéré lors de la dégradation du collagène de type I, est un marqueur de résorption osseuse utilisé pour évaluer l'activité ostéoclastique.
- **La phosphatase alcaline osseuse (PAO)**: Isoenzyme spécifique produite par les ostéoblastes, reflète l'activité de formation osseuse (53).

Ces biomarqueurs aident à évaluer le remodelage osseux et à détecter précocement les complications squelettiques (ostéopénie, ostéonécrose, fractures). Bien qu'aucun ne soit spécifique à la maladie de Gaucher, ils sont pertinents dans le cadre du suivi multidisciplinaire des patients (54).

2) Enzymes de conversion de l'angiotensine (ECA):

Parfois élevée reflétant l'activation macrophagique (46).

3) Perspectives : Biomarqueurs émergents :

Des travaux récents explorent de nouvelles pistes prometteuses pour affiner le diagnostic et le suivi de la maladie de Gaucher :

- **Cytokines inflammatoires : IL-1 β , IL-6, TNF- α** : Ces cytokines sont produites en réponse à l'activation chronique des macrophages, élément central de la physiopathologie de la maladie de Gaucher. Leur élévation a été démontrée chez des patients atteints, traduisant une inflammation systémique (55).

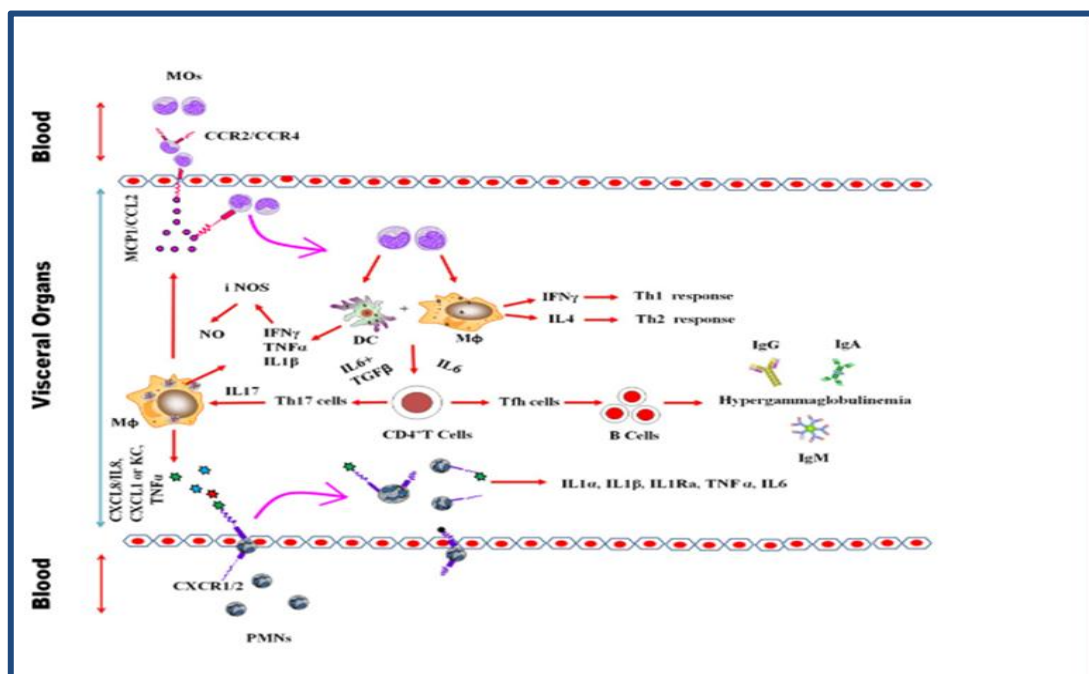


FIGURE 12 : Modèle schématique de la propagation inflammatoire dans la maladie de Gaucher (55)

- **Marqueurs de stress oxydatif : malondialdéhyde (MDA)** : Le stress oxydatif est également impliqué dans la progression de la maladie. Le malondialdéhyde (MDA), produit de peroxydation lipidique, a été proposé comme biomarqueur de dommage cellulaire accru dans certaines formes métaboliques et lysosomales (56).

- **Les microARNs circulants :**

1- les plus marquants :

miR-26b-5p : Lié à la régulation osseuse via les gènes TRPS1 et BMP-2. Son expression 66 fois plus élevée pourrait refléter les atteintes osseuses typiques de la MG.

miR-31-5p : Fortement augmenté (x50), également observé dans le carcinome hépatocellulaire. Il pourrait indiquer une fragilité hépatique, même en absence d'anomalies aux tests hépatiques classiques.

miR-195-5p et miR-16-5p : Tous deux augmentés, associés à l'activité de la glucocérébroside et à un rôle protecteur contre certains cancers solides.

miR-148b-3p : Connu pour être associé à un mauvais pronostic en cancérologie, également très élevé (x27, 5).

2-Complications potentielles liées aux mi ARN :

Les miARN identifiés semblent impliqués dans plusieurs voies biologiques liées à des complications de la MG :

TGF- β : Associée à la fibrose hépatique et à certains cancers.

FoxO : Impliquée dans le stress oxydatif et les troubles neurodégénératifs, comme la maladie de Parkinson, plus fréquente chez les patients MG.

Interaction matrice extracellulaire-récepteur :

Clé dans la déformation osseuse et les processus inflammatoires.

3-Autres :

Certains miARN comme miR-106a-5p sont associés à l'accumulation d'alpha-synucléine, protéine centrale dans la maladie de Parkinson, renforçant le lien entre GD et troubles neurologiques (57).

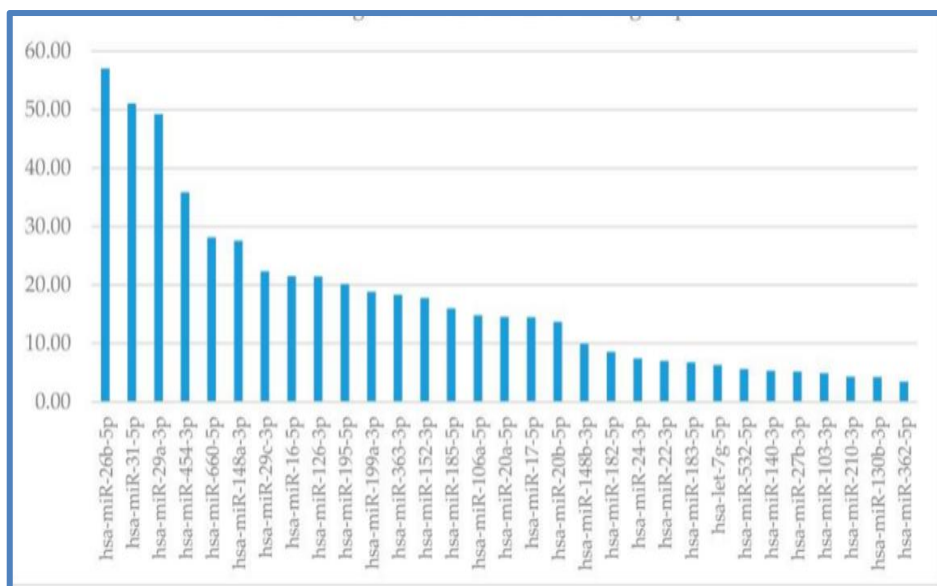


FIGURE 13 : Variation du niveau d'expression des miARN entre le groupe Gaucher et le groupe témoin. Axe des X — miARN, Axe des Y — facteur de variation (57)

Chez les patients atteints de MG, plusieurs miARN montrent une dérégulation significative.

Ces altérations pourraient expliquer certaines complications fréquentes de la maladie (osseuses, hépatiques, tumorales, neurologiques).

Ces miARN représentent des biomarqueurs prometteurs pour le suivi de la maladie et l'évaluation du risque de complications, même sous ERT.

3.4.5) examens d'imagerie :

3.4.5.1) L'échographie abdominale :

Constitue un examen essentiel pour évaluer l'atteinte des organes au moment du diagnostic initial de la maladie, ainsi que pour en assurer le suivi évolutif. Cette technique d'imagerie, basée sur l'utilisation des ultrasons, permet une visualisation précise de la taille, de la morphologie et de la structure d'organes tels que le foie et la rate. Elle est non invasive, indolore et sans risque, y compris chez l'enfant et la femme enceinte.

3.4.5.2) IRM abdominale (Imagerie par résonance magnétique)

3.4.5.3) l'atteinte des os :

Un premier bilan peut être effectué par :

1-Les radiographies : du bassin, de la colonne vertébrale, des fémurs et des tibias, ainsi que de toute autre zone douloureuse afin de rechercher les principales complications osseuses de la maladie de Gaucher (48).



FIGURE 15 : ostéonécrose humérale compliquée d'omarthrose (59) **FIGURE 16 :** ostéonécrose bilatérale des hanches et arthrose secondaire (59)

Cependant, comme les radiographies peuvent paraître normales, elles doivent être complétées par d'autres examens :

2-L'IRM osseuse : Le meilleur examen pour le bilan osseux :

- Elle se fait généralement sur la colonne vertébrale (rachis), sur le bassin, les fémurs et les tibias.
- Elle permet de voir des anomalies passées inaperçues, notamment celles qui n'ont pas provoqué de douleurs.
- Elle permet d'apprécier si la moelle osseuse est plus ou moins envahie, et de dire si les lésions sont Récentes ou anciennes (48).

2.1- Quantifier le degré d'Infiltration médullaire : hyposignal T1 et T2 médullaire osseux, inversion du gradient disco-vertébral, suivre le degré d'infiltration au cours de la maladie et sous traitement (45).

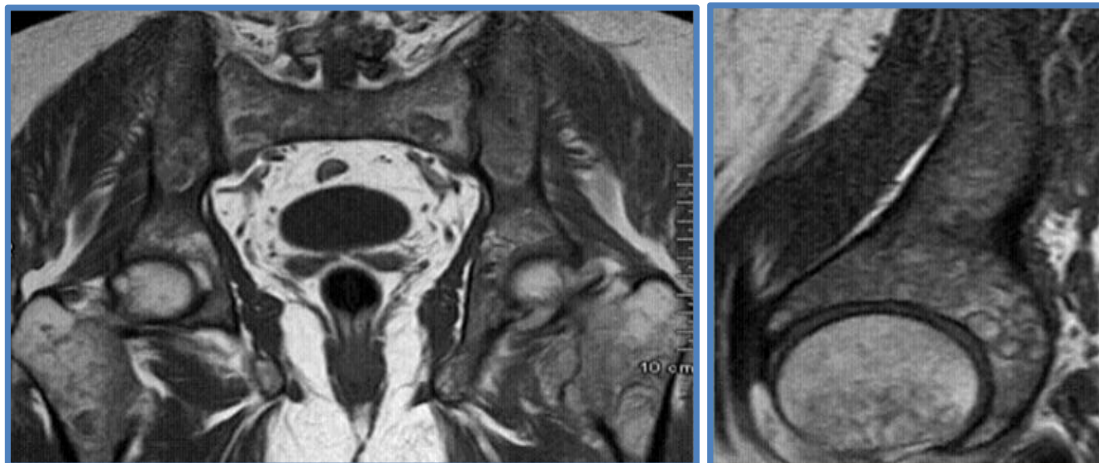


FIGURE 17 : Infiltrat médullaire hétérogène diffus : bassin et sacrum (59)

2.2- Infarctus osseux : (=ostéonécrose sous chondrale): Œdème médullaire hyperT2 puis limité par un liseré d'ostéocondensation en hyposignal (45).



FIGURE 18 : Infarctus médullaire aigu intéressant la totalité de l'hémi-bassin gauche (59)

2.3- Condensation osseuse : Atteinte mixte (infiltration médullaire et condensation-séquelles d'infarctus), ou d'ostéosclérose des os plats (en faveur d'un infarctus osseux antérieur) ou des os longs.

2.4- Déformation en Erlenmeyer : Lié au remodelage osseux bilatérale et symétrique, perte de la concavité de la région métaphysaire et élargissement anormal de l'os (fémurs et partie proximale des tibias ++) (45).

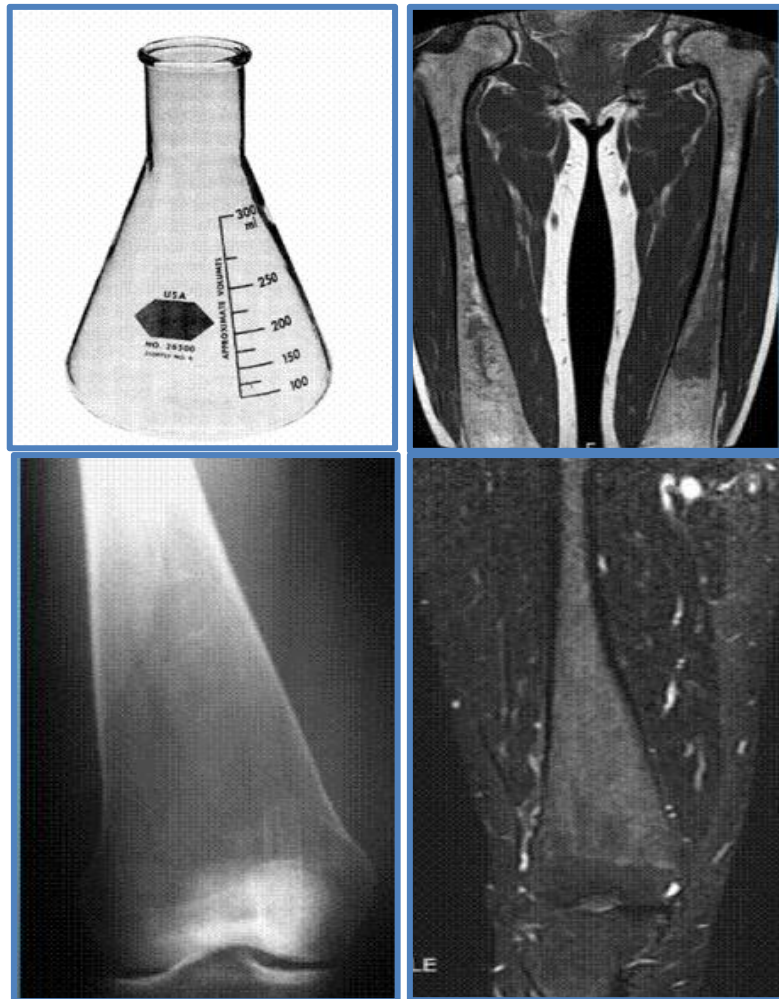


FIGURE 19 : flacon d'Erlenmeyer (59)

FIGURE 20 : infiltration médullaire/Déformation en Erlenmeyer (59)

2.5- Tassement/ Fracture. (45)



FIGURE 21 : Vertèbre fantôme séquelle d'un tassement ancien (59)

2.6- un amincissement de la corticale, des lésions lytiques (45).

3- L'ostéodensitométrie (mesure de la densité de l'os) : Permet de détecter une diminution du tissu osseux (ostéopénie = diminution modérée ou ostéoporose = diminution importante), notamment au rachis lombaire et le col du fémur (au niveau de la hanche) (48).

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

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

4- La scintigraphie osseuse : En cas d'indisponibilité ou de contre-indication à la réalisation d'une IRM osseuse une scintigraphie osseuse au Technétium 99m peut être réalisée (45) , Permet de localiser les lésions osseuses de façon précise sur l'ensemble du squelette. Cette technique utilise un produit radioactif inoffensif que l'on injecte dans le sang et qui va se fixer sur les zones anormales des os. Trois heures après l'injection du produit, le médecin peut prendre des clichés des os grâce à une caméra spéciale, et repérer les zones où l'os est très dense. L'examen n'est pas douloureux. En général, cet examen n'est pas répété dans la maladie de Gaucher. Il sert surtout à faire, au début, la carte des atteintes osseuses sur l'ensemble du squelette et permet de voir des endroits plus rarement touchés comme les humérus, les pieds ou la mâchoire où on fera ensuite une IRM pour mieux étudier les anomalies (48).

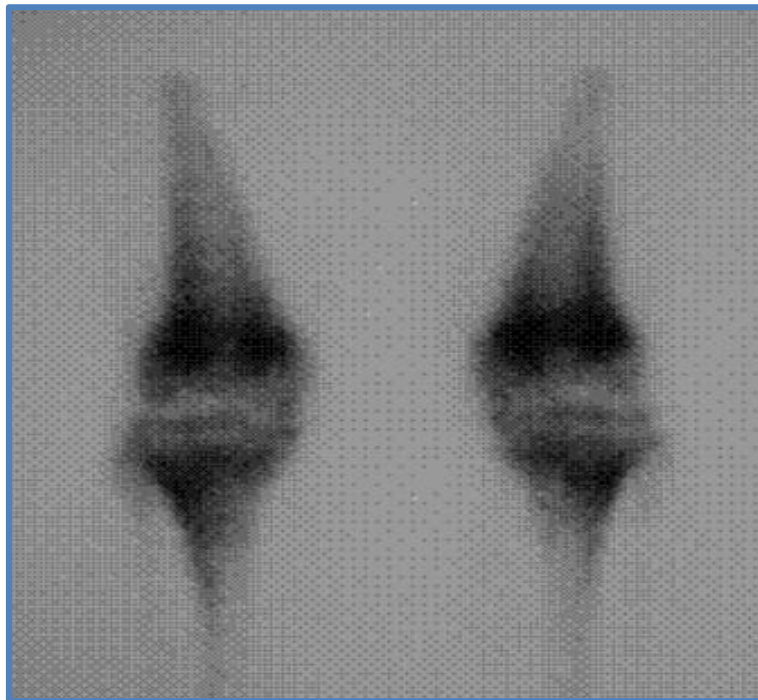


FIGURE 22 : hyperfixation fémorale et tibiale bilatérale, Diagnostic : Infarctus médullaire osseux bilatéral aigu (59)

3.4.5.4) Radiographies du squelette entier.

3.4.5.5) l'IRM corps entier : Permet de réaliser en un seul temps une IRM abdominale et une IRM osseuse.

3.4.5.6) Radiographie thoracique (45).

3.4.5.7) AUTRES :

Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 3, ou lorsque le type exact (1 ou 3) n'est pas clairement établi, des examens neurologiques sont réalisés afin d'évaluer une éventuelle atteinte du système nerveux central.

Parmi ces examens figurent :

- **L'électroencéphalogramme (EEG)** : Utilisé pour enregistrer l'activité cérébrale et détecter d'éventuelles anomalies telles que l'épilepsie.
- **Les potentiels évoqués auditifs (PEA)** : Mesurent la réponse cérébrale à des stimuli sonores, peuvent révéler des anomalies spécifiques dans le type 3.
- **L'IRM cérébrale** : Permettant de visualiser d'éventuelles altérations structurales du cerveau (48). Mettre en évidence des anomalies des noyaux gris centraux ou de la substance blanche ou une hydrocéphalie (45).
Des tests complémentaires évaluent la coordination motrice, l'équilibre, et la motricité fine (48).
- **Electro-oculographie** : Pour l'analyse des mouvements oculaires, afin de détecter d'éventuelles anomalies des saccades, parfois non décelables à l'examen clinique seul, Un examen ophtalmologique complet, incluant une ophtalmoscopie (45).
- **L'échocardiographie (échographie du cœur)** : est nécessaire aussi bien pour rechercher une atteinte du cœur qu'une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire) ou cardiomyopathie (48), aussi permet de rechercher des calcifications valvulaires.
- **Radiographie ou scanner thoracique** : à la recherche d'un syndrome interstitiel (45).
- **Le SF36** : Enfin, des questionnaires de qualité de vie peuvent être proposés afin d'apprécier l'impact fonctionnel de la maladie au quotidien par exemple le SF36.

3.5) Diagnostics différentiels :

3.5.1) les autres maladies de surcharge lysosomale :

3.5.1.1) Maladie de Niemann pic (type A et B) :

Le déficit en sphingomyélinase acide lysosomale (ou ASMD, anciennement maladie de Niemann-Pick A, A/B, et B) est une maladie génétique de transmission autosomique récessive, due à des mutations dans le gène sphingomyéline phosphodiesterase 1 (SMPD1).

La majorité des diagnostics d'ASMD concerne les enfants mais 30% des diagnostics sont faits à l'âge adulte. Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués, En cas de déficit enzymatique modéré, les patients présentent une asthénie chronique, une hépato-splénomégalie à l'origine d'une thrombopénie et de saignements, et une pneumopathie interstitielle diffuse débutant généralement chez le jeune adulte, parfois plus précocement : c'est l'ASMD viscérale chronique (NP-B), forme la plus fréquente de la maladie. Chez l'enfant il existe fréquemment un infléchissement voire une cassure staturo pondérale.

Lorsque le déficit enzymatique est plus sévère, on observe une accumulation neuronale importante de sphingomyéline et des symptômes neurologiques caractéristiques de l'ASMD infantile neuro-viscérale, avec au maximum une régression psychomotrice, une volumineuse hépato splénomégalie, une hypotonie, une pneumopathie interstitielle et une insuffisance hépatique conduisant à un décès en général avant l'âge de 3 ans (NP-A).

La forme intermédiaire ou ASMD neuro-viscérale chronique est rare (NP-A/B). Elle associe hépato-splénomégalie, pneumopathie interstitielle et atteinte neurologique à début plus tardif avec un retard psychomoteur sans régression, parfois une symptomatologie psychiatrique, une ataxie, ou un syndrome extrapyramidal.

Une consanguinité chez les ascendants renforce l'hypothèse diagnostique. L'ASMD est à connaître et à dépister car il existe maintenant une enzymothérapie spécifique dont les premiers résultats chez l'enfant et chez l'adulte sont encourageants (60).

3.5.1.2) Maladie de Fabry :

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du métabolisme, de transmission liée au chromosome X, due à des variants pathogènes du gène GLA responsables d'un déficit en alpha galactosidase A, une enzyme lysosomale.

Le déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb3) et son dérivé diacylé le lyso-Gb3 (ou globotriaosylsphingosine) dans l'organisme résultant en une affection multi systémique avec manifestations algiques(douleurs des doigts, des mains, des orteils et/ou des pieds, syndrome douloureux inexpliqué après bilan étiologique complet), dermatologiques(angio-kératomes), gastro-intestinales(douleurs abdominales, nausées, diarrhée...) ,cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques (61).

3.5.1.3) Maladie de pompe :

La maladie de Pompe (MP), également appelée glycoséose de type II, est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cette enzyme permet d'hydrolyser le glycogène lysosomal.

Son déficit conduit à une accumulation intra-lysosomale de glycogène dans la plupart des tissus, mais les symptômes sont principalement dus à l'altération des muscles squelettiques et cardiaque.

La MP comporte un large spectre clinique allant de la forme pédiatrique débutant dans les premiers mois de la vie (dite infantile) caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère jusqu'à des formes de l'adulte pouvant débuter à tout âge habituellement sans atteinte cardiaque (62).

3.5.1.4) Mucopolysaccharidoses:

Les MPS sont des maladies lysosomales dues à des déficits enzymatiques responsables de l'accumulation de mucopolysaccharides ou glycosaminoglycanes (GAG).

Les principales molécules accumulées sont le dermatane sulfate, constituant principal des tissus de soutien, l'héparane sulfate, principal constituant de la membrane cellulaire, le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate, que l'on retrouve dans les os, le cartilage et la cornée.

Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés. Compte tenu de la large distribution de ces composés, les manifestations cliniques des MPS sont multi systémiques (63), et de sévérités variables avec des formes létales in utero et des formes atténuées diagnostiquées à l'âge adulte.

Les symptômes des plus fréquents sont une petite taille, une dysmorphie faciale, l'atteinte rhumatologique qui peut mimer un rhumatisme inflammatoire chronique, les atteintes osseuses axiales et périphériques, l'hépatosplénomégalie, et un canal carpien précoce. En fonction du type de mucopolysaccharidose, une atteinte cornéenne, cardiaque ou du système nerveux central est possible (64).

