



MALADIE DE GAUCHER : A PROPOS D'UNE OBSERVATION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur GARAALI Nouha

Née le 16/03/1986 à Nabeul – Tunisie

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Biologie médicale

Sous la direction de Professeur : Tlemçani ImaneEt

Professeur Amrani Moncef

Session Juin 2021

Dédicaces

A mes Parents et mes grands parents

Qui ont été les premiers à

M'encourager à aller si loin dans les études et à croire en moi.

Dans l'espoir d'avoir accompli ma promesse.

A tous mes maîtres et enseignants

Dans l'espoir d'être digne de leur enseignement.

A mon mari

Qui a été toujours là pour me soutenir et m'encourager.

A mes deux frères

A mes adorables Garçons Ahmed et Yassine

A mes Parents et mes grands parents

Qui ont été les premiers à

M'encourager à aller si loin dans les études et à croire en moi.

Dans l'espoir d'avoir accompli ma promesse.

A tous mes maîtres et enseignants

Dans l'espoir d'être digne de leur enseignement.

A mon mari

Qui a été toujours là pour me soutenir et m'encourager.

A mes deux frères

A mes adorables Garçons Ahmed et Yassine

REMERCIEMENTS

Respects et reconnaissances à tous mes maîtres qui m'ont indiqué le sentier de la science et m'ont appris et transmis leur savoir. Que Dieu les assiste et les récompense amplement pour leurs efforts. J'espère être à la hauteur de leurs attentes.

Mes sincères remerciements à toute personne qui m'a aidé à en arriver à ce jour.

PLAN

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

INTRODUCTION.....	12
OBSERVATION	16
DISCUSSION	19
I. Historique	20
II. PHYSIOPATHOLOGIE	22
1. Substances accumulées : le glucosylcéramide et le glucosyl sphingosine	22
a. Synthèse du glucosylcéramide	22
b. Catabolisme du glucosylcéramide	23
c. Distribution dans les tissus et organes du glucosylcéramide.....	23
2. L'enzyme déficiente : la β glucosidase	24
III. PATHOGENIE.....	26
1. A l'échelle cellulaire	27
2. A l'échelle tissulaire	29
IV. GENETIQUE	30
V. CLASSIFICATION	33
VI. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	35
1. La fréquence.....	35
2. L'âge	35
3. Le sexe.....	36
VII. LA DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 1	37
1. Circonstances de découvertes.....	37
2. Atteinte multisystémique.....	38
a. Atteinte splénique.....	40
b. Atteinte hépatique.....	41
c. Atteinte osseuse.....	41

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

d. Atteinte hématologique	43
e. Les autres atteintes de la Maladie de Gaucher.....	45
VIII. Autre formes	47
1. Maladie de Gaucher type 2.....	47
a. Circonstances de diagnostic.....	47
b. Signes cliniques.....	47
2. Maladie de Gaucher type 3.....	49
a. Les circonstances de diagnostic	50
b. Atteinte neurologique	50
c. Atteinte extra neurologique	50
3. MALADIE DE GAUCHER ET GROSSESSE [51]	51
IX. DIAGNOSTIC POSITIF.....	53
1. Diagnostic histologique	53
2. Diagnostic Biochimique	54
a. Dosage enzymatique	54
b. Dosage des biomarqueurs sériques.....	55
3. Biologie moléculaire	56
4. Le diagnostic prénatal et le conseil génétique	57
X. TRAITEMENT.....	58
1. Traitement symptomatique	60
2. Traitement enzymatique substitutif (TES)	60
3. Traitement par réduction du substrat (TRS)	62
4. L'allogreffe de moelle osseuse.....	62
5. Thérapeutiques émergentes.....	62
CONCLUSION	64

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

BIBLIOGRAPHIE	68
RÉSUMÉ.....	76

Liste des Figures et Tableaux

Fig. 1 : Catabolisme des sphingolipides Fig. 2 :

**Schéma du gène GBA humain Fig. 3 : MG1,
atteinte multisystémique**

Fig. 4 : Aspect en microscope optique de la cellule de Gaucher Fig. 5 :

Sites d'action des thérapeutiques

Tableau I : Les produits relargués par les macrophages activés Tableau II :

**Les mutations les plus fréquentes de la MG Tableau III : Classification de
la MG**

Tableau IV : Les manifestations rares de la maladie de Gaucher Tableau V :

Indication du traitement enzymatique dans la MG type1

INTRODUCTION

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Bien que rare, la maladie de Gaucher (MG) décrite par Philippe Charles Ernest Gaucher en 1882, reste la plus fréquente des maladies lysosomales de surcharge [1,2].