3.5.1.5) Maladie de wolman :

Forme grave de déficit en lipase d'acide lysosomal caractérisée par une accumulation lipidique à progression rapide dans les organes et les tissus, s'exprimant au cours de la période néonatale ou de la petite enfance par une hépatosplénomégalie massive, une insuffisance hépatique, une diarrhée/stéatorrhée et des vomissements. Le diagnostic différentiel vise à écarter la maladie de Gaucher de type II (65).

3.5.1.6) Cystinose :

La cystinose est une maladie autosomique récessive rare liée à un déficit en cystinosine responsable d'une accumulation de cystine dans les lysosomes. La forme infantile la plus fréquente se manifeste précocement par une tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi) complète et sévère, entraînant une cassure staturo-pondérale, un syndrome polyuro-polydipsique et des signes de rachitisme par fuite rénale de phosphates, une glycosurie normoglycémique, une protéinurie et une hyposthénurie.

Le diagnostic est généralement posé autour de 1 an, avec une orientation facilitée par une bandelette urinaire systématique devant tout retard de croissance. La visualisation de cristaux cornéens à la lampe à fente, possible dès l'âge de 1 an, confirme le diagnostic.

En l'absence de traitement, une insuffisance rénale terminale survient avant 12 ans, accompagnée de complications extra-rénales (ophtalmologiques, endocriniennes telles qu'hypothyroïdie, diabète, hypogonadisme, et neuromusculaires). La maladie est alors potentiellement létale. La forme juvénile, plus tardive, présente une néphropathie variable, peu de manifestations extra-rénales, mais une atteinte oculaire marquée. Des formes oculaires pures existent également (66).

3.5.2) Hémopathies :

L'existence de fausses cellules de Gaucher peuvent se retrouver dans : lymphome de Hodgkin et leucémie lymphoïde chronique (67).

3.6) SITUATIONS DEVANT FAIRE EVOQUER UNE MG :

- Malgré la disponibilité de tests diagnostiques sensibles et peu invasifs, l'absence de spécificité des symptômes et la rareté de la maladie ont pour conséquence des retards diagnostiques qui expose les patients à des complications irréversibles (ostéonécroses aseptiques, hépatopathies, fractures pathologiques ou hémorragies sévères)
- Le diagnostic de MG doit être systématiquement évoqué et conduire à réaliser une mesure de l'activité de la glucocérébrosidase dans les situations suivantes :
 - Avant toute splénectomie (ou biopsie splénique) diagnostique.
 - Splénomégalie inexplicée.
 - L'association d'une splénomégalie et d'une thrombopénie est un symptôme cardinal mais non spécifique de la MG
 - Anémie et thrombopénie inexplicées, notamment au cours de la grossesse.
 - Thrombopénie « immunologique » résistante au traitement ou associée à une splénomégalie.
 - Hyperferritinémie associée à une thrombopénie et/ou à une splénomégalie inexplicée(s).
 - Hypergammaglobulinémie associée à une thrombopénie.
 - Pic monoclonal associé à une splénomégalie et/ou à une thrombopénie inexplicée.
 - Ostéonécrose aseptique ou infarctus osseux ou crise douloureuse osseuse inexplicés.
 - Paralysie oculomotrice supra nucléaire.
 - Syndrome parkinsonien associé avec une thrombopénie et/ou à une splénomégalie, notamment chez un sujet jeune (68).

CHAPITRE II

Prise en charge de la maladie de Gaucher

1) les buts du traitement de la MG :

1.1) Courte terme : objectifs symptomatiques rapides :

- Réduire la douleur osseuse ou abdominale.
- Corriger l'anémie (amélioration de l'hémoglobine).
- Corriger la thrombopénie pour limiter les saignements.
- Diminuer le volume hépatosplénique (surtout en cas de splénomégalie massive).
- Améliorer l'état général : fatigue, appétit.

1.2) Moyen terme : objectifs fonctionnels et organiques :

- Normaliser les paramètres hématologiques (Hb, plaquettes, leucocytes).
- Stabiliser ou améliorer la densité osseuse (prévention des fractures, ostéonécrose).
- Améliorer la croissance chez l'enfant.
- Réduire progressivement le volume hépatique et splénique.
- Prévenir les complications osseuses (crises osseuses, infarctus).
- Améliorer la qualité de vie globale.

1.3) Long terme : objectifs pronostiques et préventifs :

- prévenir les complications irréversibles (ostéoporose sévère, handicap, cirrhose).
- Prévenir ou retarder les manifestations neurologiques (dans les types 2 et 3).
- Préserver les fonctions organiques à long terme (foie, os, moelle).
- Améliorer l'espérance de vie et permettre une vie sociale et professionnelle normale.
- Surveillance et adaptation du traitement selon l'évolution ou la tolérance.

2) Moyens :

2.1) Moyens médicamenteux :

2.1.1) Traitements médicamenteux spécifiques :

- Deux sortes de thérapies spécifiques pour la MG sont actuellement disponibles : le traitement par enzymothérapie substitutive et le traitement par réduction de substrat.
- Une fois instauré, le traitement spécifique de la MG est généralement maintenu à vie, En général, une cessation dans le traitement entraîne une aggravation des symptômes cliniques, suivie d'un accroissement des biomarqueurs.

2.1.1.1) Traitement par enzymothérapie substitutive (TES) :

- La substitution enzymatique vise à compenser la diminution de l'activité de la glucocérébrosidase, permettant de réduire les conséquences cellulaires du déficit.
- Deux exemples de TES : Imiglucérase, Vélaglucérase alpha (69).
- Les deux traitements s'administrent à la dose initiale de 60 U/kg par voie intraveineuse tous les 14 jours. Une administration à domicile peut être proposée. Chez les patients ayant une maladie stabilisée, des réductions posologiques ou des espacements de perfusion sont possibles tout en maintenant une surveillance clinique et biologique.
- L'efficacité de ces deux traitements semblant similaire, il n'y a actuellement pas de critère justifiant l'utilisation préférentielle de l'imiglucérase ou de la vélaglucérase dans la MG de type 1.
- Ces traitements sont en général bien tolérés, avec uniquement d'exceptionnel cas de réactions anaphylactiques généralement modérées.
- Ils peuvent être administrés pendant la grossesse.
- Il n'y a actuellement pas d'indication à l'ES dans le traitement de la MG de type 2, en l'absence d'efficacité établie dans la réduction ou la stabilisation des atteintes neurologiques.
- La taliglucérase n'a pas l'AMM en France mais a également démontré une efficacité dans la MG. Des biosimilaires sont en cours de développement, dont certains sont déjà commercialisés hors de France
- En cas de manifestations sévères, le CETG recommande de recourir préférentiellement au TES.

2.1.1.2) Traitement par réduction de substrat (TRS) :

- Les principaux avantages des TRS sont leur administration par voie orale.
- Le principe du TRS est d'inhiber l'activité de la glucosylcéramide synthase qui permet la synthèse de glucosylcéramide à partir de glucose et de céramide.
- Deux exemples de TRS :
 - 1-Miglustat (imino-sucre)** : agit par analogie de structure avec le glucose.
Le miglustat est réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat.
 - 2-L'éliglustat** : est un analogue de la céramide qui inhibe de façon plus spécifique et plus puissante la glucosylcéramide synthase, métabolisé par le cytochrome CYP2D6.
- Un génotypage du CYP2D6 est donc obligatoire avant toute prescription d'éliglustat (effectué sur simple prélèvement salivaire ou sanguin) afin de déterminer le statut métaboliseur rapide (conduisant à la prescription de deux comprimés par jour) ou lent (imposant la posologie d'un comprimé par jour).

- L'éliglustat (qui est indiqué uniquement chez les adultes) traitement de première intention Chez des patients adultes MG1 traités et mal contrôlés, ou en cas d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses difficiles à gérer, de comorbidités, ou de souhait du patient, un changement de classe thérapeutique peut être envisagé .
- Ce traitement n'est pas indiqué chez les métaboliseurs ultra-rapides ou de génotype indéterminé, en cas de cardiopathie, d'insuffisance rénale et hépatique, pendant la grossesse ou en association avec certains traitements (en raison de nombreuses interactions médicamenteuse qu'il faut systématiquement vérifier).
- De nouveaux inhibiteurs de substrats permettant une diffusion dans le système nerveux central sont en cours d'étude.

2.1.2) Critères d'indication du traitement spécifique :

L'indication thérapeutique est validée par les experts d'un centre de référence labellisé au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher (CETG). La décision est partagée avec le patient.

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

Thrombopénie : Les recommandations du CETG :

- Traiter si thrombopénie symptomatique et/ou taux de plaquettes < 50x10⁹ /L.
- ne pas traiter au-dessus de 100x10⁹ /L en l'absence de signe hémorragique.
- Entre 50 et 100x10⁹ /L, l'indication est définie au cas par cas au cours d'une RCP.

Anémie : Si symptomatique et/ou taux d'hémoglobine ≤ 10 g/Dl.

Splénomégalie : SI volumineuse et/ou douloureuse.

L'Atteinte osseuse : Atteinte osseuse passée ou présente, en rapport avec :

- Crises douloureuses osseuses, ostéonécroses aseptiques, infarctus osseux, fractures pathologiques ou par fragilisation osseuse.
- Lésions lytiques, amincissement de la corticale.
- Ostéoporose (T-score ≤ -2,5 après 50 ans ou Z-score ≤ -3 avant 50 ans).

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

Maladie de Gaucher de type 3 : Pour la maladie de gaucher type 2 Il n'existe pas de traitement spécifique S'il n'y a aucun critère formel. L'indication thérapeutique se discute en RCP, au cas par cas, notamment en cas d'altération de la qualité de vie en rapport avec la MG et chez tout enfant symptomatique.

2.1.3) Autres traitements spécifiques :

- **L'allogreffe :** de cellules souches pourrait guérir la MG, mais compte tenu de ses risques, elle n'est qu'exceptionnellement proposée.
- **La thérapie génique :** consistant à un transfert du gène GBA1 dans les cellules hématopoïétiques, s'est révélée décevante chez des patients atteints de MG de type 3.
- **Les protéines chaperon :** sont de petites molécules permettant d'assister d'autres protéines dans leur configuration structurelle et fonctionnelle. Elles pourraient ainsi restaurer l'activité de la GCase. Encore au stade de développement, leur effet pourrait être intéressant comme le montrent les études préliminaires de l'ambroxol (70).

2.1.4) Effets thérapeutiques attendus :

Maladie de Gaucher type 1 : En cas de MG1 sous TES ou éliglustat, l'amélioration clinique et biologique est rapide la 1^{ère} année, en particulier durant les 6 premiers mois, puis plus progressive les années suivantes.

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

Maladie de Gaucher type 2 : Le TES n'est pas efficace. Dans cette forme, la prise en charge est symptomatique et palliative.

Maladie de Gaucher type 3 : L'efficacité du TES sur les cytopénies, les organomégalies et l'atteinte osseuse est comparable à la MG1. En revanche, le TES n'a pas d'efficacité concernant l'évolution de la cyphose thoracique, l'atteinte pulmonaire et l'atteinte neurologique, hormis, au mieux, une stabilisation de l'ophtalmoplégie.

- Concernant les biomarqueurs, la diminution est importante durant la première année (environ 50%) et se poursuit plus lentement ensuite. La diminution semble comparable entre les TES et l'éliglustat. L'absence de diminution ou la réaugmentation de ces paramètres biologiques doivent être considérées comme un signe d'appel d'une possible insuffisance ou d'une baisse d'efficacité du traitement (69).

2.1.5) Traitements non spécifique :

La splénectomie :

- Avant l'introduction de l'ES, la splénectomie était indiquée en cas de splénomégalie massive pour améliorer la numération formule sanguine.
- Après splénectomie, outre la majoration du risque infectieux, de nombreux patients développaient des complications osseuses, une hépatomégalie progressive avec fibrose, une hypertension artérielle pulmonaire.
- À l'heure de l'ES, l'indication de la splénectomie en privilégiant la splénectomie partielle doit être exceptionnelle devant des splénomégalies très volumineuses avec thrombopénie profonde pouvant mettre en jeu le pronostic vital avant d'obtenir une efficacité du traitement spécifique.

Les traitements orthopédiques :

- Les traitements orthopédiques sont encore beaucoup utilisés, notamment la mise en décharge en cas d'ostéonécrose, l'utilisation d'orthèses, la réalisation d'arthrodèses ou d'arthroplasties.
- Une collaboration entre le chirurgien orthopédique, le spécialiste de la MG et l'anesthésiste est souhaitable, pour prévenir les risques, notamment hémorragiques.
- En cas d'ostéoporose fracturaire, un traitement par biphosphonates peut être proposé dans certains cas, en association au traitement spécifique (70).

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

Vitamine D :

- L'objectif est de maintenir un taux de calcidiol (ou 25 (OH) D = forme mono-hydroxylée de la vitamine D3) normal (≥ 75 nmol/L ou 30 ng/mL).
- La substitution vitaminique est réalisée par apport de cholécalciférol (vitamine D3, humaine) ou d'ergocalciférol (vitamine D2, végétale).
- Pour les enfants, il convient de suivre les recommandations habituelles de substitution.

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

Biphosphonates per os :

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

Antiépileptiques

Antibiothérapie :

1-Antibioprophylaxie :

- Avant l'implantation d'une prothèse articulaire, conformément aux recommandations de la société française d'anesthésie-réanimation (SFAR)
- En cas de splénectomie.

2-Antibiothérapie curative :

- En cas d'ostéomyélite (exceptionnel) pouvant survenir notamment après la biopsie d'un infarctus osseux (geste contre-indiqué).
- Antibiothérapie curative, ciblant les bactéries encapsulées en cas d'infection intercurrente chez un patient splénectomisé.

2.2) traitements non médicamenteux :

- **Médecine physique et de réadaptation, kinésithérapie :** La prise en charge doit être adaptée aux handicaps fonctionnels persistants après traitement orthopédique.
- **Corrections auditive, oculaire et orthoptique (rééducation des troubles de l'oculomotricité):** La correction des handicaps sensoriels concerne principalement les MG3.
- **Soins dentaires et stomatologiques :** Il convient d'assurer une hygiène dentaire rigoureuse en raison de la fréquence des caries et de la fragilité dentaire. La prise en charge spécialisée est indispensable en cas d'atteinte osseuse mandibulaire.
- **Gestion du polyhandicap:** En cas d'évolution vers un polyhandicap essentiellement dans les formes neurologiques, il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne (domicile, véhicule) et de prescrire des dispositifs médicaux : cannes anglaises, corsets, siège moulé, attelles de jour et/ou de nuit, chaussures orthopédiques, déambulateur, fauteuil roulant simple ou électrique, matelas anti escarres, lit médicalisé, oxygène à domicile, matériel d'aspiration, trachéotomie, chambre à cathéter implantable, nécessaire de perfusion sur voie veineuse périphérique ou centrale, sonde nasogastrique ou de gastrostomie, en s'aidant des structures adaptées (maisons départementales des personnes handicapées, centres spécialisés) (69).
- **Vaccinations :** En dehors du cas particulier des patients splénectomisés (voir ci-dessus), il n'y a pas de spécificité concernant les recommandations vaccinales au cours de la MG : se référer au calendrier vaccinal du ministère des solidarités et de la santé, mis à jour chaque année.
-Concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2, elle suit les recommandations du ministère des solidarités et de la santé.
- **Éducation thérapeutique :** Enfin, les patients atteints de MG doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique sur leur maladie et être informés de l'existence d'associations de patients, ce qui contribue à une meilleure prise en charge globale de cette maladie chronique (70).

3) surveillance :

- Les patients doivent être suivis régulièrement de manière clinique, biologique et radiologique. La périodicité des consultations et des examens dépend de la présence ou non d'indication à un traitement spécifique.
- Avant chaque changement de posologie ou de thérapeutique, la maladie doit faire l'objet d'une évaluation complète.
- Un dépistage génétique de la MG ou d'un possible statut hétérozygote doit être effectué dans certaines situations, au cours d'une consultation de génétique clinique, pour les apparentés des patients atteints de MG (surtout la fratrie). 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.

Voire ANNEXE 1 : Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (adultes)

Voire ANNEXE 2 : Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (enfants)

Voire ANNEXE 3 : Suivi neurologique spécifique de la MG3

4) SITUATIONS PARTICULIERES :

4.1) Le Gaucherome :

Est une pseudotumeur rare, résultant de l'accumulation localisée de cellules de Gaucher. Cette entité nosologique inhabituelle peut mimer une masse tumorale, notamment lorsqu'elle siège au niveau des ganglions mésentériques ou d'autres structures intra-abdominales. Elle soulève alors la problématique du diagnostic différentiel avec les hémopathies malignes, particulièrement les lymphomes, dans un contexte de maladie de Gaucher, pathologie reconnue pour son association à un risque accru de néoplasies (71).

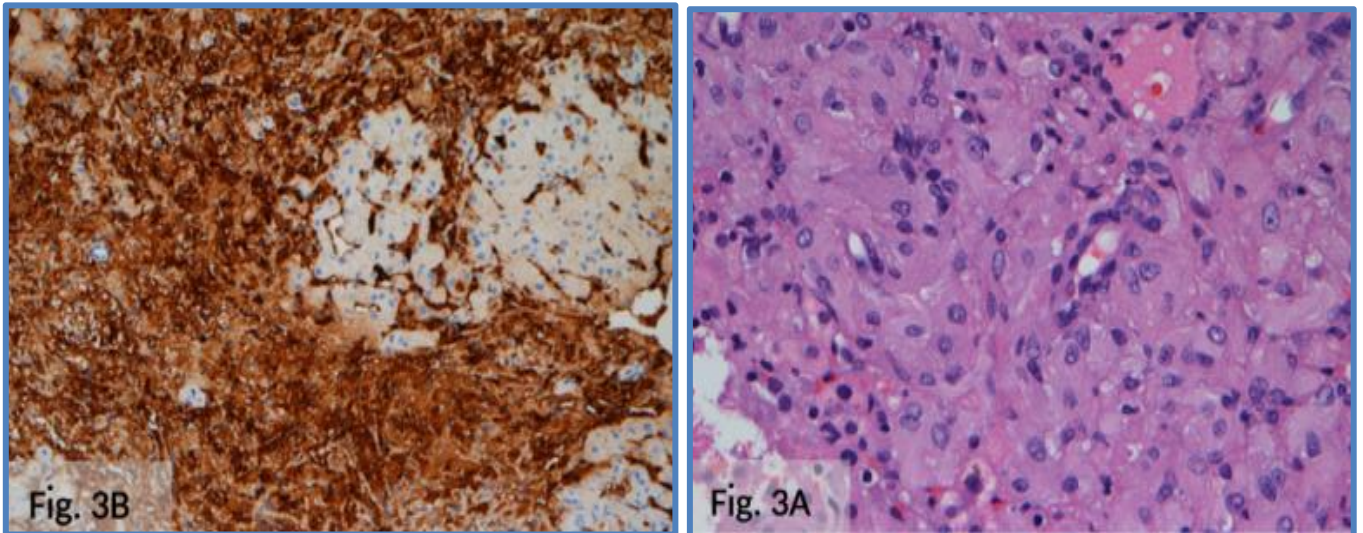


FIGURE 23 : (A) Biopsie d'un Gaucherome en fort grossissement. L'image montre une accumulation de glucocérébroside dans les cellules de Kupffer/macrophages, formant des cellules de Gaucher au niveau des sinusoides hépatiques, avec un aspect typique en « papier froissé » observé au microscope
(B) La réaction immunohistochimique contre le CD163 a montré une positivité (72)

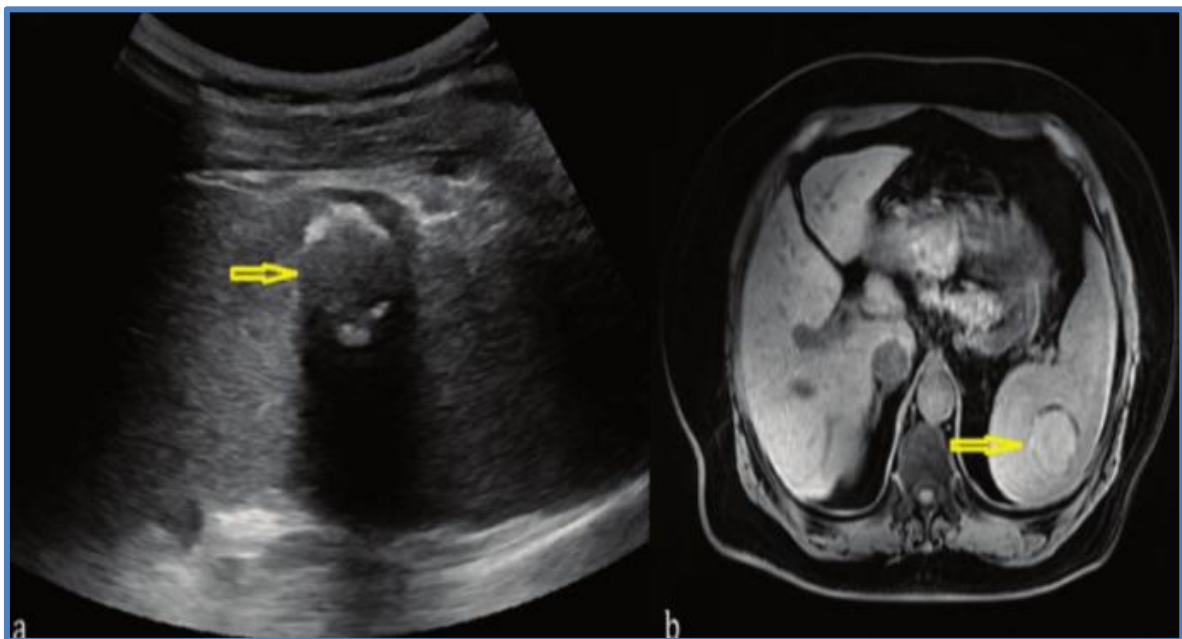


FIGURE 24 : Gaucherome splénique : a) image échographique ; b) aspect en IRM (73)

4.2) La grossesse :

- La grossesse chez les patientes atteintes de maladie de Gaucher (MG) nécessite une prise en charge multidisciplinaire impliquant plusieurs spécialités médicales, en raison des risques de complications maternelles et obstétricales.
- La grossesse est autorisée sauf si c'est une maladie de Gaucher sévère non traitée (68).
- Ce qui est sûr, c'est qu'il n'y a pas de risque d'infertilité, de prématurité, de fausse couche, de trouble de développement du fœtus lié à la grosse rate (74).
- La MG peut s'aggraver durant la grossesse, notamment en l'absence de traitement substitutif, avec un risque accru de thrombopénie, de troubles de l'hémostase contre-indiquant l'anesthésie péridurale et pouvant provoquer une hémorragie du post-partum. Des complications osseuses (crises douloureuses, infarctus osseux, ostéonécrose aseptique) peuvent également survenir.
- Le traitement enzymatique substitutif (TES) est recommandé pendant la grossesse, compte tenu de son profil bénéfique/risque favorable. Il permet de réduire les complications hémorragiques et ne présente pas de risque tératogène selon les données expérimentales disponibles. En revanche, les traitements de réduction du substrat (TRS) tels que l'éliglustat et le miglustat sont contre-indiqués pendant la grossesse et nécessitent une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer. En cas de projet de grossesse, un passage du TRS vers le TES est recommandé.

4.3) l'allaitement :

Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible, le TES peut être poursuivi, la dégradation digestive de l'enzyme thérapeutique rendant peu probable un effet systémique chez le nourrisson. À l'inverse, l'éliglustat et le miglustat restent contre-indiqués durant cette période.

4.4) Chez l'homme :

Le miglustat nécessite une contraception masculine en raison de son effet délétère potentiel sur la spermatogenèse.

4.5) cancers et hémopathies :

La prise en charge suit les recommandations standards. Toutefois, en présence d'une MG non traitée, un TES peut être envisagé afin de limiter l'impact cumulé de la maladie et de la chimiothérapie sur les cytopénies, l'organomégalie et l'atteinte osseuse, bien que son délai d'action puisse réduire son efficacité immédiate. L'éliglustat doit être prescrit avec prudence en raison du risque d'interactions médicamenteuses.

4.6) Syndrome parkinsonien :

Un risque accru de syndrome parkinsonien, notamment de maladie de Parkinson (MP), est rapporté chez les patients atteints de MG (68).

5) En Algérie :

5.1) traitement enzymothérapie substitutif :

- Actuellement quand le diagnostic est confirmé le traitement de la maladie de Gaucher doit être accessible
- 02 types de traitement de remplacement de l'enzyme manquante sont disponibles en Algérie : imiglucérase et vélaglucérase.
- Ce traitement est bien toléré et administré par perfusion intraveineuse d'une heure, tous les 15 jours en milieu hospitalier ou à domicile.

5.2) inhibiteur ou réducteur de substrat :

Il en existe plusieurs, mais un seul est disponible en Algérie, il est administré par voie orale (Miglustat).

5.3) Autres :

- **Molécules chaperonnes et thérapie génique** : sont des traitements d'avenir.
- **Traitement symptomatiques** : Antalgiques pour les manifestations douloureuses, vitamine D, prothèses, rééducation, psychothérapie (74).

6) Pronostic :

- Le pronostic est bon dans la MG de type 1 (24).
- Dans le type 2, le décès survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans (27).
- Dans le type 3, en dehors du traitement spécifique, l'évolution se fait vers le décès en quelques années (29).

Partie pratique

CHAPITRE III

ETUDE DES CAS ET DISCUSSION

1) Introduction :

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive. Elle est causée par un déficit en glucocérébrosidase, plus rarement, par une déficience de son cofacteur la saposine C. Ce déficit enzymatique entraîne l'accumulation progressive de glucosylcéramide au sein des lysosomes des macrophages, qui acquièrent une morphologie caractéristique, formant ainsi les « cellules de Gaucher ».

Il s'agit d'une maladie rare sur laquelle aucune étude n'a encore été menée à Laghouat jusqu'à présent.

2) Objectifs :

2.1) Objectif principal :

Déterminer la prévalence de la maladie de Gaucher, dans la population générale de la Wilaya de Laghouat et à l'échelle hospitalière au sein du service de médecine interne de l'hôpital mixte, sur une période de cinq ans allant de Septembre 2020 - Janvier 2025.

2.2) Objectif secondaires :

- 1- Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients atteints de la maladie de Gaucher.
- 2- Analyser les modalités thérapeutiques initiales, notamment l'utilisation de l'Imiglucérase, et les indications du Switch vers la vélaglucérase alpha.
- 3- Évaluer l'impact du changement de traitement enzymatique substitutif (Imiglucérase → vélaglucérase alpha) sur les paramètres cliniques et biologiques, la qualité de vie et la tolérance.
- 4- Apprécier l'évolution à court et moyen terme des patients sous vélaglucérase alpha en termes de réponse thérapeutique, complications éventuelles et suivi.

3) Matériels et méthodes :

3.1) Type d'étude :

Une étude descriptive prospective sur des malades connus, sur 53 mois (septembre 2020 - janvier 2025) menée au service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat dont les données sont colligées à l'aide d'un questionnaire avec consentement éclairé.

3.2) Population étudiée :

Sur 5363 hospitalisations les patients ayant présenté des signes cliniques évocateurs tels que : organomégalie, cytopénie et atteints osseuses, diagnostique confirmé de la maladie de Gaucher et ayant reçu le traitement substitutif.

3.3) Critères d'inclusion :

- Ils étaient inclus dans notre étude tous les patients que soit homme ou femme, de différentes tranches d'âge ayant une maladie de Gaucher confirmé.
- Patients ayant reçu un traitement par Imiglucérase et vélaglucérase.
- Consentement éclairé obtenu.
- Patients ayant un dossier médical complet comportant des données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives.

3.4) Critères de non inclusion :

- On a exclu bien évidemment maladie de Gaucher avec un diagnostic incertain.
- Refus de participation ou absence de consentement.

3.5) Difficultés :

- La rareté de la maladie a rendu l'identification des cas difficile, nécessitant une recherche active des patients.
- Suivi thérapeutique irrégulier chez certains patients, compliquant l'analyse de l'évolution ou du Switch thérapeutique.
- Limitation des ressources biologiques spécialisées notamment pour les examens enzymatiques ou génétiques de confirmation.

3.6) Déroulement de l'étude :

Étude prospective portant sur 5363 patients hospitalisés, durant la période (Septembre 2020 – Janvier 2025) au niveau de service de médecine interne de Laghouat, une analyse de leurs dossiers médicaux a été réalisée à la recherche de signes évocateurs de la maladie de Gaucher.

Les patients présentant de tels signes ont bénéficié d'un dosage de la bêta-glucocérébrosidase et une analyse moléculaire du gène GBA.

Une fois le diagnostic de la maladie de Gaucher a été confirmé, les renseignements concernant le malade et sa maladie sont reportés sur une fiche technique préétablie. (Annexe 5)

4) Critères de jugement :

4.1) Critères de Jugement Primaires :

Prévalence Hospitalière de la MG (PH_{MG}) :

$PH_{MG} = \frac{\text{Nombre des patients hospitalisés (diagnostic de la MG confirmé)}}{\text{Nombre des patients hospitalisés au niveau du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat sur la période d'étude (53 mois).}}$

Prévalence globale de la wilaya de Laghouat (PG_{MG}) :

$PG_{MG} = \frac{\text{Nombre des patients hospitalisés (diagnostic de la MG confirmé)}}{\text{Nombre de la population de Laghouat.}}$

4.2) Critères de jugement secondaires :

4.2.1 Profil diagnostique et clinique :

Délai diagnostique : intervalle entre l'apparition des premiers symptômes évocateurs et la confirmation diagnostique de la MG.

Circonstances de découverte : signes ou symptômes ayant motivé la première consultation ou l'exploration ayant conduit au diagnostic.

Délai diagnostic = Date du diagnostic – date du premier symptôme

Âge d'apparition des symptômes : âge auquel les manifestations cliniques initiales sont survenues.

Les symptômes graves : classification du degré de sévérité clinique.

Impact sur la croissance : concernant les enfants atteints de la maladie de Gaucher

4.2.2 Profil biologique et génétique :

Dosage enzymatique : niveau d'activité de la bêta-glucosidase acide (glucocérébrosidase) mesuré à l'aide de tests biochimiques spécialisés dans les taches de sang sur papier Buvard en multiplex

Analyse génétique : détection de mutations pathogènes du gène GBA confirmant le diagnostic de MG.

4.2.3 Modalités thérapeutiques :

Traitement spécifique :

Nombre de patients ayant reçu une enzymothérapie substitutive (imiglucérase et/ou vélaglucérase alpha)

Durée (mois de 1an, entre 1 et 5 ans et supérieur à 5 ans)

Indications du traitement : critères justifiant l'instauration de l'enzymothérapie (atteinte osseuse, hépatosplénomégalie, cytopénies, etc.).

Switch thérapeutique (imiglucérase → vélaglucérase alpha) :

Motif de changement (tolérance, disponibilité, efficacité, coût, autre)

Durée (mois de 1an, entre 1 et 5 ans et supérieur à 5 ans)

4.2.4 Évolution et qualité de vie :

Réponse au traitement :

Évaluation de l'amélioration clinique (réduction de la splénomégalie et de l'hépatomégalie, atténuation des douleurs et l'amélioration de l'état générale).

Normalisation des paramètres biologiques (Hb, plaquettes et globule blanc)

Tolérance et effets secondaires : nature des effets indésirables rapportés.

Impact sur la qualité de vie : modification de l'état de bien-être individuel, mesurée à l'aide du score SF-36, avant et après traitement initial (imiglucérase), ainsi qu'après le Switch (vélaglucérase alpha).

La surveillance selon le protocole de PNDS 2022 :

	Examen de suivi	La fréquence
Clinique	Splénomégalie, hépatomégalie, atteints osseuse, syndrome hémorragiques, L'état générale	Chaque 03 mois
Biologique	Hémogramme, Bilan d'hémostase, Bilan biochimique, Électrophorèse des protides	Chaque 03 mois
	Dosage des biomarqueurs	Chaque 03 mois
Radiologique	IRM osseuse	/
	Ostéodensitométrie	Chaque 02 ans
	Echographieabdominopelvienne	Chaque 06 mois

4) Résultats et analyse statistique :

4.1) Prévalence de la maladie de Gaucher dans la population étudiée :

Tableau 1 : La prévalence de la maladie de Gaucher par rapport à l'ensemble des pathologies du service de médecine interne de l'hôpital mixte de la wilaya de Laghouat ainsi au niveau de la population globale de la Wilaya, sur une période de 53 mois (Septembre 2020 - Janvier 2025)

Affections	Effectifs	Prévalence hospitalière (%)	Prévalence globale (%)
Les patients atteints de la maladie de Gaucher	11	0,20	0,0016
Population globale de la wilaya de Laghouat	686160	/	/
Total des patients hospitalisés pendant cette période	5363	/	/

Commentaire :

- La prévalence au niveau de la population générale de la Wilaya de Laghouat, s'élève à environ 0,0016 %.
- La prévalence hospitalière de la maladie de Gaucher dans le service de médecine interne était de 0,20 %.

4.2) Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

4.2.1) Âge de la population étudiée :

Tableau 2 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Nombre de cas	Pourcentage (%)
[0-20[ans	2	18%
[21-40[ans	4	36%
[41-65[ans	5	46%

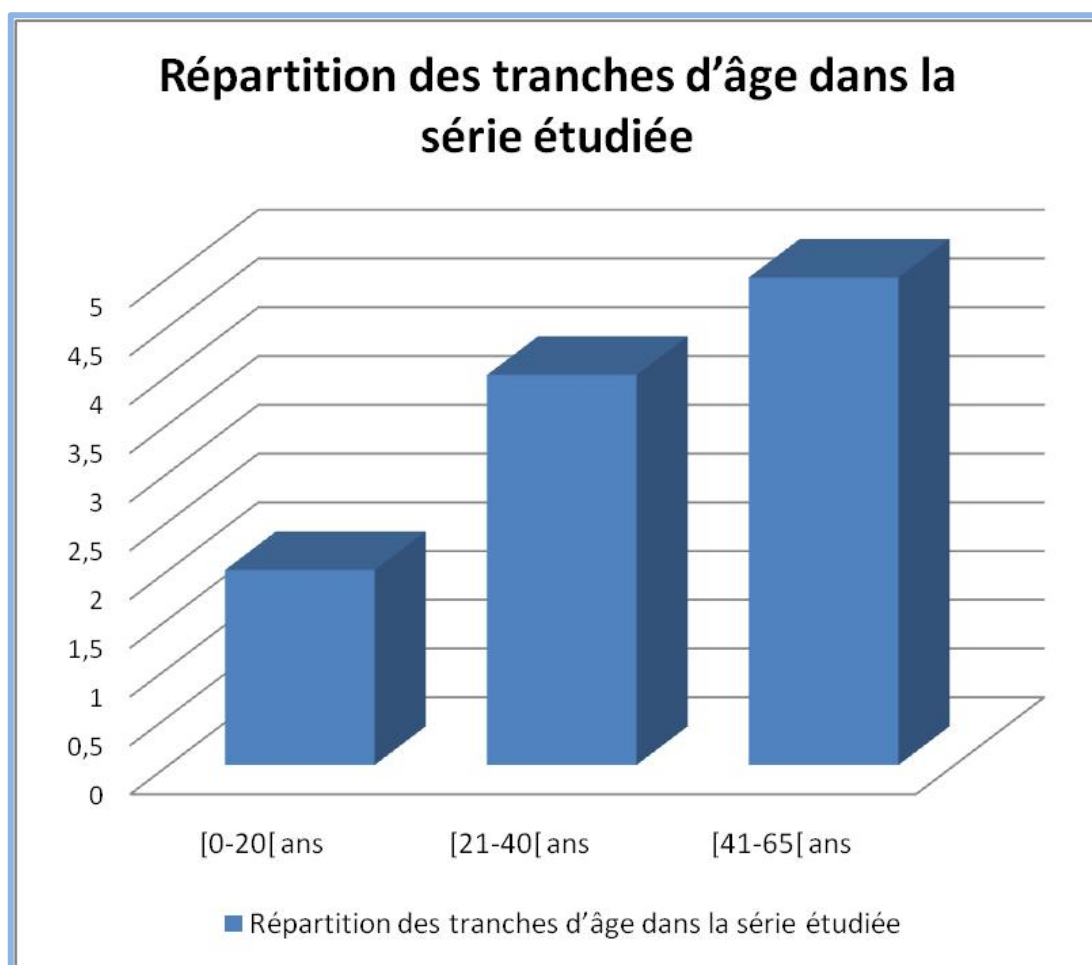


Diagramme 01 : Répartition selon les tranches d'âge dans la série étudiée

Commentaire:

- L'âge moyen était de 36,91ans avec des extrêmes allant de 05 ans à 62 ans.
- La moitié des patients 46% (n=5) inclus dans notre série ont un âge entre [41-65[ans.
- 36% patients (n=4) inclus dans l'intervalle [21-40[ans et 18% (n=2) soit entre [0-20[ans.

4.2.2) Répartition de la maladie selon le sexe :

Tableau 3 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage%
Femme	07	64
Homme	04	36
Total	11	100

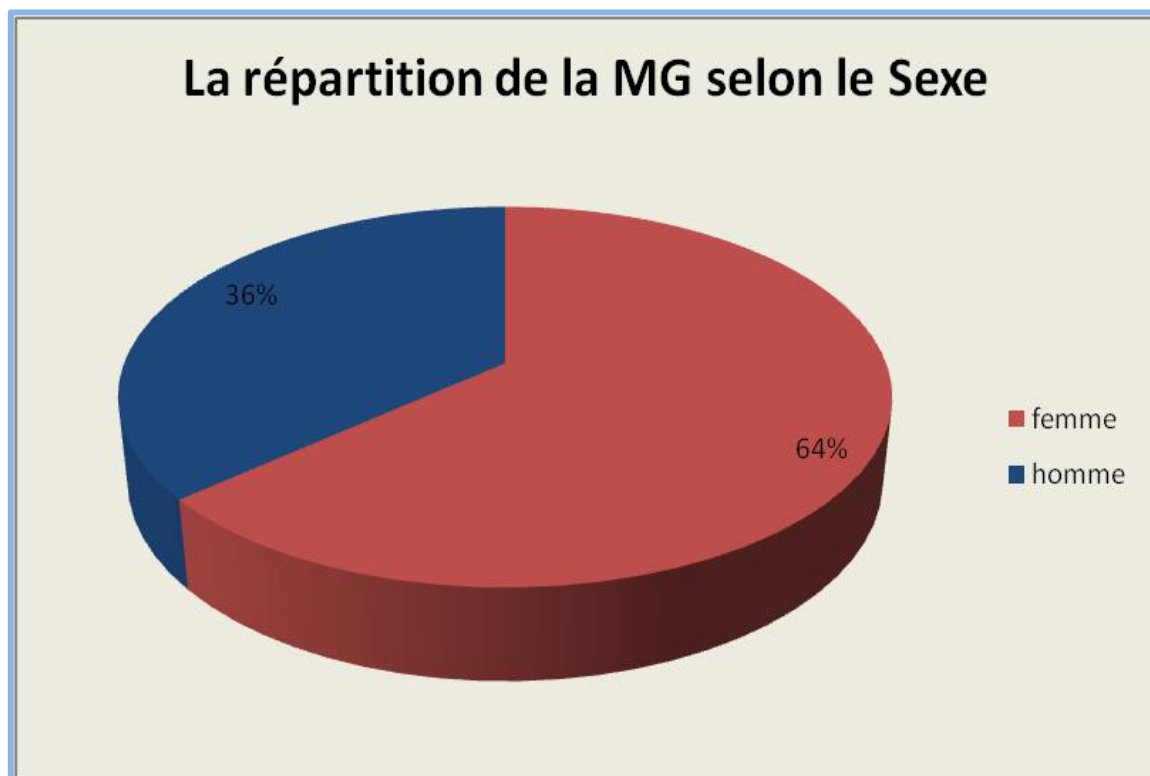


Diagramme 02 : Répartition des malades atteints de la maladie de Gaucher selon le sexe

Commentaire:

Il existe une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,57 (04H/07F).

4.2.3) La répartition selon la présence des antécédents familiaux de la MG :

Tableau 4 : La répartition des patients selon la présence des antécédents familiaux de la maladie de Gaucher

Antécédents familiaux	Nombre	Pourcentage %
Présence	10	81
Absence	1	9

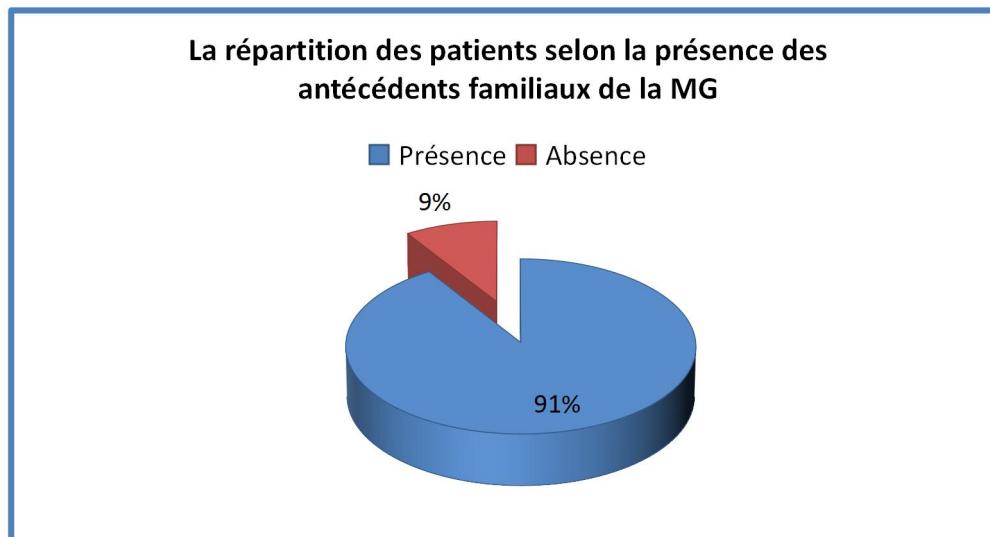


Diagramme 03 : La répartition des patients selon la présence des antécédents familiaux de la maladie de Gaucher

Commentaire :

- 91% des patients (n=10) présentent des antécédents familiaux de la maladie de Gaucher.
- L'absence d'antécédents familiaux de la MG rapportée pour un patient (9%).

4.3) La répartition selon l'âge d'apparition des symptômes :

Tableau 5 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge d'apparition des symptômes

Âge d'apparition des symptômes	Nombre	Pourcentage%
[0-10[ans	1	14,28
[11-20[ans	1	14,28
[21-40[ans	2	28,57
[41-60[ans	3	42,86

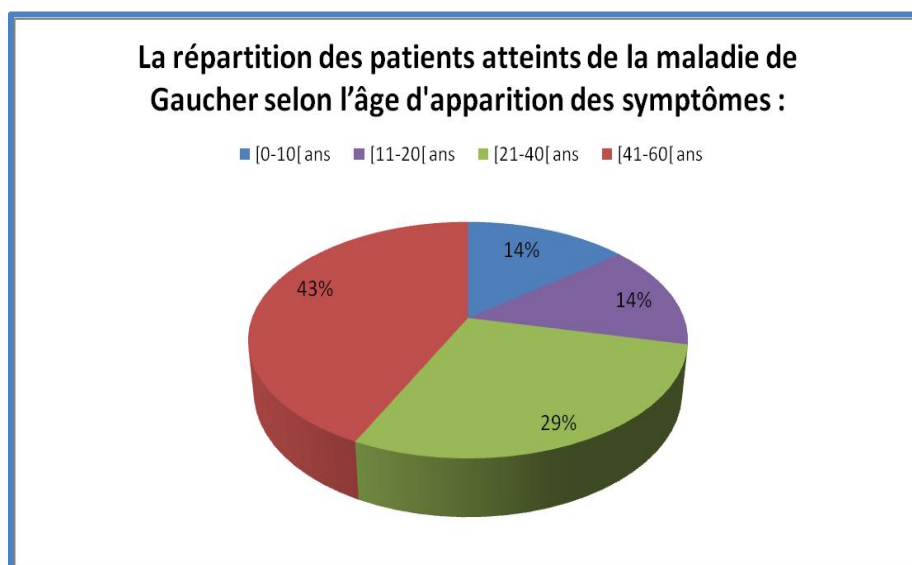


Diagramme 04 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge d'apparition des symptômes

Commentaire:

- L'âge moyen d'apparition des symptômes était de 25,57 ans, avec des extrêmes allant de 4 ans Jusqu'à 55 ans.
- L'apparition des symptômes dans notre série montre que la moitié appartient à des tranches d'âge adulte, notamment entre 21 et 60 ans avec 71,43% (n=5).
- Les formes pédiatriques restent minoritaires, avec 33,3% (n=2) ont présenté des signes cliniques dès l'enfance (4 ans) ou l'adolescence (14ans).

4.4) La répartition selon l'âge de diagnostic :

Tableau 6 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge de diagnostic

Âge de diagnostic	Nombre	Pourcentage%
[0-10[ans	2	18,2
[11-19[ans	1	9,1
[20-29[ans	3	27,3
[30-39[ans	2	18,2
[40-49[ans	1	9,1
[50-59[ans	2	18,2

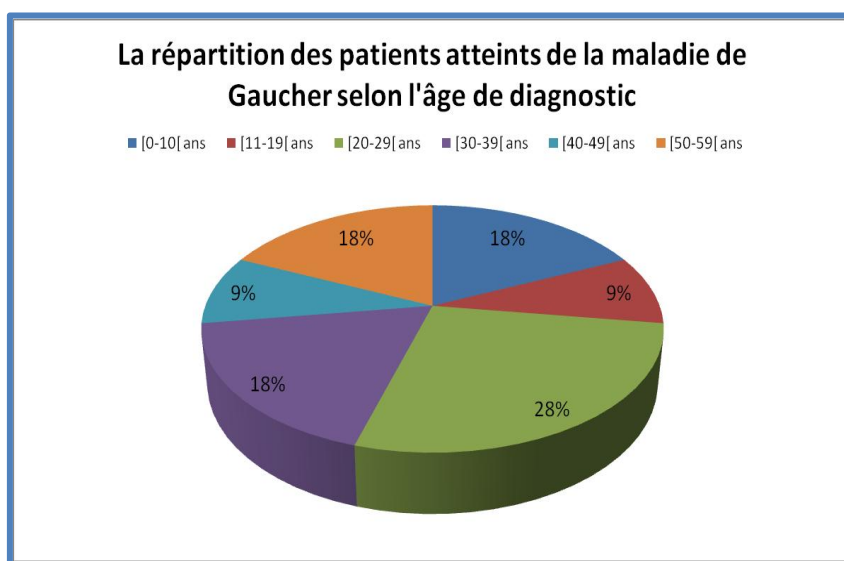


Diagramme 5 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'âge de diagnostic

Commentaire :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de **30,3 ans**, reflétant une prédominance des formes révélées chez l'adulte jeune.

La répartition par tranche d'âge montre :

- Une majorité de diagnostics posés entre **20 et 29 ans (n = 3 ; 27,3 %)**.
- **Deux cas pédiatriques** (âgés de moins de 10 ans), représentant **18,2 %**.
- **Deux cas diagnostiqués après l'âge de 50 ans (18,2 %)**, suggérant la possibilité de formes à révélation tardive.