Sa prévalence est estimée entre 1/50.000 à 1/100.000 personnes. Cette prévalence semble être plus élevée dans certaines populations, en particulier la population Juive Ashkénaze, qui compte 1/1000 à 1/2000 personnes atteints de la maladie de Gaucher [3,4].

La MG est une affection héréditaire du métabolisme des sphingolipides, de transmission autosomique récessive, liée à un déficit congénital en une enzyme lysosomale : la β -glucosidase acide encore appelée β -glucocérébrosidase (GCB) et exceptionnellement de son cofacteur (Saposine C) [5]. La β -glucosidase acide est une enzyme responsable, à l'état normal, de la dégradation du glucosylcéramide des membranes cellulaires issues des éléments figurés du sang en glucose et en céramide.

Le déficit de cette enzyme, par mutation du gène de la β -glucocérébrosidase situé sur le bras long du chromosome 1 [6], entraîne une accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des cellules dérivées du système réticuloendothélial (macrophages, monocytes) aboutissant à leur hyperactivation dont la conséquence est l'aspect particulier de la cellule de Gaucher qui a un cytoplasme en aspect de « papier froissé » et un noyau excentré [7,8].

L'infiltration de plusieurs organes (la rate, le foie, la moelle osseuse et l'espace de Virchow Robin du cerveau) par des macrophages « surchargés » en glucosylcéramide va être responsable des manifestations cliniques rencontrées dans la MG très variables dans leur gravité et leur évolution [9, 10]. Ces manifestations cliniques correspondent à une hépatosplénomégalie, une anémie, une

thrombopénie, une atteinte osseuse et dans certaines formes une atteinte neurologique parfois sévère [11].

Il existe une grande variabilité phénotypique dans la présentation clinique de la maladie de Gaucher (MG). Trois phénotypes majeurs sont classiquement distingués sur la base de la présence ou non et la sévérité de l'atteinte primitive du système nerveux central.

Le type 1 est la forme la plus fréquente, son évolution est chronique, sans atteinte neurologique. Le type 2 correspond à la forme infantile, avec une atteinte neurologique d'évolution aiguë et le type 3, ou la forme juvénile, débute comme une maladie purement viscérale superposable au type 1 et se complète dans l'enfance ou l'adolescence par une détérioration neurologique d'évolution subaiguë [12].

Le diagnostic de la MG est posé par le dosage de l'activité enzymatique de la β -glucosidase acide dans le sang. Le myélogramme, la biopsie ostéomédullaire ou la biopsie hépatique peuvent parfois aider au diagnostic [13].

La MG est l'une des rares maladies lysosomales qui pourrait bénéficier d'un traitement enzymatique substitutif susceptible d'améliorer considérablement le pronostic de certaines formes.

Le traitement actuel de la MG repose sur l'administration d'une enzyme synthétique, l'imiglucérase.

L'association possible entre MG de type 1 (MG1) et syndrome parkinsonien ou entre MG et cancer solide ou hémopathie est difficile à établir du fait de la faible fréquence de la maladie [14, 15].

Au Maroc, la prévalence exacte de cette maladie n'est pas connue en l'absence de registre national. L'analyse de l'histoire naturelle et du spectre phénotypique et génotypique de cette maladie, qui reste encore orpheline dans notre pays, aurait des

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

retombées importantes essentiellement économiques car elle permettrait de rationaliser les choix thérapeutiques en fonction du coût de santé publique engendré par la prise en charge spécifique de cette maladie.

Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une maladie de Gaucher de type 1 (MG1) diagnostiqué dans notre laboratoire au CHU Hassan II - FES. A travers cette observation et une revue de la littérature nous rappelons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des différents types de la MG.