4.5) La répartition selon le délai de diagnostic :

Tableau 7 : La répartition des patients atteints de la MG selon le délai de diagnostic

Délai de diagnostic (ans)	Nombre	Pourcentage %
0	4	36.4
[0-1[1	9.1
[1-4[1	9.1
[5-9[2	18,2
[10-19[2	18,2
≥ 20	1	9.1

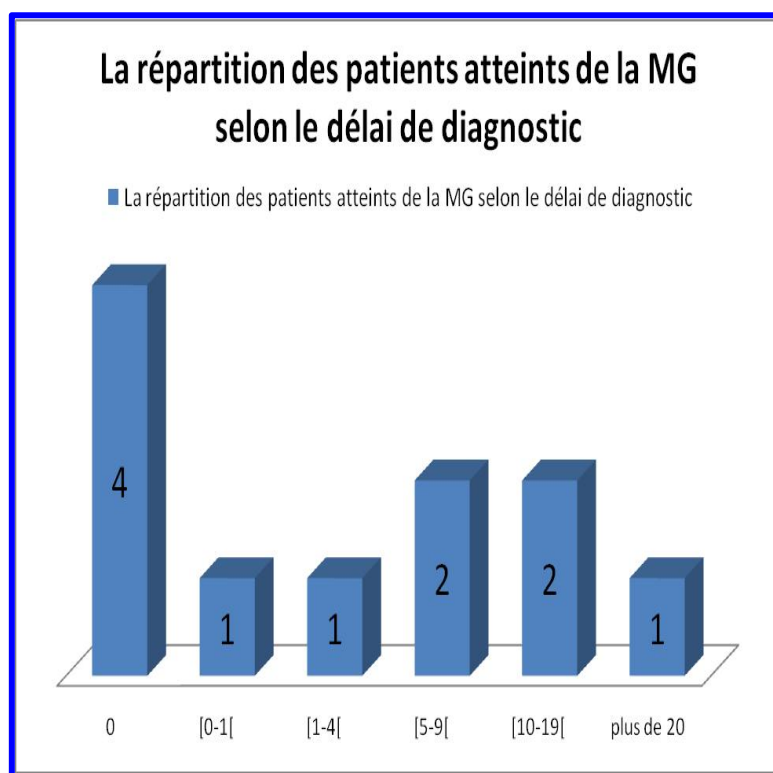


Diagramme 6 : La répartition des patients atteints de la MG selon le délai de diagnostic

Commentaire:

- Le délai moyen de diagnostic était de 8,1 ans. Avec des extrêmes allant de 3mois à 53ans.
- 9.1% (n=1) a attendu plus de 20 ans avant d'être diagnostiqués.
- 9,1%(n=1) a été diagnostiqué avant un an.

5) Profil clinique de la maladie de Gaucher :

5.1) La répartition selon les symptômes révélateurs :

Tableau 08 : La répartition des patients atteints de la MG selon les symptômes révélateurs

Symptôme	Nombre	Pourcentage %
Cytopénie	3	27.27
Splénomégalie	1	9.09
Hépatomégalie	1	9.09
Atteintes osseuses	2	18.18
Signes hémorragiques (épistaxis)	3	27.27
Asthénie	7	63.64
Retard de croissance	0	0
Manifestations neurologiques	0	0
Asymptomatique	4	36.36

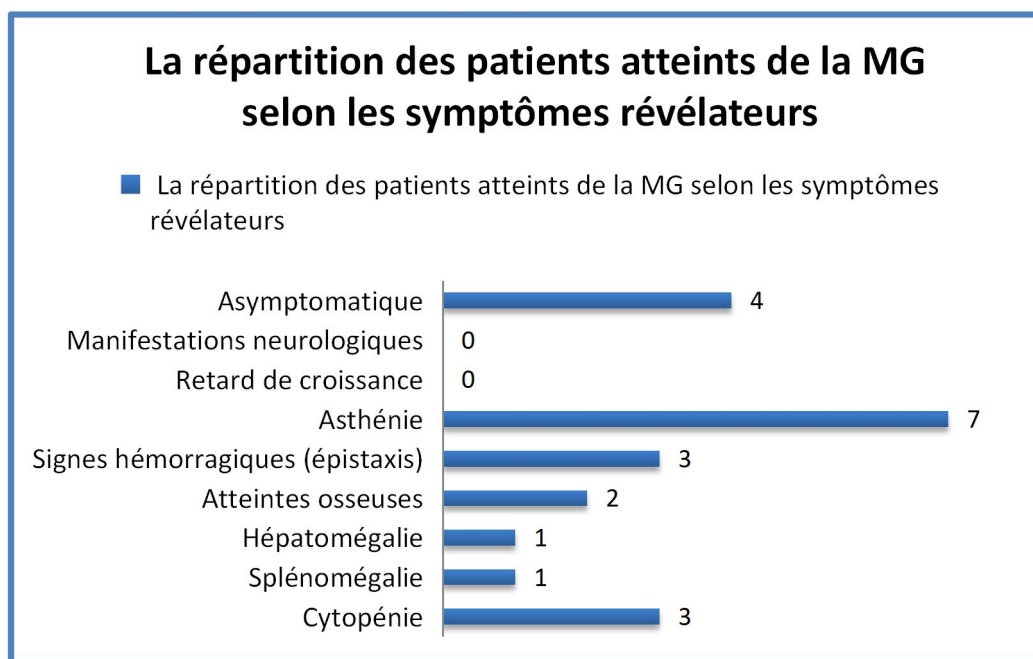


Diagramme 07 : La répartition des patients atteints de la MG selon les symptômes révélateurs

Commentaire :

L'asthénie représentait le symptôme révélateur le plus fréquent, observée chez 63,6 % des patients (n = 7), et présente chez l'ensemble des patients symptomatiques.

Elle était associée à :

- un syndrome hémorragique (notamment des épistaxis) ou à des cytopénies dans 27,3 % des cas (n = 3) pour chacun ;
- des atteintes osseuses dans 18,2 % des cas (n = 2) ;
- une splénomégalie et/ou hépatomégalie dans 9,1 % des cas (n = 1).

Aucun cas de retard statur pondéral ni de manifestation neurologique n'a été observé.

Enfin, quatre patients (36,4 %) étaient totalement asymptomatiques au moment du diagnostic.

5.2) La répartition selon Les manifestations cliniques :

Tableau 09: La répartition des patients atteints de la MG selon les manifestations cliniques

Manifestations cliniques	Nombre	Pourcentage %
Asthénie	7	63,6 %
Splénomégalie	6	54,5 %
Hépatomégalie	5	45,5 %
Thrombopénie	6	54,5 %
Anémie	5	45,5 %
Leucopénie	2	18,2 %
Atteintes osseuses (ostéopénie, ostéoporose, douleurs)	7	63,6 %
Signes hémorragiques (épistaxis, pétéchies)	4	36,4 %
sécheresse cutanée	2	18,2 %
pneumopathie interstitielle	1	9,1 %
Retard de Croissance (enfants)	1	9,1%
Cirrhose	1	9,1%
Manifestations neurologiques	0	0
Asymptomatique	4	36,36%

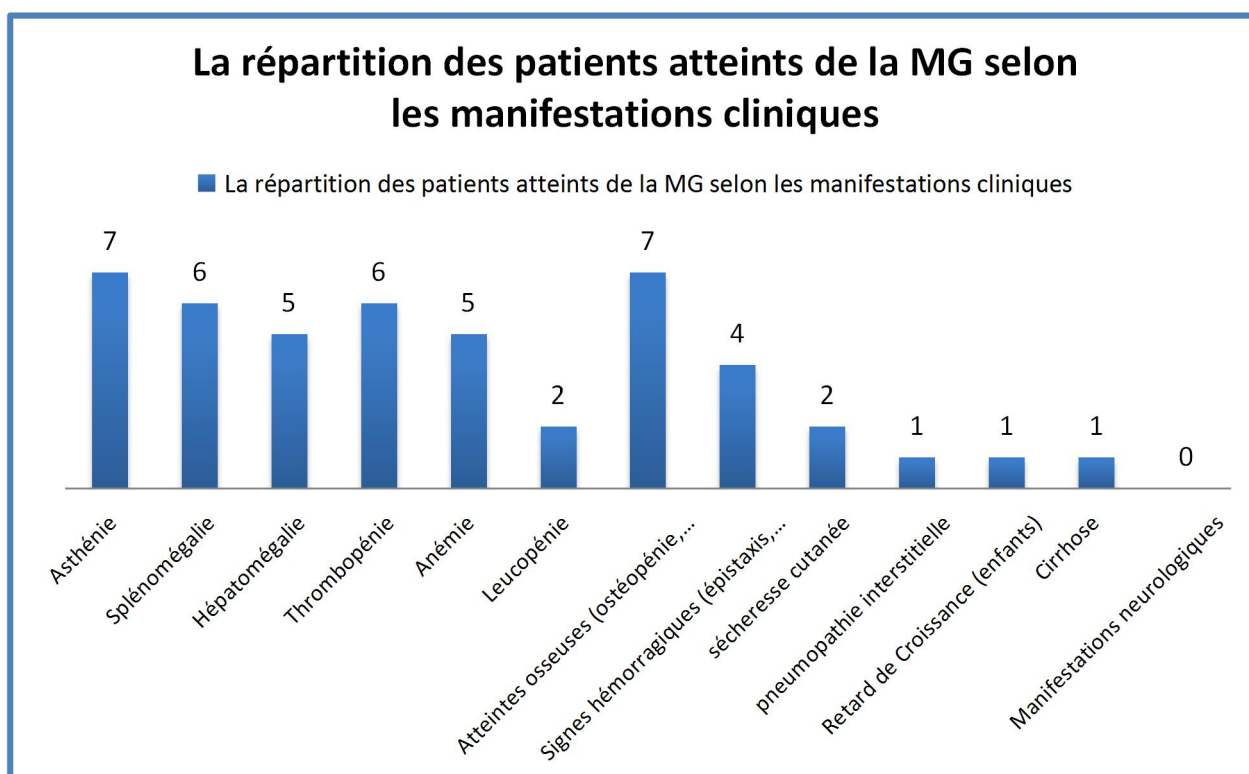


Diagramme 08 : La répartition des patients atteints de la MG selon les manifestations cliniques

Commentaire:

Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient l'asthénie et les atteintes osseuses, retrouvées chez tous les patients symptomatiques 63,6 % des cas (n = 7).

Les atteintes osseuses comprenaient :

- 6 cas de douleurs osseuses,
- 5 cas d'ostéopénie,
- 1 cas d'ostéoporose asymptomatique.

Une splénomégalie a été notée chez 54,5 % des patients (n = 6) :

- isolée dans un cas,
- associée à une hépatomégalie dans 45,5 % des cas (n = 5).

Les anomalies hématologiques comprenaient :

- une thrombopénie chez 54,5 % des patients (n = 6),
- une anémie dans 45,5 % des cas (n = 5),
- des signes hémorragiques dans 36,4 % (n = 4), représentés par 3 cas d'épistaxis et 1 cas de pétéchies,
- une leucopénie dans 18,2 % des cas (n = 2).

Des manifestations moins fréquentes incluaient :

- une sécheresse cutanée dans 18,2 % des cas (n = 2),
- un retard de croissance, une pneumopathie interstitielle et une cirrhose, chacun rapporté chez un seul patient (9,1 %).

Aucune atteinte neurologique n'a été observée, confirmant la présence exclusive de formes type 1.

Enfin, quatre patients (36,4 %) étaient asymptomatiques lors de l'évaluation clinique.

5.3) La répartition selon les atteintes graves :

Tableau 10 : La répartition des patients atteints de la MG selon les atteintes graves

Atteinte grave	Nombre	Pourcentage %
Thrombopénie $\leq 50 \times 10^9/L$	2	18,18
Anémie ≤ 7 g/dl	2	18,18
Splénomégalie Volumineuse et ou douloureuse	2	18,18
Ostéopathie sévère	2	18,18
Atteints hépatique : Cirrhose décompensée	1	9,09
Atteinte pulmonaire : Pneumopathie interstitielle	1	9,09
Atteinte cardiaque	0	0
Atteinte rénale	0	0

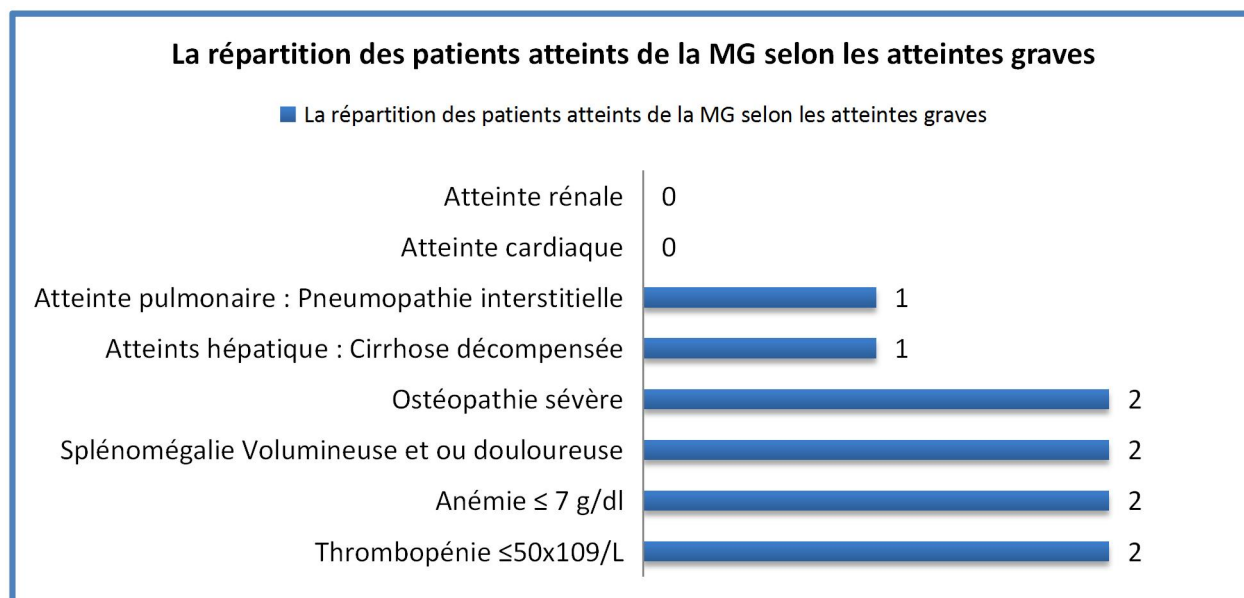


Diagramme 09 : La répartition des patients atteints de la MG selon les atteintes graves

Commentaire :

Les atteintes hématologiques sévères étaient les plus fréquemment observées dans cette série.

Une thrombopénie sévère ($\leq 50 \times 10^9/L$) et une anémie profonde (≤ 7 g/dL) ont chacune été retrouvées chez 18,2 % des patients ($n = 2$).

Une ostéopathie sévère était également présente dans 18,2 % des cas ($n = 2$), témoignant d'une atteinte osseuse marquée.

Sur le plan viscéral, une splénomégalie volumineuse et/ou douloureuse a été notée chez 18,2 % des patients ($n = 2$), traduisant une atteinte splénique significative.

Parmi les autres atteintes viscérales graves, on note :

- une cirrhose hépatique décompensée dans 9,1 % des cas ($n = 1$) ;
- une pneumopathie interstitielle également observée chez un seul patient (9,1 %).
- Aucune atteinte cardiaque ni rénale n'a été signalée dans cette série (0 %).

6) Diagnostic biologique :

6.1) Répartition des patients selon la confirmation diagnostic :

Tableau 11 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le test de confirmation de Diagnostic

Test de confirmation de diagnostic	Nombre	Pourcentage %
Activité déficiente de la glucocérébrosidase confirmée isolée	0	0
Séquençage du gène GBA uniquement	0	0
Activité déficiente de la glucocérébrosidase confirmée + Séquençage du gène GBA	11	100

La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le test de confirmation de Diagnostic :

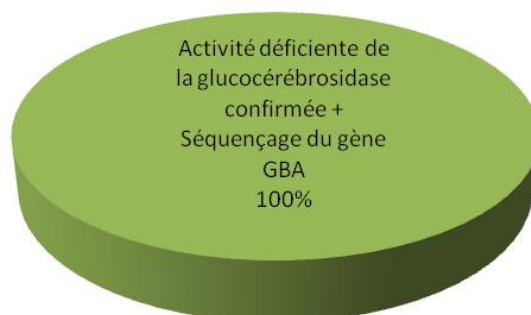


Diagramme 10 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le test de confirmation de Diagnostic

Commentaire:

- Tous nos patients (100%) ont bénéficié d'une Dosage de l'activité de la glucocérébrosidase avec séquençage du gène GBA.
- 100% (n=11) présente une Activité déficiente de la glucocérébrosidase confirmée + Séquençage du gène GBA confirmée.

7) Répartition selon le type de la MG :

Tableau 12 : La répartition des patients atteints de la MG selon le type

TYPE de la MG	Nombre	Pourcentage %
TYPE 1	11	100
TYPE 2	0	0
TYPE 3	0	0

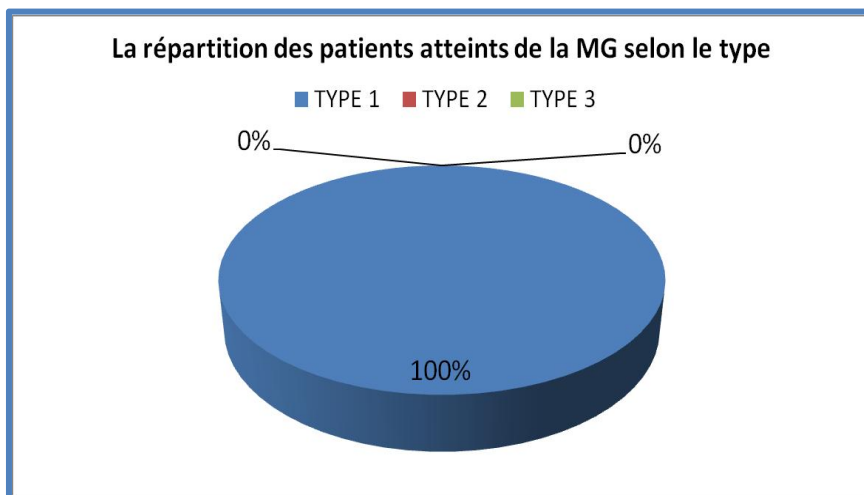


Diagramme 11 : La répartition des patients atteints de la MG selon le type

Commentaire:

- Dans notre série, tous les patients (100%) présentent une maladie de Gaucher de type 1.
- Aucun cas de type 2 (forme aiguë neuropathique) ni de type 3 (forme chronique neuropathique) n'a été observé.

8) Répartition selon le score SF36 avant l'instauration du traitement :

Tableau 13 : Répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 avant l'instauration du traitement

Score SF36	Nombre	Pourcentage %
0-20	0	0
21-40	2	18,2
41-60	2	18,2
61-80	1	9,1
81-100	6	54,54

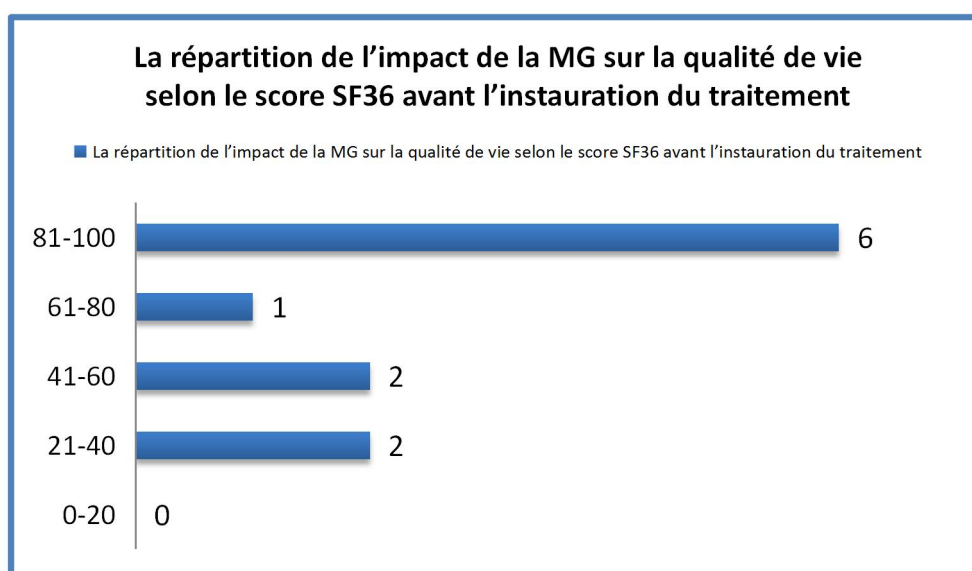


Diagramme 12 : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 avant l'instauration du traitement

Commentaire:

Dans notre série, l'évaluation de la qualité de vie selon le score SF-36 révèle les résultats suivants :

- 6 patients (54,5 %) présentaient un score compris entre 81 et 100, traduisant un très bon état de santé général avec peu ou pas de limitations fonctionnelles.
- 1 patient (9,1 %) avait un score entre 61 et 80, correspondant à une bonne santé, avec un impact modéré voire faible des symptômes.
- 2 patients (18,2 %) avaient des scores entre 41 et 60, reflétant une santé moyenne, avec un impact modéré de la maladie.
- 2 patients (18,2 %) présentaient des scores entre 21 et 40, indiquant une altération notable de la qualité de vie, avec un impact modéré à sévère de la maladie.
- Aucun patient n'a obtenu un score inférieur à 20, ce qui suggère l'absence d'état de santé très altéré ou de handicap majeur dans cette cohorte.

9) Répartition selon la présence des complications :

Tableau 14 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les complications

Complication	Nombre	Pourcentage %
Syndrome hémorragique	0	0
Atteinte osseuse(ostéonécrose)	1	9,09
Hémopathies	0	0
Atteinte neurologique (neuropathie périphérique, syndrome Parkinsonien)	0	0
HTAP	0	0
Cirrhose décompensée	1	9,09

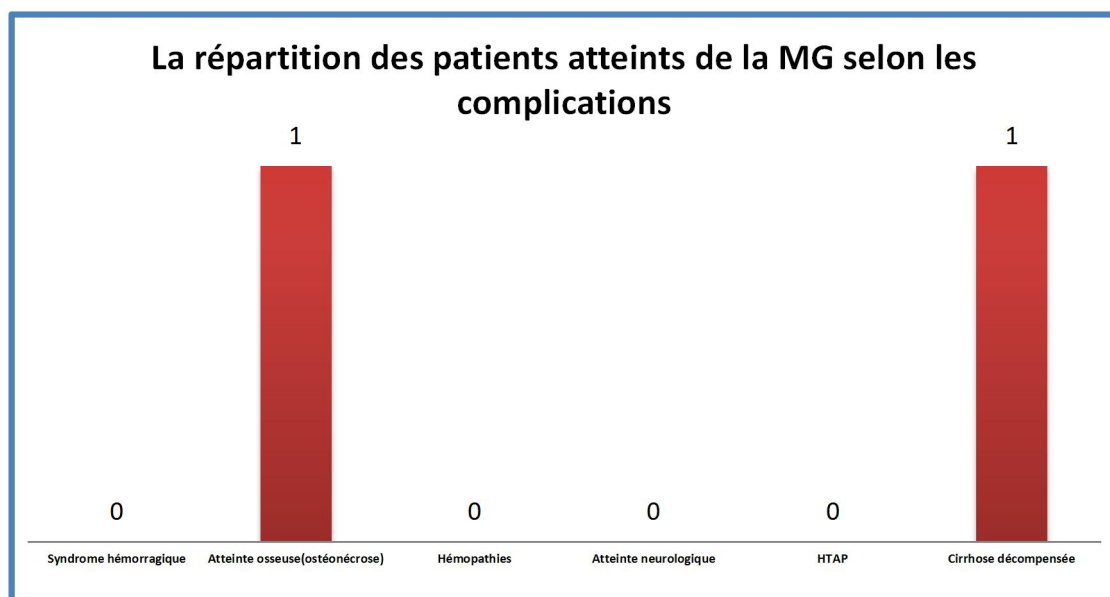


Diagramme 13 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les complications

Commentaire:

- La majorité des patients 82% (n=09) n'ont pas présenté des complications.
- 18% (n=02) présentaient des complications.
- Les complications observées sont l'ostéonécrose de la tête fémorale et la cirrhose décompensée.

10) Prise en charge thérapeutique :

10.1) Répartition selon le traitement reçu au début :

Tableau 15 : La répartition des patients atteints de la MG selon le traitement reçu au début :

Traitement reçu	Nombre	Pourcentage %
Aucun	3	27,27
TES	8	72,73
TRS	0	0

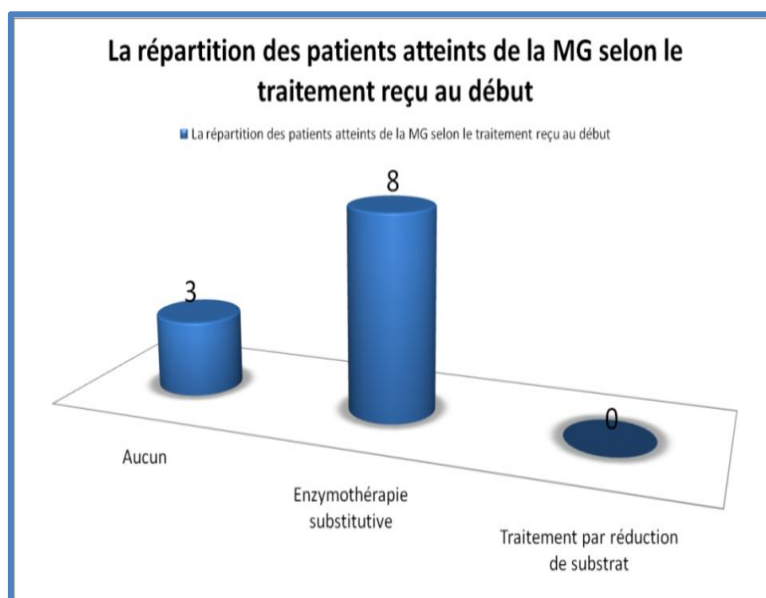


Diagramme 14: La répartition des patients atteints de la MG selon le traitement reçu au début

10.1.1) Répartition selon la molécule d'enzymothérapie substitutive reçue initialement :

Tableau 16 : La répartition des patients atteints de la MG selon la molécule de TES reçue initialement

Molécule	Nombre	Pourcentage %
Imiglucérase	8	100
Vélaglucérase	0	0
Autre	0	0

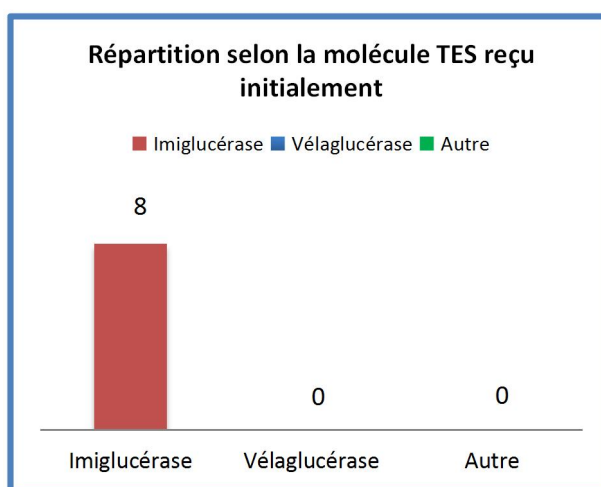


Diagramme 15 : La répartition des patients atteints de la MG selon la molécule d'enzymothérapie substitutive reçue

Commentaire :

- Parmi les 11 patients atteints de la maladie de Gaucher, 72,73 % (n= 8) ont reçu une enzymothérapie substitutive en traitement initial à base d'Imiglucérase.
- 03 patients n'ont pas bénéficié d'aucune prise en charge thérapeutique.
- Aucun patient n'a été traité par réduction de substrat.
- Aucun recours à la vélaglucérase n'a été noté en première intention.

10.2) La répartition selon la durée de traitement :

Tableau 17 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement (Imiglucérase)

Durée de traitement (ans)	Nombre	Pourcentage %
[0-1[0	0
[1-5[2	25
≥ 5	6	75

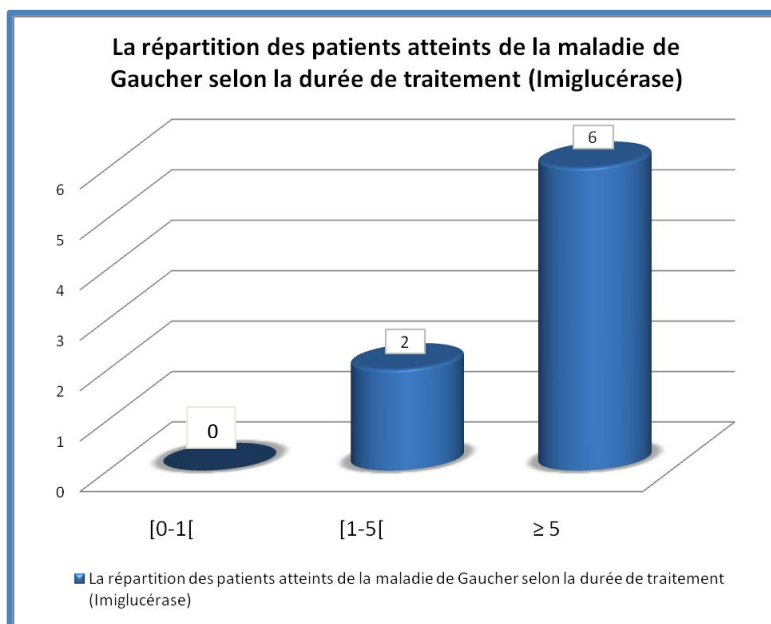


Diagramme 16 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement (imiglucérase)

Commentaire :

- La majorité des patients (n=06) ont été traités pendant une période supérieure ou égale à 5 ans.
- Deux patients (25%) ont reçu le traitement pendant une durée comprise entre 1 et 5 ans.

10.3) La répartition selon l'évolution sous traitement (Imiglucérase) :

Tableau 18 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution globale sous traitement (Annexe 6)

Évolution sous traitement	Nombre	Pourcentage %
Absence d'amélioration	0	0
Amélioration modérée	2	25
Amélioration significative	6	75

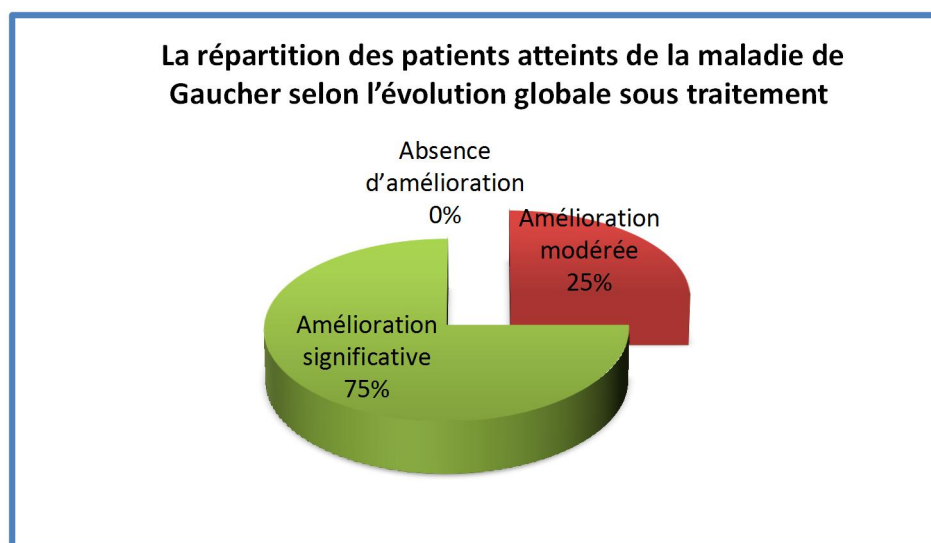


Diagramme 17 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution sous traitement (Imiglucérase)

Commentaire :

- 75% (n=6) des patients ayant reçu le traitement (Imiglucérase) ont présenté une amélioration significative.
- 25% (n=2) ont présenté une amélioration modérée.

10.4) La répartition selon les effets secondaires du traitement (Imiglucérase) :

Tableau 19 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la survenue d'effets secondaires liés au traitement

Effets secondaires	Nombre	Pourcentage %
Réaction locale au site d'injection	0	0
Immunoallergologique	1	12,5
Rhabdomyolyse + Insuffisance rénale	1	12,5
Douleurs généralisées	0	0
Digestif	0	0
ORL	0	0
Autre	0	0

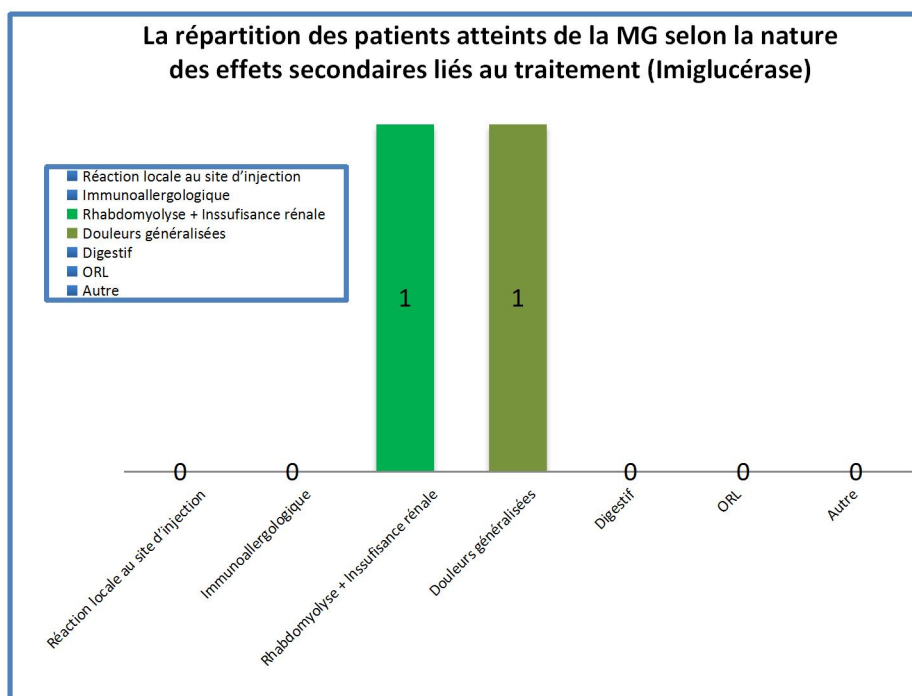


Diagramme 18 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la nature des effets secondaires liés au traitement (Imiglucérase)

Commentaire :

Parmi les patients traités, des effets indésirables ont été rapportés chez 25 % des cas (n = 2) :

- Un patient (12,5 %) a présenté une rhabdomyolyse compliquée d'insuffisance rénale.
- Un autre (12,5 %) a rapporté des douleurs généralisées diffuses.

Ces effets secondaires semblent être en lien avec le non-respect des modalités d'administration du nouveau composé thérapeutique (Non Comparable Biothérapie : NCBT), et non avec la molécule imiglucérase d'origine.

10.5) Répartition selon le score SF36 (sous Imiglucérase) :

Tableau 20 : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 sous Imiglucérase

Score SF36	Nombre	Pourcentage %
0-20	0	0
21-40	0	0
41-60	0	0
61-80	2	25
81-100	6	75

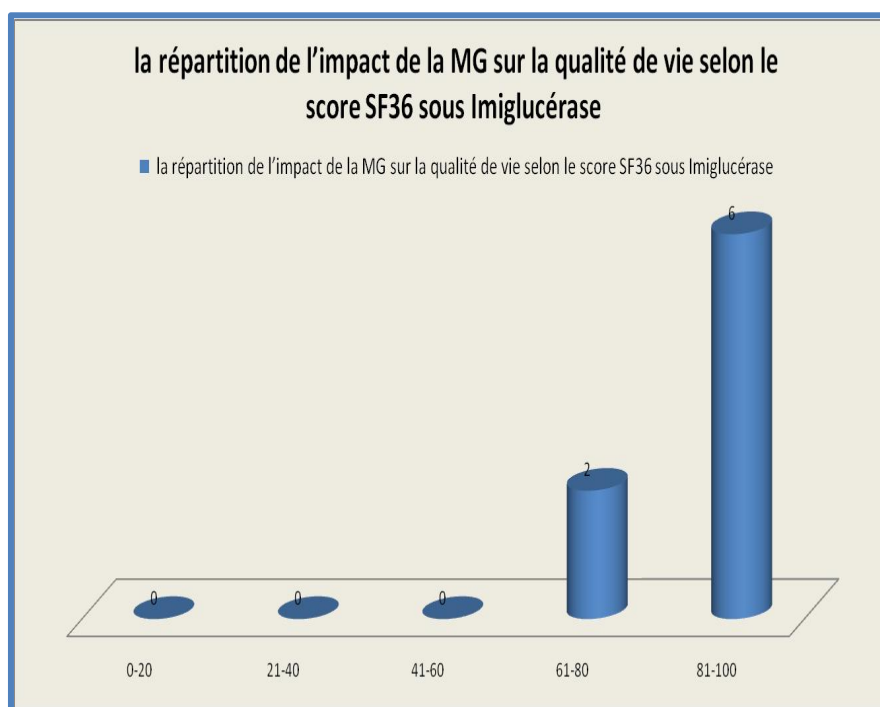


Diagramme 19 : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 sous Imiglucérase

Commentaire:

Dans notre série, l'évaluation de la qualité de vie à travers le score **SF-36** montre une prédominance de scores élevés :

- 6 patients (75 %) présentaient un score compris entre 81 et 100, traduisant un très bon état de santé avec peu ou pas de limitations fonctionnelles.
- 2 patients (25 %) avaient un score situé entre 61 et 80, correspondant à une bonne santé générale, avec des symptômes bien contrôlés et un impact faible.
- Aucun patient n'a obtenu de score entre 41 et 60, plage représentant une santé moyenne avec un impact modéré.
- 2 patients avaient un score compris entre 21 et 40, indiquant une altération modérée à importante de leur qualité de vie.
- Aucun patient n'a présenté un score inférieur à 20, ce qui suggère l'absence de formes sévèrement handicapantes dans cette cohorte.

11) Surveillance :

11.1) Répartition selon le rythme de suivi :

Tableau 21 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le rythme de suivi

Rythme de suivi	Nombre	Pourcentage %
Chaque 15 jours	0	0
Chaque mois	5	45,5
Chaque 03 mois	3	27,3
Chaque 06 mois	0	0
Autres	0	0
Absence de consultation	3	27,3

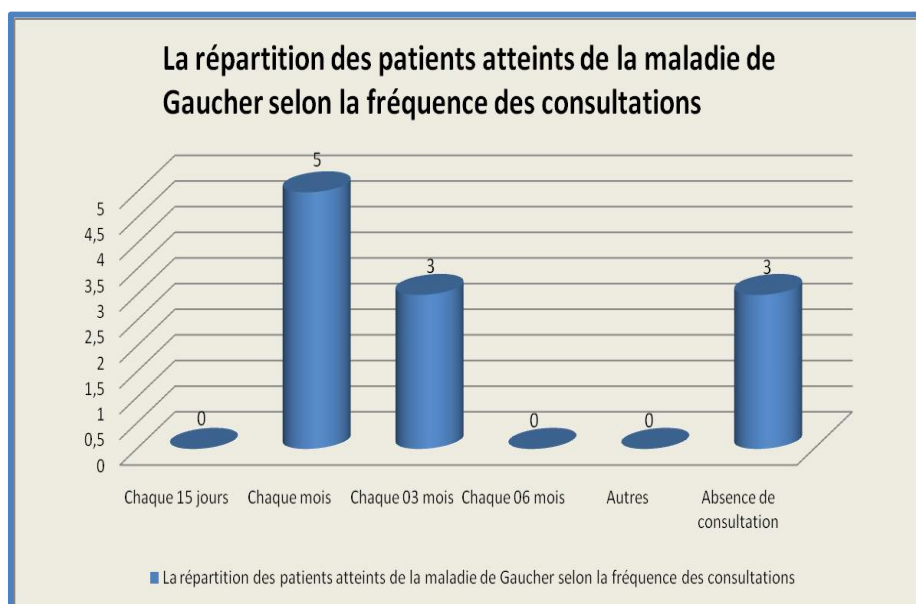


Diagramme 20 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le rythme de suivi

Commentaire:

- La majorité des patients (45,5%) ont bénéficié d'une consultation mensuelle.
- 27,3% patients ont été suivis tous les 03 mois, en revanche, 27,3% des patients n'ont pas bénéficié d'aucune consultation.

11.2) La répartition selon le suivi pratique régulier :

Tableau 22 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la surveillance clinique, biologique et radiologique

Paramètre de suivi	Surveillance	La fréquence
Clinique	Signes fonctionnels, signes physiques, l'état générale ...	Chaque 03 mois
biologique	Hémogramme Bilan d'hémostase Bilan biochimique Electrophorèse des protides	Chaque 03 mois
	Dosage des biomarqueurs	/
Radiologique	IRM osseuse	/
	Ostéodensitométrie	Chaque 02 ans
	Echographieabdominopelvienne	Chaque 06 mois

Commentaire:

Parmi les 11 patients atteints de la maladie de Gaucher, 8 d'entre eux (72,7 %) bénéficiaient d'un suivi régulier, comprenant :

- un examen clinique, un hémogramme, un bilan d'hémostase, un bilan biochimique et une électrophorèse des protides effectués tous les 3 mois ;
- une échographie abdomino-pelvienne réalisée tous les 6 mois ;
- une ostéodensitométrie pratiquée tous les 2 ans.

En revanche, 3 patients (27,3 %) ne bénéficiaient pas de ce suivi :

- l'un d'entre eux (9,1 %) a refusé la prise en charge médicale ;
- les deux autres (18,2 %) sont des enfants, pour lesquels le protocole de suivi n'avait pas encore été instauré dans les mêmes conditions.

12) Évaluation après le switch d'imiglucérase vers vélaglucérase :

12.1) Répartition selon les stratégies thérapeutiques et statut des patients après Imiglucérase :

Tableau 23 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les stratégies thérapeutiques et statut des patients après Imiglucérase.

Stratégies thérapeutiques et statut des patients	Nombre	Pourcentage %
Switch vers la vélaglucérase	7	87,5
Switch vers TRS	0	0
Décès avant le switch	1	12,5

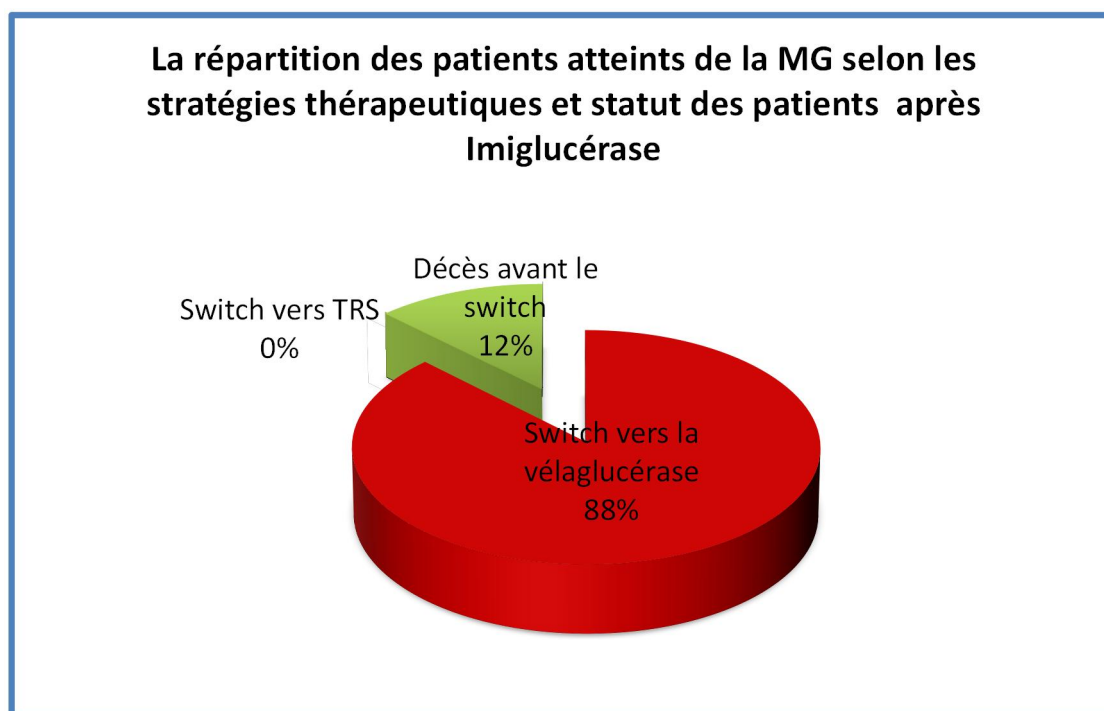


Diagramme 21 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon les stratégies thérapeutiques et statut des patients après Imiglucérase

Commentaire :

- Parmi les 08 patients traités par Imiglucérase, 87% (n=7) ont bénéficié d'un switch vers la vélaglucérase.
- Le 08^{ème} patient est décédé avant la mise en place de ce changement thérapeutique.
- Aucun patient n'a été orienté vers une TRS.

12.2) Répartition selon le motif de Switch :

Tableau 24 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le motif de Switch

Motif de switch	Nombre	Pourcentage %
Tolérance	2	28,57
Efficacité du traitement	0	0
Disponibilité du traitement	0	0
Coût	0	0

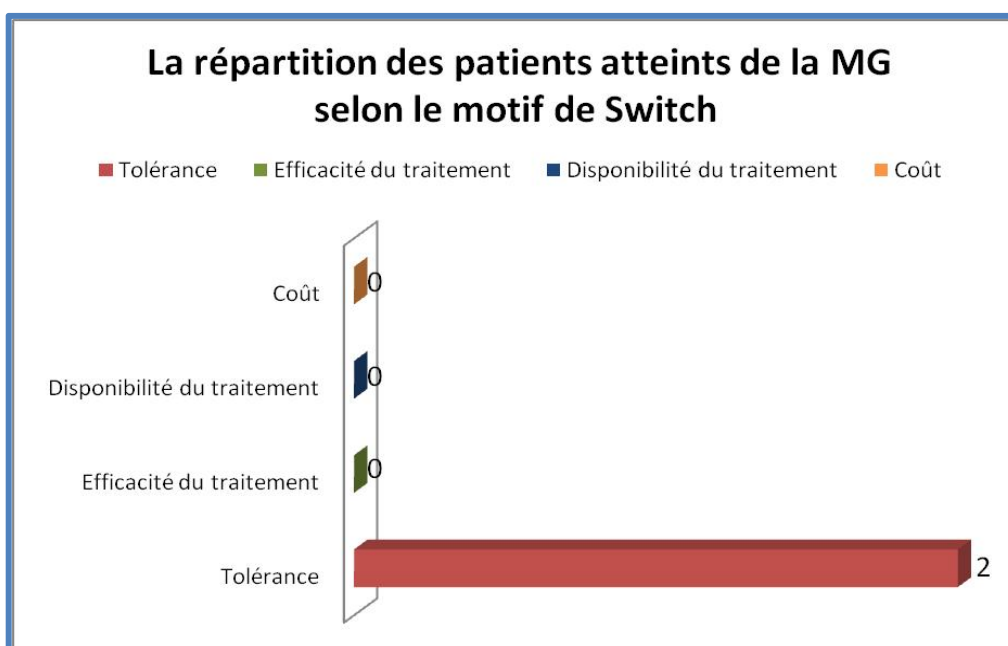


Diagramme 22 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon le motif de Switch

Commentaire :

- Chez 28,57% (n=2) de nos patients le principal motif de switch thérapeutique était une mauvaise tolérance au traitement.
- Les autres, ayant été témoins des effets secondaires survenus chez les patients traités par l'Imiglucérase biosimilaire : NCBT (Non-Comparable-Biotherapy-Treatment), ont refusé de poursuivre ce traitement.
- Cette situation nous a conduits à effectuer un switch vers la vélaglucérase.