OBSERVATION

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Il s'agit de la patiente Z.B, âgée de 8 ans, hospitalisée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, pour l'exploration d'une splénomégalie associée à une asthénie évolutive, polyarthralgie et syndrome anémique mal toléré.

Nous apprenons, par l'interrogatoire, que son histoire clinique remontait à 4ans. L'installation d'une douleur de l'hypochondre gauche, amenait à l'hospitalisation.

Outre la pâleur cutanéomuqueuse, l'examen clinique trouve un retard staturo-pondéral sans signe neurologique associé. Le foie est augmenté de taille à bord moussé, de consistance dure, la flèche hépatique à 14cm. La splénomégalie est modérée, à 3 travers de doigts du rebord costal. L'examen ostéoarticulaire était strictement normal.

L'échographie abdominale montre une rate nodulaire augmentée de taille, sans hépatomégalie associée ni signe d'hypertension portale.

La radiographie du squelette est sans anomalie, et l'échographie cardiaque n'a pas montré d'atteinte valvulaire.

Sur le plan biologique, on trouvait :

- A la numération formule sanguine (NFS):
 - Anémie hypochrome microcytaire à 5.5 g/dl d'Hb.
 - Leucopénie 1550 /mm³ et thrombopénie à 105 000/ μ l
- Le bilan d'hémostase était normal : taux de prothrombine (TP) à 82%, temps de céphaline activée (TCA) à 31 /30s, avec augmentation du fibrinogène (Fg) à 357
- Le bilan hépatique était strictement normal : aspartate aminotransférase (ASAT) à 24 UI/L, alanine amino-transférase (ALAT) à 30 UI/L, bilirubine totale (BT) à 6 mmol/l, bilirubine libre (BL) à 3 mmol/l, phosphatases

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

alcalines (PAL) à 206 UI/l et gamma glutamyl-transférase (γ GT) à 64 UI/l.

- L'électrophorèse des protéines (EPP) montre un profil normal.
- Le bilan martial : un taux bas de fer sérique (FS) à 0.17 μ mol/l, un taux normal de ferritinémie à 64 mg/l.
- A la ponction sternale : moelle hypercellulaire hétérogène avec hyperplasie érythroblastique et présence de quelques cellules de surcharge pouvant évoquer la maladie de gaucher.

Le diagnostic d'une maladie de surcharge de type maladie de Gaucher nous paraissait ainsi évident et le dosage enzymatique a été demandé, mais la patiente a été perdue de vue.

L'ensemble des manifestations clinico-biologiques présentées par la patiente ont été rattachées à la maladie de Gaucher. L'absence d'atteinte neurologique chez cette patiente permettait de le classer : Maladie de Gaucher de type I.

DISCUSSION

I. Historique

L'éponyme maladie de Gaucher désigne un ensemble hétérogène de signes et de symptômes secondaires à un déficit de l'hydrolyse intracellulaire de glucosylcéramide et de glucosphingolipides apparentés.

Philippe Charles Ernest Gaucher a été le premier à rapporter la première description de la maladie dans le cadre de sa thèse de médecine en **1882** chez une femme de 32 ans avec une splénomégalie massive dont l'examen anatomopathologique retrouvait de grandes cellules anormales contenant un important matériel fibrillaire jusqu' alors inconnu. Ce tableau a été attribué à une néoplasie primitive de la rate intitulée " Epithelioma primitif de la rate : hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie ". Cette affection fût nommée par la suite Maladie de Gaucher par Brill en **1905** [16].

Entre **1895 et 1910**, la nature multi systémique et familiale est reconnue. La transmission autosomique récessive a été clarifiée par l'étude des populations par Fied et Hsia et al [17,18].

La nature lipidique du matériel stocké était évoquée en 1916 et Aghion en **1934** démontrait que la majorité des lipides accumulés était représentée par le glucosyl céramide, cependant une surcharge moindre, bien que potentiellement toxique du dérivé déacylé de la glucosyl sphingosine, n'a été démontrée qu'en 1984 par le groupe Svennerholm chez les variantes neuronopathiques de la MG [16].

Plus tard, d'autres auteurs (Klaus, Rusca, Oberling) ont décrit des similitudes entre la forme viscérale et une atteinte neurologique rapidement progressive et fatale rattachée plus tard à la forme neurologique aigue de la MG [16].