12.3) La répartition selon la durée de traitement :

Tableau 25 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement sous vélaglucérase.

Durée de traitement (ans)	Nombre	Pourcentage %
[0-1[0	0
[1-5[7	100
≥ 5	0	0

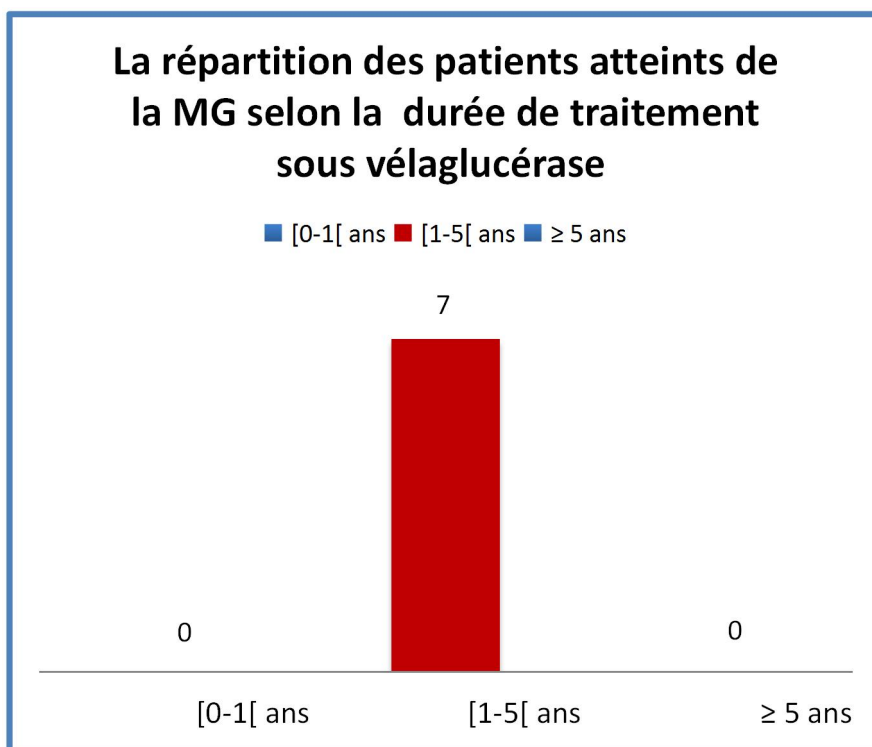


Diagramme 23 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la durée de traitement sous vélaglucérase

Commentaire :

Les sept patients ont initié le traitement par vélaglucérase il y a environ deux ans, et le poursuivent toujours à ce jour.

12.4) La répartition selon l'évolution sous traitement (Vélaglucérase):

Tableau 26 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution sous vélaglucérase (Annexe 6)

Évolution sous traitement	Nombre	Pourcentage %
Absence d'amélioration	0	0
Amélioration Modérée	0	0
Amélioration significative	7	100

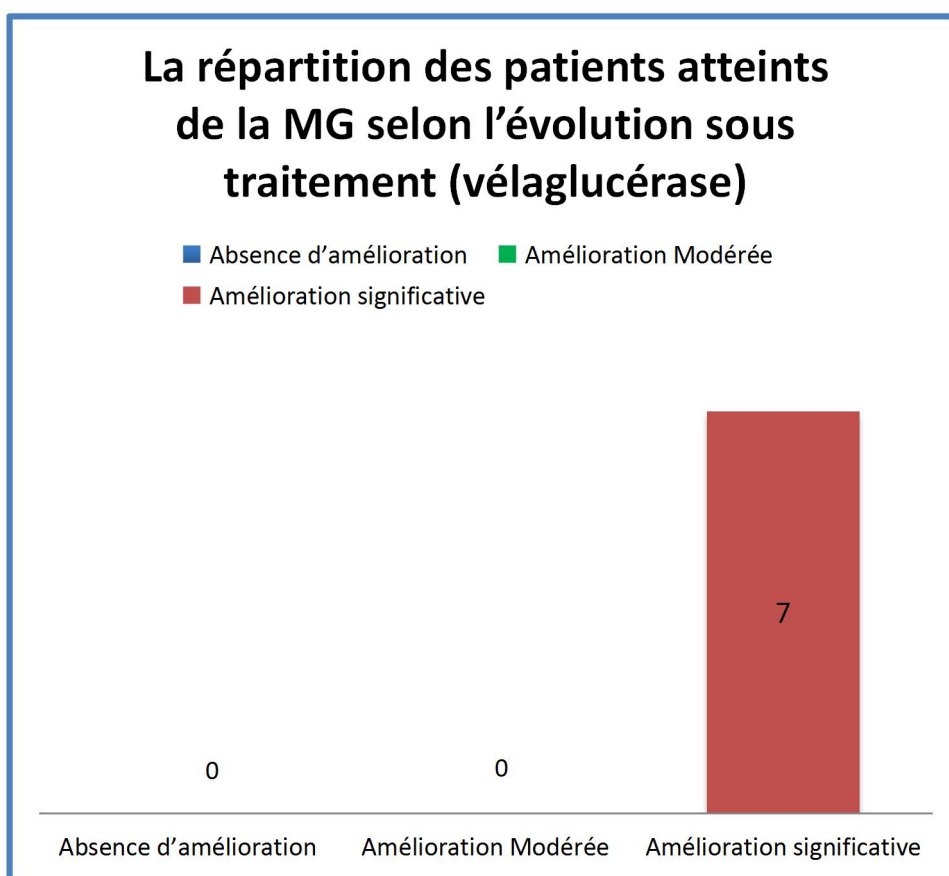


Diagramme 24 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon l'évolution sous traitement (vélaglucérase)

Commentaire :

On note que tous les patients (100%) ayant reçu le traitement (vélaglucérase), ont présenté une amélioration significative.

12.5) La répartition selon les effets secondaires du traitement (Imiglucérase) :

Tableau 27 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la survenue d'effets secondaires liés au traitement

Présence des effets secondaires	Nombre	Pourcentage %
Présence	0	0
Absence	7	100
Total	7	100

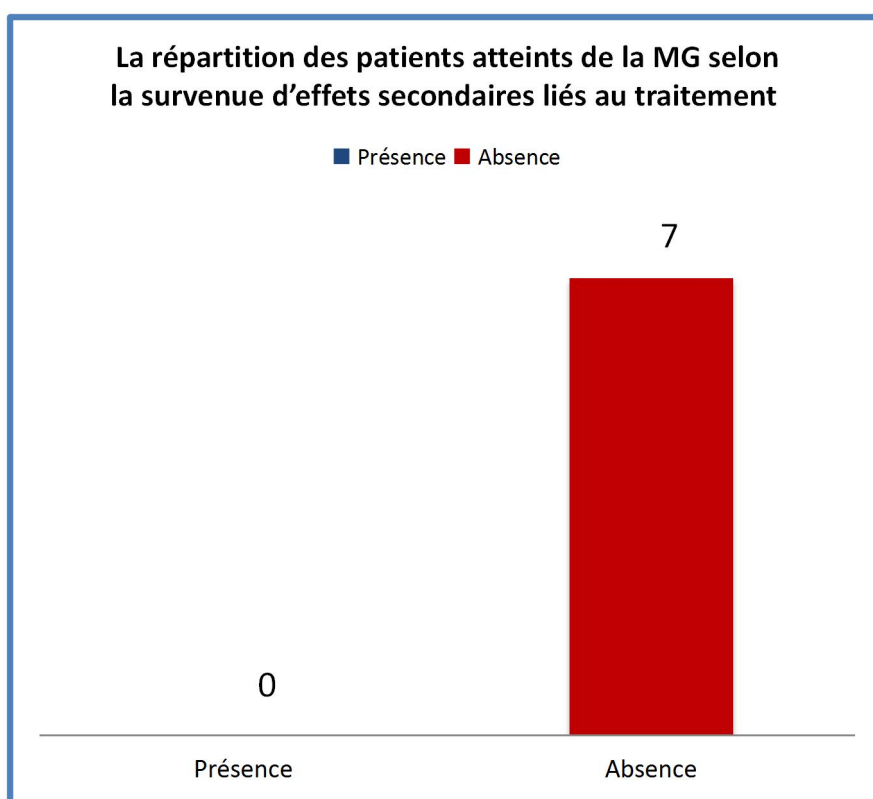


Diagramme 25 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon la survenue d'effets secondaires liés à la Vélaglucérase

Commentaire :

Parmi les sept patients (100%), aucun n'a présenté d'effets secondaires liés à la vélaglucérase.

12.6) Répartition selon le score SF36 (sous vélaglucérase) :

Tableau 28 : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 (sous vélaglucérase) :

Score SF36	Nombre	Pourcentage %
0-20	0	0
21-40	0	0
41-60	0	0
61-80	1	14,29
81-100	6	85,71

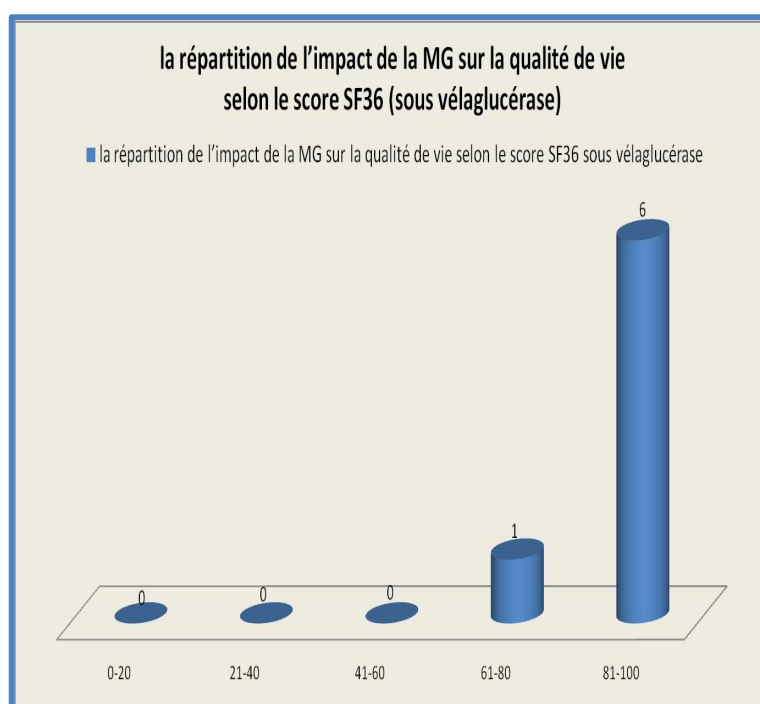


Diagramme 26 : La répartition de l'impact de la MG sur la qualité de vie selon le score SF36 (Sous vélaglucérase)

Commentaire:

- 06 patients soit 85,71% ont un score entre 81-100 selon le SF36 : Très bonne santé, peu ou pas de limitation dans cette dimension.
- 01 patient soit 14,29% ont un score entre 61-80 : Bonne santé, avec peu d'impact ou des symptômes contrôlés.
- 00 patients ont un score entre 41-60 : Santé moyenne, avec un impact modéré des symptômes ou de la maladie sur la dimension.
- Aucun patient n'a un score entre 21-40 : Santé mauvaise ou impact modéré à élevé de la maladie.
- Aucun patient n'a un score entre 0-20 : Santé très mauvaise ou impact majeur de la maladie sur la dimension évaluée.

13) Répartition en fonction de score SF-36 :

13.1) La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher en fonction de leur score individuel au SF-36 :

Tableau 29 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher en fonction de leur score individuel au SF-36 avant traitement, sous imiglucérase et sous vélaglucérase

Patient	SF36 (avant traitement)	SF36 (sous imiglucérase)	SF36 (sous vélaglucérase)
P1	57,29	78,54	78,54
P2	100	100	100
P3	60	100	100
P4	31,87	100	100
P5	36,66	79,6	87,92
P6	100	100	100
P7	76,66	95,41	99,61
P8	86,04	86,04	Patientedécédée
P9	100	N'a pas bénéficié du traitement	N'a pas bénéficié du traitement
P10	100	N'a pas bénéficié du traitement	N'a pas bénéficié du traitement
P11	100	N'a pas bénéficié du traitement	N'a pas bénéficié du traitement

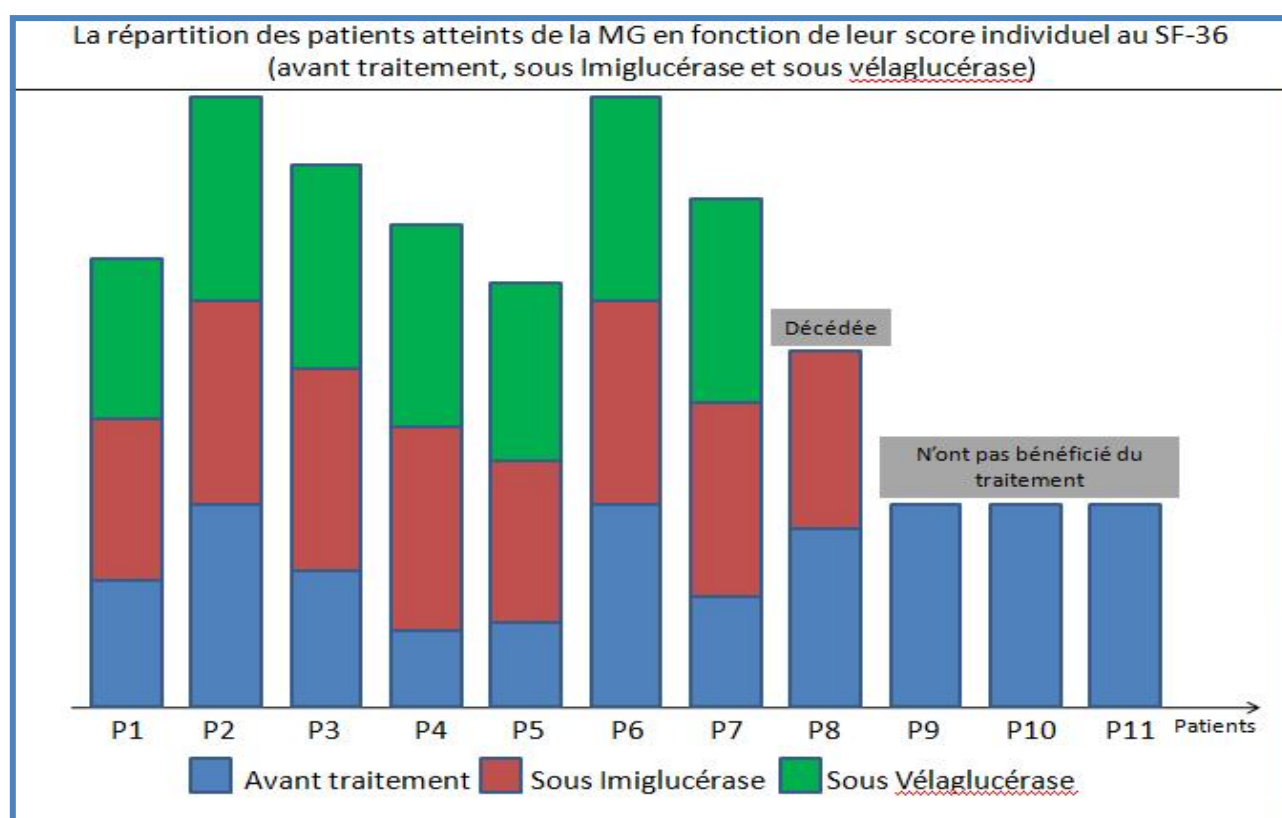


Diagramme 27 : La répartition des patients atteints de la maladie de Gaucher selon leur score SF-36 (Avant le traitement, sous Imiglucérase et sous vélaglucérase)

Commentaire :

L'analyse des scores SF-36 met en évidence une tendance globale à l'amélioration de la qualité de vie après l'initiation du traitement enzymatique substitutif, avec une progression encore plus significative observée après le passage à la Vélaglucérase alfa chez les patients concernés.

Les patients 6, 9, 10 et 11, non traités, présentaient un score SF-36 optimal (100) dès le début du suivi, en l'absence de symptomatologie rapportée. Cette stabilité du score sans traitement suggère que l'abstention thérapeutique était probablement justifiée dans ces cas.

Toutefois, un patient (P2) présentait également un score SF-36 optimal (100) dès le début, et cela met également en lumière la nécessité de discuter rigoureusement l'indication thérapeutique, afin d'éviter le risque de surtraitement chez les patients asymptomatiques.

DISCUSSION

La présente étude prospective, menée sur une période de 53 mois (septembre 2020 – janvier 2025) au sein du service de médecine interne de l'hôpital mixte de Laghouat, a permis d'identifier 11 cas de maladie de Gaucher (MG), confirmés cliniquement, biologiquement et génétiquement. Avec une prévalence hospitalière de 0,20 %. Rapportée à la population générale de la wilaya de Laghouat, la prévalence est estimée à 0,0016 % (soit 1,6 cas pour 100 000 habitants), soulignant le caractère très rare de cette pathologie dans notre région. Ces chiffres s'inscrivent en cohérence avec les données épidémiologiques mondiales, qui rapportent une prévalence d'environ 0,0025% (1 cas pour 40 000 naissances vivantes), aussi qu'au Maroc, elle est estimée à 0,0017% (1/60 000)(75). Il convient Toutefois de noter que certaines populations à risque présentent des taux bien plus élevées, notamment les Juifs ashkénazes 0,2% (1/450) (9).

En se basant sur les estimations mondiales de la prévalence de la MG de type 1 (forme la plus fréquente), qui varie entre 1/100 000 (0,001 %) et 1/40 000 (0,0025 %) dans la population générale non-ashkénaze, et en tenant compte de la population algérienne estimée à environ 45 millions d'habitants en 2024, le nombre théorique de cas en Algérie serait compris entre 450 et 1 125 patients. Cela souligne non seulement la rareté de cette affection, mais également la possibilité d'une sous-estimation diagnostique, notamment dans les zones à faible accès aux tests spécialisés(76-77).

L'âge moyen au diagnostic dans notre cohorte était de 30,3 ans, avec une amplitude allant de 4 à 54 ans, ce qui reflète la grande hétérogénéité phénotypique du type 1 de la MG. Ces chiffres s'inscrivent dans la continuité des résultats rapportés par Stirnemann et al. en France, où l'âge moyen au diagnostic était de 31,7 ans(78). Ce diagnostic tardif est une caractéristique fréquente dans les formes non neuropathiques, souvent paucisymptomatiques ou confondues avec d'autres pathologies hématologiques, ostéo-articulaires ou hépatospléniques. Par ailleurs, la prédominance féminine observée dans notre série (sex-ratio 0,57) contraste légèrement avec d'autres études maghrébines, comme celle menée à Rabat, où une légère prédominance masculine était notée(75). Ces variations peuvent s'expliquer par des biais d'échantillonnage ou des facteurs socioculturels influençant l'accès au diagnostic.

La forte fréquence de consanguinité dans notre échantillon (64 %) et la présence d'antécédents familiaux dans 91 % des cas confirment le mode de transmission autosomique récessif de la maladie. , et rappellent les données de l'étude marocaine où une consanguinité était retrouvée dans 85 % des cas(75). Cela souligne l'importance du dépistage familial systématique chez les familles des patients ayant une maladie de Gaucher pour favoriser une détection précoce.

La majorité des patients (7 sur 11) étaient symptomatiques, les 4 autres étant asymptomatiques au moment du diagnostic. Cette répartition témoigne de la variabilité de la présentation clinique du type 1 de la MG, souvent silencieuse ou lentement progressive. Balwani et al. ont démontré que parmi 37 homozygotes N370S, 65 % étaient asymptomatiques, bien que 100 % présentaient des anomalies osseuses radiologiques, 97 % une splénomégalie et 55 % une hépatomégalie(79). Ces observations soulignent l'importance d'un dépistage systématique et d'une évaluation approfondie, même en l'absence de symptômes patents.

Concernant les signes cliniques, le symptôme révélateur le plus fréquemment retrouvé était l'asthénie, présente dans 64% des cas, suivie des signes hémorragiques(notamment l'épistaxis) et des cytopénies,

retrouvés dans 27% des cas. En comparaison les données de la littérature rapportent que la splénomégalie isolée est le principal signe révélateur, présente dans environ 30% des cas, associée à une anémie 25% et une thrombopénie 20% des cas(80) . Passant maintenant au tableau clinique complet, nous constatons que les manifestations osseuses dominaient chez les patients symptomatiques (64 %), suivies par les atteintes viscérales (splénomégalie dans 55 % des cas, hépatomégalie dans 45 %). Les douleurs osseuses et l'ostéopénie étaient les plaintes les plus fréquemment rapportées, tandis que deux cas d'ostéoporose ont été documentés, et aucun cas d'ostéonécrose initialement détecté. Ces résultats corroborent les données selon lesquelles les troubles du métabolisme osseux, liés à l'infiltration médullaire par les cellules de Gaucher, sont fréquents et précoces dans la MG. Même en l'absence d'atteintes structurales graves, la symptomatologie douloureuse peut altérer significativement la qualité de vie.

Aucun patient ne présentait de signes neurologiques, confortant ainsi la prédominance exclusive du type 1 dans notre population. La littérature montre cependant que des atteintes neurologiques bénignes (signes parkinsoniens ou anxiété) peuvent survenir chez les adultes atteints de MG1, sans relever des formes neuropathiques (types 2 et 3)(81,82). Ces nuances soulignent la complexité diagnostique et la nécessité d'un suivi neurologique adapté chez les patients adultes.

Concernant la sévérité, la majorité des cas symptomatiques étaient classés comme modérés (57 %), 29 % étaient sévères et 14 % légers. Cette répartition est proche de celle retrouvée dans l'étude utilisant le score DS3 sur 133 patients adultes (39,8 % modérés, 43,6 % sévères, 16,5 % légers)(81). Une étude tunisienne rapportait également une grande hétérogénéité clinique, bien que 74 % des cas soient de type 1(83).

Le délai diagnostique moyen de 8,1 ans dans notre série est préoccupant. un seul patient a bénéficié d'un diagnostic dans la première année suivant l'apparition des symptômes. Ces retards sont largement décrits dans la littérature(84,85), en lien avec une méconnaissance de la maladie, une présentation clinique polymorphe, et parfois une errance entre plusieurs spécialités (rhumatologie, hématologie, gastro-entérologie). Cela plaide pour un renforcement de la formation des professionnels de santé aux maladies lysosomales rares.

Sur le plan diagnostique, tous les patients ont bénéficié d'un dosage enzymatique de la glucocérébrosidase, couplé à une analyse du gène GBA, en conformité avec les recommandations du PNDS 2022 (86). 100% (n=11) présente une Activité déficiente de la glucocérébrosidase confirmée + Séquençage du gène GBA confirmée. Ces résultats illustrent l'intérêt de la double approche diagnostique (enzymatique et génétique), désormais considérée comme la référence(87).