En **1959**, Hillborg décrit la forme neurologique progressive dans un isolat suédois Norbottmien [16].

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

En 1965, Brady et al ont démontré que la synthèse intracellulaire des lipides était normale et que la maladie était due à un déficit de l'hydrolyse du glucosylcéramide par déficit en glucocérebrosidase ou β -glucosidase (le glucosylcéramide, le glucosyl sphingosine et d'autres β - glucosides sont des substrats de cette enzyme) [16].

Le gène codant la β -glucosidase a été assigné au chromosome 1 en 1q21. L'ADNc, la structure du gène et du pseudogène ont été caractérisés et clonés entre 1984 et 1988 [18].

La première mutation du gène GBA, identifiée en 1987, s'est révélée être la plus fréquente dans les variantes neuronopathiques [16].

De Duve C. a été le premier à proposer que les maladies de surcharge lysosomales puissent être traitées par des infusions d'enzyme, cette façon de faire a rencontré peu de succès dans le traitement de la MG.

La s-glucocerebrosidase de substitution (alglucerase) était initialement d'origine placentaire (Glucerase*). Depuis 1994, une glucocerebrosidase recombinante de seconde génération (imiglucerase*) produite par génie génétique est utilisée (Cerezyme*) [19].

Plus récemment, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un traitement basé sur l'inhibition du substrat (TRS) ; le miglustat (Zavesca*) : un sucre imine (N-butyldeoxynojirimycine) qui inhibe la glucosylcéramide synthetase et diminue ainsi l'accumulation de glucosylcéramide dans les macrophages.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Substances accumulées : le glucosylcéramide et le glucosyl sphingosine

Le substrat naturel majeur de la β -glucosidase acide est le N-acyl-sphingosyl-1-O- β -D-glucoside ou glucocérébroside ou glucosylcéramide. Le glucosyl sphingosine, un analogue déacylé du glucosylcéramide est un autre substrat mineur mais non moins important. L'enzyme qui hydrolyse le β -glucose à partir de ces substrats est la β -glucosidase acide (ou glucocérébrosidase ou glucosylcéramidase). Le glucosylcéramide est largement distribué en petites quantités dans les tissus comme métabolite intermédiaire de la synthèse ou la dégradation des glycosphingolipides complexes tels que les gangliosides ou le globoside. Le glucosyl sphingosine n'est normalement pas détecté en quantité significative dans les tissus [24].

a. Synthèse du glucosylcéramide

Les sphingolipides sont composés d'un alcool aminé à 18 atomes de carbone : la **sphingosine**. Combinée à un acide gras, cette molécule devient un **céramide**. La synthèse de la sphingosine et du céramide a lieu dans le réticulum endoplasmique.

La synthèse du glucosylcéramide a lieu dans le cis-Golgi à partir d'un céramide et d'un UDP-glucose, cette synthèse est stimulée par la glucosylcéramide synthase.

Le glucosylcéramide ainsi produit est destiné pour les membranes plasmiques des cellules où il joue un rôle dans la liaison spécifique d'hormones ou d'autres substances ; il possède également des actions de croissance et de différenciation notamment dans les neurones [25].

b. Catabolisme du glucosylcéramide

Le glucosylcéramide est le pénultième intermédiaire dans la voie de dégradation des sphingolipides complexes dans les lysosomes (gangliosides ou globosides), il est ensuite dégradé par la β -glucosidase en glucose et céramide ; le céramide va être dégradé ensuite par la céramidase acide en sphingosine et acide gras [26] (Fig.1).

c. Distribution dans les tissus et organes du glucosylcéramide

Le glucocérébroside accumulé au cours de la MG provient de la phagocytose des érythrocytes et des cellules blanches sénescents.

Les taux plasmatiques du glucosylcéramide est de l'ordre de 2 à 20 fois la normale mais sans aucune corrélation entre le type et la sévérité de la MG.