Dans notre cohorte, la grande majorité des patients (82%, soit 9 sur 11) n'avaient pas développé de complications évolutives au moment du diagnostic. Seuls 18% (2 patients) présentaient des complications avancées, à savoir une ostéonécrose de la tête fémorale et une cirrhose décompensée. Ces observations, bien que limitées à un petit nombre de cas, sont cohérentes avec les données de la littérature qui indiquent que les complications osseuses (ostéonécrose, infarctus) et hépatiques (fibrose ou cirrhose) sont plus fréquentes chez les patients non traités ou traités tardivement, avec des taux rapportés allant de 10 à 30% (88,89).

La cirrhose observée est complexe et son étiologie incertaine, coexistant avec une Cholangite Biliaire Primitive (CBP). Il est difficile de déterminer si la cirrhose est causée par l'accumulation de cellules de Gaucher, la CBP, ou une synergie des deux (90,91). Cette association suggère une vulnérabilité immunitaire accrue chez les patients Gaucher, la littérature indiquant une dysrégulation immunitaire liée à la MG pouvant favoriser les maladies auto-immunes (92).

En matière de traitement, 8 patients sur 11 (72,7 %) ont initialement reçu une enzymothérapie substitutive (ERT) par imiglucérase, puis 7 d'entre eux ont été switchés vers la vélaglucérase alfa.

Ce switch a été motivé, dans 2 cas (28,6 %), par une mauvaise tolérance au biosimilaire de l'imiglucérase (NCBT – *Non-Comparable Biotherapy Treatment*), probablement liée à un non-respect des modalités d'administration, notamment une vitesse de perfusion trop rapide (réalisée en une heure au lieu des quatre heures recommandées).

Les 5 autres patients (71,4 %), bien qu'asymptomatiques sous NCBT, ont choisi de switcher vers la vélaglucérase alfa après avoir été témoins d'effets indésirables observés chez leurs pairs.

La disponibilité de ces traitements en Algérie reflète une avancée significative dans la prise en charge des maladies lysosomales, rendue possible grâce à l'engagement des autorités de santé et à des initiatives telles que le programme LSDiag, lancé par Takeda Algérie en 2021(93).

À titre de comparaison, en Tunisie, seuls 3 patients sur 86 avaient eu accès à un traitement spécifique en 2009(94), soulignant les progrès accomplis en Algérie dans ce domaine.

L'efficacité du traitement était manifeste : 100 % des patients traités ont présenté une amélioration clinique notable, avec une fréquence de crises réduite à moins d'une par an, conformément aux données du registre ICGG(95). De plus, aucun effet secondaire majeur n'a été observé, à l'exception de deux cas de plaintes sous NCBT : une rhabdomyolyse chez une patiente et des douleurs généralisées au début du traitement chez un autre patient. Ces effets, bien que non fréquemment décrits dans la littérature(96), méritent une attention particulière.

L'évaluation de la qualité de vie par le score SF-36 a montré une amélioration significative chez les patients traités par imiglucérase, avec 75 % ayant des scores supérieurs à 80. Ces résultats confirment les études de Weinreb et Mistry, qui démontrent l'amélioration multidimensionnelle du bien-être sous traitement (97,98). Après le switch vers la vélaglucérase, les bénéfices ont été maintenus, voire renforcés : 85,7 % des patients avaient un score entre 81 et 100, sans effet secondaire déclaré, ce qui rejoint les conclusions de Zimran et al. et d'Elstein et al. Sur la bonne tolérance et l'efficacité de la vélaglucérase alfa(99,100).

Enfin, la question du suivi est cruciale. Une majorité des patients (72,7 %) ont bénéficié d'un suivi rapproché (1 à 3 mois), selon les recommandations du PNDS. Cependant, 27,3 % des patients n'étaient pas suivis régulièrement, notamment en raison du refus thérapeutique ou d'une adhésion insuffisante, souvent observée chez les enfants asymptomatiques.

Concernant la croissance staturo-pondérale, un seul patient (9,1 %) parmi les quatre diagnostiqués durant l'enfance présentait une altération de la croissance, avec un retard pubertaire. Ces résultats sont conformes à ceux de la littérature, qui montre que l'instauration précoce de l'ERT permet une normalisation progressive du Z-score de la taille et du développement pubertaire (101).

Conclusion et perspectives

La présente étude, conduite sur une période de 53 mois au sein du service de médecine interne de l'Hôpital Mixte de Laghouat, a permis d'estimer une prévalence hospitalière de la maladie de Gaucher (MG) à 0,20 % et une prévalence populationnelle dans la wilaya de Laghouat à environ 0,0016 %. Ces chiffres, bien que faibles, restent cohérents avec les données épidémiologiques nationales et internationales, et s'inscrivent dans la prévalence théorique attendue pour l'Algérie, confirmant la rareté de cette pathologie au sein de la population générale.

Les résultats de cette série posent ainsi les premières bases d'une réflexion épidémiologique régionale sur les maladies lysosomales rares, dans un contexte où le sous-diagnostic demeure préoccupant, tant dans les pays développés que dans ceux en développement.

Sur le plan clinique, les atteintes hépato-spléniques et osseuses étaient les manifestations les plus fréquentes, en accord avec le phénotype de type 1, majoritaire dans les formes cliniquement exprimées. Aucune atteinte neurologique n'a été rapportée dans notre série.

Le retard diagnostique moyen de 8,1 ans met en lumière l'importance d'un dépistage plus précoce, en particulier dans les contextes de consanguinité ou d'antécédents familiaux, comme ce fut le cas pour la majorité des patients étudiés. Ce constat plaide pour la mise en place de programmes de dépistage familial ciblé dans les régions à risque.

Et sur le plan biologique, les cytopénies étaient la manifestation la plus fréquente. Le diagnostic de maladie de Gaucher une fois suspectée était facile : dosage enzymatique fiable de la bêta-glucocérébrosidase associés à une étude génétique : séquençage du gène GBA.

La mise en route de l'enzymothérapie substitutive par imiglucérase a permis une amélioration nette et rapide du vécu des patients, tant sur le plan clinique que sur la qualité de vie. Cette amélioration a été maintenue après le switch vers la vélaglucérase alfa, confirmant la pertinence, l'efficacité et la tolérance de cette molécule dans le contexte algérien.

Cependant, certains défis demeurent :

- un retard diagnostique chronique persistant ;
- une réticence au dépistage systématique dans certaines familles malgré des cas avérés ;
- une observance insuffisante au suivi chez les patients pauci- ou asymptomatiques ;
- et des répercussions importantes sur la croissance chez les sujets les plus jeunes.

Pour améliorer durablement la prise en charge de la maladie de Gaucher en Algérie, il est crucial de :

1. Renforcer le diagnostic précoce, par la création de centres régionaux de biologie enzymatique et de génétique, et par la généralisation du dépistage familial ciblé, en particulier dans les contextes de consanguinité ou d'antécédents connus.
2. Améliorer la formation et la sensibilisation, en mettant en œuvre des actions d'éducation médicale continue pour les professionnels de santé, ainsi que des campagnes d'information auprès du grand public et des familles, notamment dans les zones à risque.
3. Éduquer et sensibiliser les familles concernées, à l'importance du dépistage systématique intrafamilial, incluant les nouveaux-nés, les frères et sœurs, ou tout membre de la fratrie présentant le moindre symptôme évocateur, afin de favoriser un diagnostic précoce et une prise en charge rapide.
4. Structurer la prise en charge nationale, par l'instauration de protocoles homogènes, la mise en place de réseaux de soins pluridisciplinaires, et l'intégration de la maladie de Gaucher dans les priorités des programmes de santé publique.
5. Garantir un accès équitable au traitement, en assurant une disponibilité continue et pérenne de l'enzymothérapie substitutive, indispensable pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients.
6. Déployer un suivi médical durable, grâce à l'éducation thérapeutique des patients et à la mise en œuvre d'un calendrier de suivi structuré, adapté à l'évolution naturelle de la maladie.

7. Mettre en place un registre national, pour assurer le recensement précis des cas, faciliter le suivi épidémiologique, et soutenir la planification sanitaire et la recherche clinique appliquée.
8. Encourager la recherche clinique et épidémiologique, en soutenant le développement de projets multicentriques régionaux, en partenariat avec les instances nationales et les sociétés savantes, afin de mieux caractériser la maladie dans la population algérienne et d'adapter les politiques de santé.

Seule la mise en œuvre d'une stratégie nationale coordonnée, multidisciplinaire et durable permettra d'améliorer significativement le diagnostic, la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Gaucher en Algérie.

Bibliographie

1. Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Les maladies rares [Internet]. Paris : Ministère de la Santé ; 2024 août 6 [cité 2025 janv 29]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
2. Arnaud C. Maladies lysosomales, un parcours de soins avec de nombreuses épreuves [Internet]. Carenity ; 2021 sept 25 [cité 2025 janv 29]. Disponible sur : <https://www.carenity.com/infos-maladie/magazine/actualites/maladies-lysosomales-un-parcours-de-soins-avec-de-nombreuses-epreuves-1614>
3. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med*. 2018 déc ;6(24):476. doi:10.21037/atm.2018.11.39. Disponible sur : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6331358/>
4. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) – Maladie de Gaucher : introduction, définition de la maladie. Paris : CRML ; 2022.
5. Gaucher PC. De l'épithélioma primitif de la rate [thèse]. Paris : Faculté de Médecine ; 1882.
6. Brill N. On familial nature of Gaucher's disease. 1901.
7. Aghion P. Recherches sur les substances accumulées dans les cellules de Gaucher. 1934.
8. De Duve C. The lysosome. *Sci Am*. 1963 ;208(1):64–72. doi:10.1038/scientificamerican0163-64
9. National Gaucher Foundation. Prevalence of Gaucher Disease [Internet]. Rockville (MD) : National Gaucher Foundation ; [s.d.]. Disponible sur : <https://www.gaucherdisease.org/>
10. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Maladie de Gaucher : épidémiologie. Paris : CRML ; 2022 avr.
11. Bronowicki JP. Les maladies du foie – La maladie de Gaucher. Paris : Société Française d'Hépatologie ; 2025.
12. Vetopsy. Fonctions du lysosome [image]. Disponible sur : <https://www.vetopsy.fr/biologie-cellulaire/cellule-constituants/systeme-endomembranaire/images/lysosome-fonctions.jpg>
13. Futura-Sciences. Lysosome : qu'est-ce que c'est ? Caractéristiques du lysosome [Internet]. 2024 mars 19 [cité 2025 janv 29]. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-lysosome-189/>
14. Belarbi-Amar N. Cours de cytologie – étudiants de première année de médecine. Oran : Université d'Oran 1, Faculté de Médecine, Département d'Histologie-Embryologie ; 2019–2020. p. 6–7. Disponible sur : https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2258.pdf
15. Tamargo RJ, Suzuki K, Okamoto Y, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2012 juill ;106(3):257–63. doi:10.1016/j.ymgme.2012.04.024
16. Chellat-Rezgoune DJ. Cours de génotoxicologie : les mutations. Sétif : Université Ferhat Abbas Sétif 1 (UFMC1) ; 2020–2021.
17. AFM-Téléthon. Transmission génétique autosomique récessive [Internet]. 2022 août 10 [cité 2025 janv 29]. Disponible sur : <https://www.afm-telethon.fr>
18. Mistry PK, Belmatoug N, vom Dahl S, Giugliani R. Emerging therapies for Gaucher disease type 1: advancements and clinical considerations. *J Clin Med*. 2024 ;13(1):xx.
19. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab*. 2004 ;83(1–2):6–15. doi:10.1016/j.ymgme.2004.08.007
20. Cox TM, Cachón-González MB. The cellular pathology of lysosomal diseases. *J Pathol*. 2012 ;226(2):241–54. doi:10.1002/path.3022
21. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008 ;372(9645):1263–71. doi:10.1016/S0140-6736(08)61522-6
22. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, éditeurs. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8e éd. New York : McGraw-Hill ; 2001. p. 3635–68.
23. Benmediouni F. Cours d'approche diagnostique des maladies rares. Laghouat : Université Amar Telidji, Faculté de Médecine ; 2023–2024.
24. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Maladie de Gaucher type 1 : description de la maladie. Paris : CRML ; 2022.
25. Campus Sanofi. Documents d'intérêt sur la maladie de Gaucher : signes d'appel et diagnostic chez l'adulte et l'enfant. 2024 déc 19.
26. Nguyen Y, et al. La maladie de Gaucher : quand y penser ? Gaucher disease: complications, MG et maladie de Parkinson – une revue. Elsevier Masson ; 2018.
27. Stirnemann J, Caubel I, Belmatoug N. La maladie de Gaucher, type 2 aigu neuronopathique. *Encyclopédie Orphanet*. 2004 déc. p. 2.
28. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Maladie de Gaucher type 2 : description de la maladie. Paris : CRML ; 2022.
29. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Maladie de Gaucher type 3 : description de la maladie. Paris : CRML ; 2022.
30. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Annexe 2 : manifestations cliniques rares de la maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
31. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Complications de la maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
32. Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert RevHematol*. 2021 mars 31. doi:10.1080/17474086.2021.1908120
33. Costard D, Hermans C. Maladie de Gaucher de type 1 : enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *Rev Med Interne*. 2020 avr.
34. Pan African Medical Journal, et al. Une déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer : la maladie de Gaucher. *Pan Afr Med J*. 2014 ;20:418.
35. National Gaucher Foundation. Understanding Bone Pain and Other Bone Symptoms of Gaucher Disease [Internet]. 2023 [cité 2025 janv 29]. Disponible sur : <https://www.gaucherdisease.org/>
36. Nguyen Y, et al. La maladie de Gaucher : quand y penser ? Figure 3 : Imageries de patients atteints. Elsevier Masson ; 2018.
37. William L, et al. Gaucher disease: complications. *NCBI Bookshelf* [Internet]. 2023. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>
38. Hughes DA, Zimran A, Sidransky E. Gaucher Disease: Clinical Characteristics. *NCBI Bookshelf* [Internet]. 2023 déc 7. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>
39. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Diagnostic de la maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
40. Stirnemann J, et al. Méthodes de diagnostic biologique dans la maladie de Gaucher. *Orphanet* ; 2004.
41. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Annexe 3 : diagnostic biologique de la maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
42. Afir Y. La Maladie de Gaucher – Vue d'ensemble. *MedPress* ; 2020 mars 14.
43. Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. In: Hahn S, éd. *UpToDate*. Waltham (MA) : UpToDate Inc. ; 2019.
44. Stirnemann J, et al. Diagnostic prénatal dans la maladie de Gaucher. *Orphanet* ; 2004.
45. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Évaluation initiale de la maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
46. Stirnemann J, et al. Anomalies biologiques dans la maladie de Gaucher. *Orphanet* ; 2004.
47. Fauter M, Gauthier A, Morio F, et al. Hyperferritinémies extrêmes : un nombre limité de causes et un mauvais pronostic. *Rev Med Interne*. 2021 nov 24. doi:10.1016/j.revmed.2021.10.296
48. Orphanet. La maladie de Gaucher – examens complémentaires : bilan sanguin. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. 2010 juin. Réf. Gaucher-FRfrPub644v01.
49. Giuffrida G, Markovic U, et al. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis*. 2023 fév 13.

50. Giraldo P, López de Frutos L, et al. Biomarker combination is necessary for the assessment of Gaucher disease? *Ann Transl Med.* 2018 nov ;6(Suppl 1):S81. doi:10.21037/atm.2018.10.69
51. Raskovalova T, et al. Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity: a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica.* 2021 fév. doi:10.3324/haematol.2019.236083
52. Cormier C. Marqueurs du remodelage osseux : données récentes sur leur intérêt et leurs limites dans l'exploration des ostéoporoses. *JLE.com.* 2001.
53. Rhumato.info. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Fiches pratiques [Internet]. 2023 mai 14. Disponible sur : <https://rhumato.info>
54. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis: recommendations of the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):S2–17. doi:10.1007/s001980070002
55. Pandey MK. Immunological cells and functions in Gaucher disease. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):197–220. doi:10.1615/critrevoncog.2013004503
56. Moraitou M, et al. Gaucher disease: plasmalogen levels in relation to primary lipid abnormalities and oxidative stress. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(3):161–5. doi:10.1016/j.bcmd.2014.01.005
57. Pawliński Ł. MiRNA expression in patients with Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy. *Life (Basel).* 2020;11(1):2. doi:10.3390/life11010002
58. ResearchGate. Figure 3 – Schematic representation of the GBA gene and protein with the 11 risk variants [Internet]. Disponible sous licence : Creative Commons Attribution 4.0 International.
59. Petrover D, et al. Aspects radiologiques de l'atteinte osseuse dans la maladie de Gaucher. Télécopie pleine page.
60. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) : introduction, évaluation initiale. Paris : CRML ; 2024 nov.
61. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Maladie de Fabry : définition, suspicion de diagnostic. Paris : CRML ; 2021 nov.
62. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Maladie de Pompe : synthèse destinée au médecin traitant. Paris : CRML ; 2016 juill.
63. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Mucopolysaccharidoses : synthèse à destination du médecin traitant. Paris : CRML ; 2025 janv.
64. Michaud M, et al. Mucopolysaccharidoses : quand y penser ? Mucopolysaccharidosis: a review. *Rev Med Interne.* 2020 mars;41(3):180–8.
65. Burton B. Maladie de Wolman : définition, diagnostics différentiels. *Orphanet.* 2020 avr.
66. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Cystinose : synthèse à destination du médecin traitant. Paris : CRML ; 2018 juill.
67. RARE à l'écoute. La maladie de Gaucher : diagnostics différentiels. 2012/2019.
68. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Annexe 1 : situations devant faire évoquer une maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
69. Centre de Référence des Maladies Lysosomales. PNDS – Prise en charge thérapeutique de la maladie de Gaucher. Paris : CRML ; 2022.
70. Nguyen Y, et al. La maladie de Gaucher : quand y penser ? Elsevier ; 2018.
71. Dagher-Abbaci K, et al. Une masse mésentérique au cours de la maladie de Gaucher ! *Rev Med Interne.* 2024 juin;45(Suppl 1):A223–4. doi:10.1016/j.revmed.2024.04.170
72. Tseng S-Y, et al. Very rare condition of multiple Gaucheroma: a case report and review of the literature. *Mol Genet Metab Rep.* 2019 juill;20:100489. doi:10.1016/j.ymgmr.2019.100489
73. ResearchGate. Figure 1 – Disponible sous licence : Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International.
74. Malek R. Guide Gaucher en Algérie. 1re éd. Sous l'égide de la Société Algérienne de Médecine Interne et de la Société Algérienne de Pédiatrie.
75. Ouazar S. La maladie de Gaucher : étude de trois cas et revue de la littérature [thèse]. Rabat : Université Mohammed V ; 2020.
76. Stirnemann J et al. PubMed A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441. doi:10.3390/ijms18020441.
77. World Bank Open Data. Population, Algeria (2024)
78. Stirnemann J, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci.* 2017 fév;18(2):441. doi:10.3390/ijms18020441
79. Balwani M, et al. Gaucher disease: clinical features and diagnosis. *Arch Intern Med.* 2010.
80. El.Beshlawy A, et al. Diagnosis and management of patients with Gaucher disease : an Egyptian expert opinion. *Egypt Jmed Hum Genet* : 88;2024
81. Weinreb NJ, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2015.
82. Biegstraaten M, et al. Clinical manifestations and burden of Gaucher disease type 1 in Europe: the Gaucher Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis.* 2008.
83. Chaabouni N, et al. Maladie de Gaucher : étude de 10 cas. *Rev Med Interne.* 2004.
84. Perez Y, et al. Maladie de Gaucher : état des lieux. *Rev Med Interne.* 2023 fév.
85. Nguyen Y, et al. Maladie de Gaucher : aspects cliniques et thérapeutiques. *Rev Prat.* 2020 avr 18.
86. Menkovic I, et al. Identification of a reliable biomarker profile for the diagnosis of Gaucher disease type 1 patients using a mass spectrometry-based metabolomic approach. *Int J Mol Sci.* 2020 oct;21(21):7869. doi:10.3390/ijms21217869
87. Fateen E, et al. Twenty-five years of biochemical diagnosis of Gaucher disease: the Egyptian experience. *Heliyon.* 2019 nov;5(11):e02574. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02574
88. Derrallynn H, et al. National Library of Medicine, Gaucher disease in bone: from pathophysiology to practice, 06/2019
89. Elstein D et al, Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010
90. Martine R, et al. Pubmed, Hepatocellular carcinoma in Gaucher disease: an international case series, 09/2018
91. Andrea C, et al. National Library of Medicine, Clinical features and management of primary biliary cirrhosis, 06/2008
92. Mistry PK, et al. National Library of Medicine, Gaucher disease : progress and ongoing challenges, 2017
93. Maghreb Émergent. Communiqué – Journée internationale de la maladie de Gaucher : Takeda Algérie rappelle son engagement dans la prise en charge des patients atteints. 2021 oct 25.
94. Chaabouni M, et al. La maladie de Gaucher en Tunisie (étude multicentrique). *Rev Med Interne.* 2003;24(3):179–84. doi:10.1016/S0248-8663(03)00267-4
95. Sanofi. Cerezyme, imiglucérase [Internet]. TOP MAT-US-2015752-v2.0-03/2022. Dernière mise à jour : 2024 août.
96. Vidal. Imiglucérase : effets indésirables et substance active. 2013 janv 16.
97. Weinreb NJ, et al. 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. *Ann Intern Med.* 2002 août;137(7):534–43. doi:10.1016/s0002-9343(02)01150-6
98. Mistry PK, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis.* 2011 janv;46(1):26–30. doi:10.1016/j.bcmd.2010.10.011
99. Zimran A, et al. A safety and efficacy of velaglucérase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucérase. *Am J Hematol.* 2013 mars;88(3):200–4.
100. Elstein D, et al. Impact of velaglucérase alfa on quality of life of adult patients with type I Gaucher disease. *Value Health.* 2013 mai;16(3):A108.
101. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441.

Les Annexes

ANNEXE 1: Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (adultes) : PNDS : maladie de Gaucher

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

- 1- Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA).
- 2- Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).
- 3- Complétée d'une immunofixation, d'un dosage des chaînes légères plasmatiques et d'un myélogramme en cas de pic monoclonal. En cas de MGUS, ces paramètres sont surveillés tous les 2 ans avant 50 ans et tous les ans après 50 ans.
- 4- Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1.
- 5- Procédure pour la réalisation des IRM dans la MG
- 6- En l'absence d'indication thérapeutique lors du bilan initial, le bilan de M3 est facultatif et le bilan de M6 se limite à l'examen clinique et à la réalisation d'un hémogramme. Dès la 2^{ème} année, le suivi clinique et biologique est annuel hormis l'hémogramme qui doit être surveillé tous les six mois.
- 7- A répéter toutes les deux semaines durant le 1^{er} trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L.
- 8- Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution

ANNEXE 2: Calendrier des examens de suivi de la MG1 et MG3 (enfants)

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

- 1- Taux de prothrombine et Temps de Céphaline Activée.
- 2- Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine).
- 3- Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1.
- 4- En l'absence d'indication thérapeutique lors du bilan initial, le bilan de M6 est facultatif et le bilan de M12 se limite à l'examen clinique et à la réalisation d'un hémogramme avec dosage des biomarqueurs. Dès la 2^{ème} année, le suivi clinique et biologique est annuel.
- 5- A répéter tous les mois durant le 1er trimestre en cas de thrombopénie < 50 G/L.
- 6- En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe clinique d'appel.
- 7- Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints) : il est modifiable selon l'évolution.

ANNEXE 3: Suivi neurologique spécifique de la MG3

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

En fonction de l'évolution et de la présentation clinique, d'autres examens doivent être indiqués.

République algérienne démocratique et populaire



Université Amar Telidji de Laghouat
Faculté de Médecine

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

Étude sur la prévalence et le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de la maladie de Gaucher à l'Hôpital Mixte de Laghouat.