Il existe des taux élevés de glucosylcéramide (20 à 100 fois la normale) au niveau hépatique et splénique avec une prédominance d'acides gras de 20 à 24 atomes de carbone comme celui contenu dans les glycolipides des cellules sanguines et ceci dans toutes les formes de la MG. Il existe également des concentrations élevées de glucosylcéramide dans le cerveau mais la distribution, la quantité et le type de lipides accumulés varient selon le type de MG [27].

Les cellules de Gaucher et le glucosylcéramide accumulé sont localisés dans les régions vasculaires des espaces de Virchow et Robin et les AG le composant sont de même nature que les lipides accumulés dans les viscères dans le type 1 de MG [27].

En revanche l'analyse du glucosylcéramide dans les cerveaux de patients de type 2 et 3 est compatible avec une origine neuronale ; des concentrations beaucoup plus élevées de glucosyl sphingosine sont mises en évidence chez ces patients comparativement au type 1 [27].

2. L'enzyme déficiente : la β glucosidase

Le déficit enzymatique en cause de la MG touche la β -glucosidase; enzyme qui hydrolyse la liaison β entre la ceramide et le D-glucose (Figure 1) [27]. Ce déficit enzymatique étant le résultat de mutations génétiques (plus de 250 mutations décrites).

Depuis quelques années, le mécanisme catalytique de la β -glucocerebrosidase a été décrit et a permis de mettre en évidence le cofacteur indispensable de l'activité de cette enzyme. Il s'agit de la saposine C (ou SAP-C pour Sphingolipid Activator Protein-C) protéine requise pour un rendement optimal de la β -glucocerebrosidase.

Ainsi il a été rapporté de rares cas de la MG par déficit de la saposine C, due à une mutation génétique de ce cofacteur, alors que l'enzyme est synthétisée normalement par la cellule [28].