Coordonnées du Patient :

Nom : _____
Date de naissance : _____
Adresse : _____
Téléphone : _____
Adresse e-mail : _____

Cher(e) Patient(e),

Nous vous invitons à participer à une étude de recherche visant à mieux comprendre la prévalence et le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de la maladie de Gaucher. Cette étude est menée à l'Hôpital Mixte de Laghouat par notre équipe médicale.

Avant de décider si vous souhaitez ou non participer à cette étude, il est important que vous compreniez pourquoi cette recherche est menée et ce qu'elle implique pour vous. Nous vous prions de lire attentivement ce document et de poser toutes les questions que vous pourriez avoir avant de donner votre consentement.

1. Objectif de l'étude :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence de la maladie de Gaucher dans notre région, ainsi que de mieux comprendre le profil clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients atteints de cette maladie.

2. Déroulement de l'étude :

Si vous acceptez de participer, votre dossier médical sera examiné, et certaines informations vous concernant seront recueillies, telles que :

- Données cliniques (symptômes, antécédents médicaux)
- Données biologiques (résultats d'analyses sanguines)
- Données thérapeutiques (traitements reçus)
- Évolution de votre état de santé

Aucune procédure supplémentaire, à part votre suivi habituel, ne sera nécessaire.

3. Risques et avantages :

Votre participation à cette étude n'entraîne aucun risque médical supplémentaire, car les informations recueillies proviennent de vos soins habituels. Il n'y a pas de bénéfice direct pour vous, mais les résultats de cette étude pourraient améliorer la compréhension et la prise en charge de la maladie de Gaucher dans l'avenir.

4. Confidentialité :

Toutes les informations collectées au cours de cette étude resteront strictement confidentielles. Votre identité ne sera divulguée à aucune personne extérieure à l'étude. Les résultats de l'étude seront publiés de manière anonyme.

5. Participation volontaire :

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes libre de refuser de participer ou de retirer votre consentement à tout moment, sans aucune conséquence sur la qualité de votre prise en charge à l'hôpital.

6. Consentement :

Je soussigné(e), [Nom du Patient], déclare avoir pris connaissance des informations ci-dessus, avoir eu l'opportunité de poser des questions, et comprendre les objectifs, le déroulement, les risques et les avantages de l'étude. J'accepte librement de participer à cette étude.

Nom du Patient :

Signature du Patient :

Date :

Nom de l'Investigateur Principal :

Signature de l'Investigateur :

Date :

ANNAXE 5 : Fiche technique de la maladie de Gaucher

Questionnaire maladie de Gaucher:

Objectifs de l'étude :

- ◆ Évaluer La prévalence de la maladie de Gaucher dans la wilaya de Laghouat
- ◆ Analyser Le profile clinico-biologique et évolutif des patients
- ◆ Évaluer L'évolution des patients après le passage du traitement par l'imiglucérase à la vélaglucérase alpha

Section 01 : Informations générales :

01. Âge du patient :

02. Sexe : Homme Femme

03. Origine/Nationalité :

04. Situation maritale : si marié(e) : mariage consanguin : oui non

05-Numéro de téléphone :

06-Les Antécédents :

06-1 Personnels :

Physiologique :

Vaccination : BCG COVID 19 antigrippale antipneumococcique

Poids : kg Taille : m IMC : kg/m²

Si une femme :

nombre de grossesse : accouchement :

Avortement : oui non si oui : nombre : cause :

Pathologique :

Médicaux :

Chirurgicaux:

Complications:

Habitude de vie:

Tabac : oui non si oui : depuis quand : combien de cigarette par jour:

Tabac a chiquer: oui non si oui : depuis quand : combien de sachet par jour:

Alcool: oui non si oui: depuis quand: combien de verre par jour :

Régime alimentaire habituel:

06-2Antécédents familiaux :

Y a-t-il des antécédents de maladie de Gaucher dans la famille ?: Oui Non

Si oui : mère père fratrie descendants ascendantes partenaires

autres:

autre maladie héréditaire dans la famille : oui non

mentionné :

Section 02 : Profil clinique :

07-Type de maladie de Gaucher diagnostiqué : Type 1 Type 2 Type 3

08-Âge d'apparition des premiers symptômes :

09-Signes cliniques observés " symptômes révélateurs " : (cocher tout ce qui s'applique) :

Asthénie

Thrombopénie Anémie

Augmentation de volume de l'abdomen : splénomégalie hépatomégalie

Atteintes osseuses :

Douleurs osseuses douleurs articulaires

fractures déformations articulaires

ostéoporose ostéomyélite (oedème fièvre)

cyphose thoracique tassements vertébraux ostéonécrose infarctus osseux

Signes hémorragiques : épistaxis, gingivorragies, hématomes spontanés, pétéchies

hémorragies lors de gestes chirurgicaux ou de traumatismes

Autres (précisez) :

11-Manifestations neurologiques (Type 2 ou 3) : Oui Non

Si oui, précisez :

paralysie oculaire épilepsie

Troubles moteurs : tremblements myoclonies dystonies ataxie

Syndrome parkinsonien : tremblements de repos bradykinésie rigidité musculaire

instabilité posturale hypomimie

Troubles cognitivo_comportementaux : troubles de développement intellectuel

troubles de l'apprentissages troubles de l'attention ou hyperactivité

Autres :

12-Quand le patient a-t-il été diagnostiqué avec la maladie de Gaucher :

Moins de 1an 1 à 5 ans plus de 5ans date exacte (si connu) :

13-Impact sur la qualité de vie : SF36(avant le traitement):

(Veuillez lire chaque question attentivement et sélectionner la réponse qui correspond le mieux à votre situation avant de commencer le traitement):

1. Activités physiques (fonctionnement physique):

Avant de commencer le traitement Dans quelle mesure votre santé vous limitait elle pour effectuer les activités suivantes ? (Cochez une case par ligne):

Activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Activités intenses (courir, soulever des objets lourds, faire du sport intense)			
b. Activités modérées (déplacer une table, passer l'aspirateur, marcher plusieurs kilomètres)			
c. Soulever ou porter des sacs de courses			
d. Monter plusieurs étages			
e. Monter un étage			
f. Se pencher, s'agenouiller ou s'accroupir			
g. Marcher plus de 1kilomètre			
h. Marcher plusieurs centaines de mètres			
i. Marcher quelques dizaines de mètres			
j. Se laver et s'habiller seul(e)			

2. Limitations dues à l'état émotionnel:

Avant de commencer le traitement, avez-vous rencontré des difficultés au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes émotionnels ? (Cochez une case par ligne):

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduction du temps consacré au travail ou aux activités		
b. Réalisation des tâches moins soigneusement que d'habitude		

3. Douleur:

Avant de commencer le traitement, dans quelle mesure avez-vous ressenti de la douleur ? (Cochez une case):

Pas du tout Très légère Légère Modérée Assez intense Très intense

4. Vitalité (énergie et fatigue):

Avant de commencer le traitement, vous êtes-vous senti(e)... ? (Cochez une case par ligne)

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Plein(e) d'énergie						
b. Fatigué(e)						

5. Fonctionnement social:

Avant de commencer le traitement, dans quelle mesure votre santé physique ou vos problèmes émotionnels ont-ils interféré avec vos activités sociales normales (telles que rendre visite à des amis, à de la famille) ? (Cochez une case):

Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup Enormément

6. Fonctionnement émotionnel (Bien-être émotionnel):

Avant de commencer le traitement, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e)... ? (Cochez une case par ligne):

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Calme et serein(e)						
b. Déprimé(e) ou très triste						
c. Heureux/heureuse						

7. Limitations dues à la santé physique:

Avant de commencer le traitement, à cause de votre état de santé physique, avez-vous... ? (Cochez une case par ligne):

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduit votre temps consacré au travail ou à vos activités quotidiennes		
b. Réalisé moins de tâches que vous n'auriez souhaité		

8. Perception de votre santé:

Avant de commencer le traitement, Comment évaluez-vous votre état de santé général ? (Cochez une case):

Excellent Très bon Bon Moyenne Mauvaise

Section 03 : Diagnostic biologique

14-Test de confirmation du diagnostic :

- ,Activité déficiente de la glucocérébrosidase confirmée
- Séquençage du gène GBA
- Autres (précisez) :

15-évaluation initiale :

15-1examens biologiques :

- FNS
- Ferritinémie Coefficient de saturation de la transferrine
- Electrophorèse des protéines sériques immunofixation
- dosage des chaînes légères plasmatiques
- Taux de prothrombine temps de céphaline activée facteurs de coagulations
- Bilan hépatique : transaminases , gammaglutamyl transférases , phosphatases alcalines , bilirubine totale
- Créatinine débit de filtration glomérulaire ionogramme sanguin glycémie
- albuminémie
- Calcium phosphore 25(oh)vitamine D acide folique vitamine B12
- Exploration d'une anomalie lipidique : cholestérol total ,LDL ,HDL ,Triglycérides

15-2Biomarqueurs mesurés (LysoGL1, chitotriosidase, CCL18) :

- LysoGL1 (précisez les résultats) :
- Chitotriosidase (précisez les résultats) :
- CCL18 (précisez les résultats) :

15-3Examens d'imagerie:

- IRM ou échographie abdominale IRM osseuse L'IRM corps entier IRM cérébrale
- Radiographies du squelette entier Radiographie thoracique Ostéodensitométrie
- Électro-oculographie
- Potentiels évoqués auditifs et du tronc cérébral. Electroencéphalogramme (EEG)..
- Échographie cardiaque Radiographie ou scanner thoracique

Section 04 : Prise en charge thérapeutique :

16-Traitement reçu :

Enzymothérapie substitutive (TES):

- Imiglucérase vélaglucérase alpha aucun

réduction de substrat(TRS):

- Miglustat eliglustat aucun

Traitements non spécifiques:

- Splénectomie greffe de moelle osseuse antalgiques
- Vitamine D Calcium bisphosphonates per os antiépileptiques
- vaccinations Antibiotiques traitements orthopédique
- médecine physique et réadaptation Kinésithérapie
- correction auditive correction oculaire soins dentaires et stomatologique
- Education thérapeutique

Autre (précisez) :

- Aucun traitement :

17- Durée du traitement :

- Moins d'un an 1 à 5 ans Plus de 5 ans

18- Fréquence des crises ou symptômes :

- Moins de 1 par an 1 à 3 par an Plus de 3 par an

19- Évolution sous traitement :

- Amélioration significative Amélioration modérée Pas d'amélioration Aggravation

Section 05 : Évaluation évolutive

20-Complications rencontrées :

- Ostéonécrose fractures osseuses hémopathies(myélome/lymphome)
- Tassements vertébraux anémie sévère Hémorragie
- syndrome parkinsonien cancers
- neuropathie périphérique fibrose hépatique cirrhose de foie

Autres (précisez) :

21 évolution de la symptomatologie initiale sous traitement :

Avez-vous remarqué une amélioration ; une aggravation ou stabilisation des symptômes suivants ?

(Cochez une case par symptôme) :

Symptôme	Amélioration	Délais	Pas de changement	Aggravation
Splénomégalie				
Hépatomégalie				
Douleurs osseuses				
Anémie				
Thrombopénie				
Asthénie				

22- Suivi médical :

Fréquence des consultations : Tous les mois tous les 3 mois tous les 6mois une fois par an

23-Examens pratiqués régulièrement :

- Hémogramme Bilan d'hémostase : Taux de prothrombine (TP) et temps de céphaline activée (TCA)
- Bilan biochimique : Ionogramme, glucose, créatinine, urée, bilan phosphocalcique (phosphore, calcium, vitamine D), bilan hépatique (ASAT, ALAT, PAL, Gamma GT, bilirubine)
- Electrophorèse des protides Complétée d'une immunofixation, d'un dosage des chaînes légères plasmatiques
- Dosage des biomarqueurs :Chitotriosidase, CCL18, LysoGL1
- IRM ou échographie abdominale
- IRM osseuse (rachis, fémurs, bassin, tibias ou corps entier)
- Ostéodensitométrie
- Echocardiographie Scanner thoracique

Autres :

28-2 complications :

Depuis le changement vers la velaglucérase, avez-vous constaté des complications ? Oui Non

si oui : détails:

29- Tolérance au traitement :

Effets secondaires :

29-1 Avez-vous ressenti des effets secondaires depuis le switch vers la velaglucérase ? Oui Non

29-2 Nature des effets secondaires (si oui) :

Réactions locales au site d'injection Fatigue Douleurs musculaires Problèmes digestifs

Réactions cutanées généralisées

Autre (précisez) :

30 - Impact sur la qualité de vie SF36 sous IMI puis sous VELA :

30-1 Impact sur la qualité de vie : SF36(sous imiglucérase):

Veuillez lire chaque question attentivement et sélectionner la réponse qui correspond le mieux à votre situation sous traitement par imiglucérase:

1. Activités physiques (fonctionnement physique):

Dans quelle mesure votre santé sous imiglucérase vous limite-t-elle pour effectuer les activités suivantes ? (Cochez une case par ligne) :

Activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Activités intenses (courir, soulever des objets lourds, faire du sport intense)			
b. Activités modérées (déplacer une table, passer l'aspirateur, marcher plusieurs kilomètres)			
c. Soulever ou porter des sacs de courses			
d. Monter plusieurs étages			
e. Monter un étage			
f. Se pencher, s'agenouiller ou s'accroupir			
g. Marcher plus de 1kilomètre			
h. Marcher plusieurs centaines de mètres			
i. Marcher quelques dizaines de mètres			
j. Se laver et s'habiller seul(e)			

2. Limitations dues à l'état émotionnel:

Sous traitement par imiglucérase, avez-vous rencontré des difficultés au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes émotionnels ? (Cochez une case par ligne):

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduction du temps consacré au travail ou aux activités		
b. Réalisation des tâches moins soigneusement que d'habitude		

3. Douleur :

Sous traitement par Imiglucérase, dans quelle mesure avez-vous ressenti de la douleur ? (Cochez une case):

Pas du tout Très légère Légère Modérée Assez intense Très intense

4. Vitalité (énergie et fatigue):

Sous traitement par imiglucérase, vous êtes-vous senti(e) ? (Cochez une case par ligne)

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Plein(e) d'énergie						
b. Fatigué(e)						

5. Fonctionnement social:

Sous traitement par imiglucérase, dans quelle mesure votre santé physique ou vos problèmes émotionnels ont-ils interféré avec vos activités sociales normales (telles que rendre visite à des amis, à de la famille) ?(Cochez une case):

Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup Enormément

6. Fonctionnement émotionnel (Bien-être émotionnel):

Sous traitement par imiglucérase, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e)... ? (Cochez une case par ligne):

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Calme et serein(e)						
b. Déprimé(e) ou très triste						
c. Heureux/heureuse						

7. Limitations dues à la santé physique:

Sous traitement par imiglucérase, à cause de votre état de santé physique, avez-vous... ? (Cochez une case par ligne):

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduit votre temps consacré au travail ou à vos activités quotidiennes		
b. Réalisé moins de tâches que vous n'auriez souhaité		

8. Perception de votre santé:

Comment avez vous évalué votre état de santé général pendant votre traitement par imiglucérase? (Cochez une case) :

Excellent Très bon Bon Moyenne Mauvaise

30-2 Impact sur la qualité de vie : SF36(après le switch d'imiglucérase vers velaglucérase):

Veuillez lire chaque question attentivement et sélectionner la réponse qui correspond le mieux à votre situation actuelle:

1. Activités physiques (fonctionnement physique):

Dans quelle mesure votre santé actuelle vous limite-t-elle pour effectuer les activités suivantes ? (Cochez une case par ligne) :

Activités	Oui, beaucoup limité(e)	Oui, un peu limité(e)	Non, pas du tout limité(e)
a. Activités intenses (courir, soulever des objets lourds, faire du sport intense)			
b. Activités modérées (déplacer une table, passer l'aspirateur, marcher plusieurs kilomètres)			
c. Soulever ou porter des sacs de courses			
d. Monter plusieurs étages			
e. Monter un étage			
f. Se pencher, s'agenouiller ou s'accroupir			
g. Marcher plus de 1kilomètre			
h. Marcher plusieurs centaines de mètres			

2. Limitations dues à l'état émotionnel:

Durant les 4 dernières semaines, avez-vous rencontré des difficultés au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de vos problèmes émotionnels ? (Cochez une case par ligne):

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduction du temps consacré au travail ou aux activités		
b. Réalisation des tâches moins soigneusement que d'habitude		

3. Douleur :

Durant les 4 dernières semaines, dans quelle mesure avez-vous ressenti de la douleur ? (Cochez une case) :

Pas du tout Très légère Légère Modérée Assez intense Très intense

4. Vitalité (énergie et fatigue) :

Durant les 4 dernières semaines, vous êtes-vous senti(e)... ? (Cochez une case par ligne)

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Plein(e) d'énergie						
b. Fatigué(e)						

5. Fonctionnement social :

Durant les 4 dernières semaines, dans quelle mesure votre santé physique ou vos problèmes émotionnels ont-ils interféré avec vos activités sociales normales (telles que rendre visite à des amis, à de la famille) ? (Cochez une case):

Pas du tout Un peu Moyennement Beaucoup Enormément

6. Fonctionnement émotionnel (Bien-être émotionnel) :

Durant les 4 dernières semaines, dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e)... ? (Cochez une case par ligne) :

Sentiment	Tout le temps	La plupart du temps	Assez souvent	Parfois	Rarement	Jamais
a. Calme et serein(e)						
b. Déprimé(e) ou très triste						
c. Heureux/heureuse						

7. Limitations dues à la santé physique :

Durant les 4 dernières semaines, à cause de votre état de santé physique, avez-vous... ? (Cochez une case par ligne) :

Difficultés rencontrées	Oui	Non
a. Réduit votre temps consacré au travail ou à vos activités quotidiennes		
b. Réalisé moins de tâches que vous n'auriez souhaité		

8. Perception de votre santé:

Comment évaluez-vous votre état de santé général ? (Cochez une case) :

Excellent Très bon Bon Moyenne Mauvaise

Section 07 : Informations supplémentaires :

31-Autres informations ou commentaires :

Problèmes rencontrés :

Attentes :

Recommandations :

ANNEXE 6 : Évolution des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques chez les patients atteints de la maladie de Gaucher type 1:

Comparisons avant traitement, sous Imiglucérase puis après Switch vers la vélaglucérase

Paramètres évalués	Symptôme	Avant traitement	Sous Imiglucérase	Sous Vélaglucérase	
P 1	Clinique	Splénomégalie	+++ stade 03	+++ Stade 03	++ Stade 02
		Hépatomégalie	++ (18cm)	-	-
		Douleurs osseuses	+++	++	-
		Asthénie	++	+	-
		Epistaxis	++	+	-
	Biologique	Hémoglobine g/dl	N	N	N
		Taux des globules blancs x 10 G/L	++(2,4)	+(2,5)	N
		Taux des plaquettes G/L	++ (98)	+ (124)	N
Radiologique	DMO	++ (T-1,8)	+ (T-1,3)	N	
P 2	Clinique	Splénomégalie	+++ stade 03	++ Stade 02	-
		Hépatomégalie	++ (16cm)	-	-
		Douleurs osseuses	++	-	-
		Asthénie	+++	+	-
		Epistaxis	+++	+	-
	Biologique	Hémoglobine g/dl	++(10)	N	N
		Taux des globules blancs x 10 G/L	N	N	N
		Taux des plaquettes G/L	++ (90)	+ (115)	N
Radiologique	DMO	++ (T-1,9)	++ (T-1,6)	+ (T-1,4)	
P 3	Clinique	Splénomégalie	++++ (stade 05)	+++ (Stade 04)	++ (Stade 02)
		Hépatomégalie	+(14)	N	N
		Douleurs osseuses	++	-	-
		Asthénie	++	-	-
		Purpura pétychiale	+	-	-
		Retard de croissance	+	-	-
	Biologique	Hémoglobine g/dl	+++ (6)	+++ (7.8)	++ (10)
		Taux des globules blancs x 10 G/L	+(3)	+(3.77)	N
Taux des plaquettes G/L		+++ (15)	++ (74)	++ (95)	
Radiologique	DMO	+(T-1,3)	N	N	

P 4	Clinique	Splénomégalie	+++ stade 04	+++ Stade 03	+ Stade 01
		Hépatomégalie	+++ (25cm)	++ (16cm)	-
		Douleurs osseuses	+++	++	+
		Asthénie	+++	+	-
		Sécheresse cutanée	++	-	-
Biologique	Hémoglobine g/dl	+++ (7)	N	N	
	Taux des globules blancs x 10 G/ L	N	N	N	
	Taux des plaquettes G/L	++ (60)	+ (100)	N	
Radiologique	DMO	+++ (T-2,1)	+ (T-1,3)	+++ (T-2,5)	
P 5	Clinique	Splénomégalie	-	-	-
		Hépatomégalie	-	-	-
		Douleurs osseuses	-	-	-
		Asthénie	+++	+	-
		Hémoglobine g/dl	N	N	N
Biologique	Taux des globules blancs x 10 G/ L	N	N	N	
	Taux des plaquettes G/L	N	N	N	
	Radiologique	DMO	+++ (T-2,8)	+++ (T-2,5)	++ (T-2,2)
P 6	Clinique	Splénomégalie	+++ (stade 05)	+++ (Stade 03)	-
		Hépatomégalie	++(18)	N	N
		Douleurs osseuses	++	-	-
		Asthénie	++	-	-
		Epistaxis	++	-	-
		Hémoglobine g/dl	+(8)	N	N
Biologique	Taux des globules blancs x 10 G/ L	N	N	N	
	Taux des plaquettes G/L	+++ (45)	+(120)	N	
	Radiologique	DMO	+(T-1,2)	N	N

P 7	Clinique	Splénomégalie	+++Stade 03	++ Stade 02
		Hépatomégalie	-	-
		Douleurs osseuses	++	-
		Asthénie	+++	+
		Sécheresse cutanée	++	-
	Biologique	Hémoglobine g/dl	(06)	(10)
		Taux des globules blancs x 10 G/ L	N	N
Taux des plaquettes G/L		++(60)	N	
Radiologique	DMO	+++ (T-2,8)	++ (T-2,3)	

Légende :

+++ : Très marqué / Stade sévère
- : Absence du symptôme

++ : Modéré
N : Taux normal

+ : Léger

Paramètres:

Globule blanc:

Normal : [4 000 - 10 000] /mm³

Leucopénie légère : [3 000 - 4 000] /mm³

Leucopénie modéré : [3 000 - 1 000] /mm³

Leucopénie sévère : <1000 /mm³

Hémoglobine :

Normal : [12 - 15] g/dl Femme

[13 - 16] g/dl Homme

Anémie légère : [11 - 11,9] g/dl

Anémie modéré : [10 - 9,9] g/dl

Anémie sévère : <8 g/dl

Plaquette :

Normal : [150 000 - 500 000] G/L

Thrombopénie légère : [100 000 - 150 000] G/L

Thrombopénie modérée : [50 000 - 100 000] G/L

Thrombopénie Severe : <50 000 G/L

Ostéopénie : T score

Ostéopénie légère : -1 à -1,5

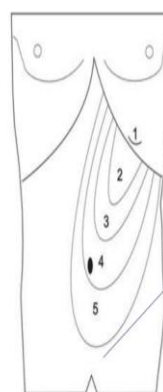
Ostéopénie modérée : -1,5 à -2

Ostéopénie sévère : -2 à -2,4

Ostéoporose : -2,5 ou moins

Splénomégalie:

Classification HACKET



Grade 0: Normal, impalpable spleen

Grade 1: Spleen palpable only on deep inspiration

Grade 2: Spleen palpable on mid clavicular line, half way between umbilicus and costal margin

Grade 3: The spleen expands towards the umbilicus

Grade 4: The spleen goes past the umbilicus

Grade 5: The spleen expands towards the symphysis pubis

Hépatomégalie :

Légère : jusqu'à 16 cm

Modérée : [16–20] cm

Importante : > 20 cm