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

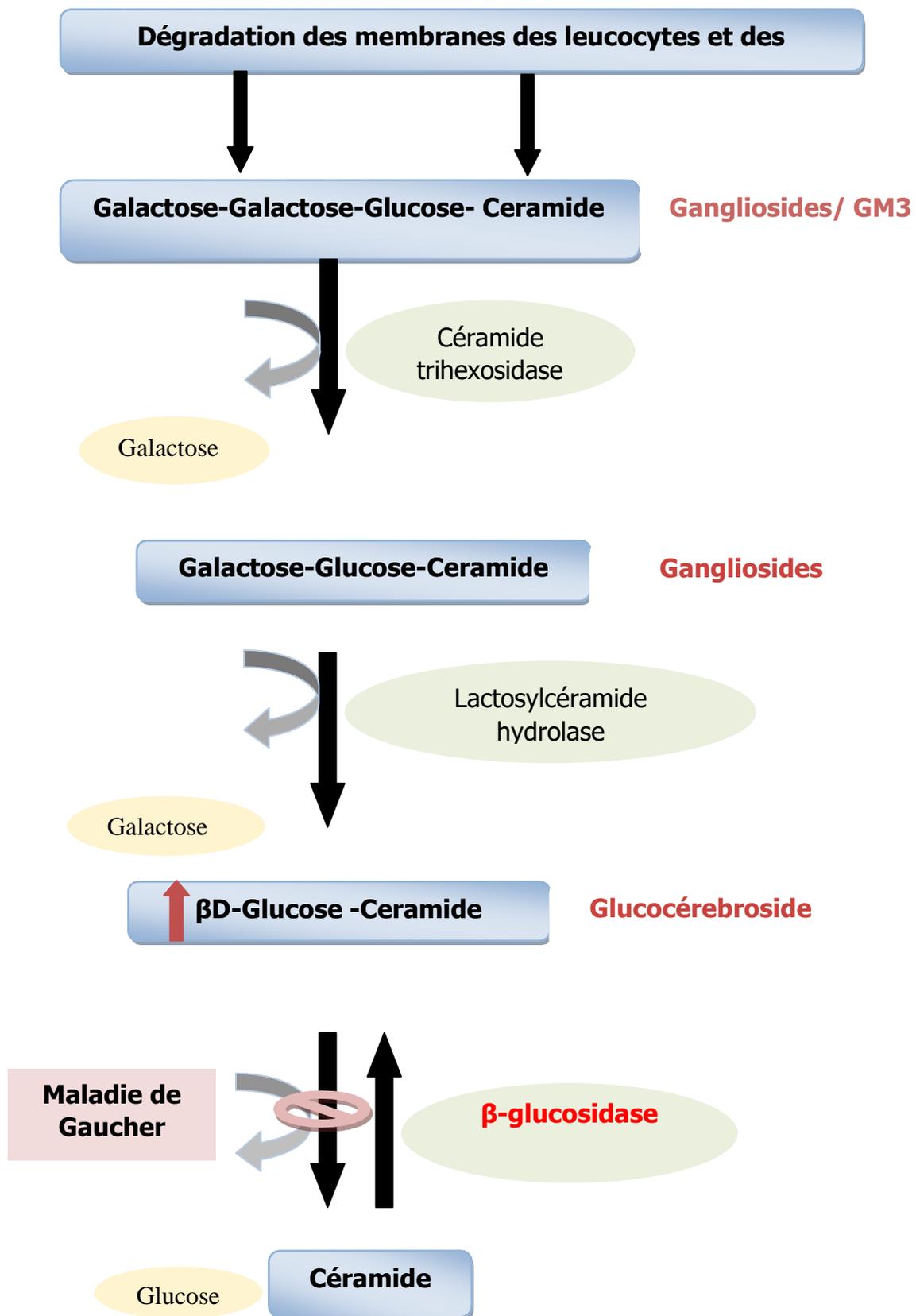


Fig.1 : Catabolisme des sphingolipides [26]

III. PATHOGENIE

L'absence de la glucocérébrosidase ou son inactivation au cours de la maladie de Gaucher va entraîner l'accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des macrophages du système réticuloendothélial leur donnant un aspect caractéristique en microscopie. Ces macrophages appelées alors **cellules de Gaucher** vont infiltrer principalement le foie, la rate, la moelle osseuse et les poumons.

Il est admis que la surcharge métabolique résulte en une augmentation de la taille et du nombre des lysosomes de 1 % jusqu'à 50% du volume cellulaire total.

Les cellules de Gaucher, qui constituent le marqueur essentiel de la maladie, sont responsables de l'organomégalie et particulièrement de la splénomégalie à l'origine d'une pancytopenie par hypersplénisme.

L'infiltration de ces cellules est également à l'origine de mort cellulaire et de fibrose. Toutefois, la relation entre le niveau de surcharge et la symptomatologie clinique est souvent indirecte. La quantité de lipides stockés dans les différents organes ne représente que 2% de la masse tissulaire additionnelle observée dans les organomégalies. Ainsi, il est actuellement démontré que l'accumulation de glucosylcéramide, provoque une activation des macrophages qui sécrètent ou participent à libérer des quantités élevées d'enzymes et de diverses substances telles que la chitotriosidase, des chémokines, des cathepsines ou des interleukines ce qui explique que les manifestations secondaires survenant au cours de l'évolution (mort de cellules nerveuses, gliose, fibrose,...) se révèlent parfois plus lourdes de conséquences que la surcharge elle-même et entraînent l'irréversibilité de certaines atteintes [18,28].

1. A l'échelle cellulaire

L'expression clinique est principalement due à une réponse inflammatoire induite par les macrophages hyper stimulés qui en présence de glucosylcéramide libèrent des cytokines. Des concentrations élevées d'IL1, 6, 8, de $TNF\alpha$, CD14 et de M-CSF (macrophage colony stimulating factor) sont retrouvées chez les patients comparativement aux sujets sains ; ces facteurs vont stimuler de façon non spécifique les lymphocytes B et vont induire certaines lésions tissulaires (ischémie, ostéolyse) et certaines manifestations cliniques (perte de poids, asthénie). Le M-CSF entrainerait une ostéopénie par augmentation de la résorption osseuse et serait un marqueur de sévérité de la maladie. L'activation macrophagique est responsable également de perturbations biologiques : augmentation des taux sériques d'enzymes lysosomales (chitotriosidase, phosphatases acides tartrates résistantes), augmentation des taux sériques de ferritine et de l'enzyme de conversion.

Le tableau I indique les produits relargués par les macrophages activés [18,29].

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Tableau I : Les produits relargués par les macrophages activés [29]

Constituants	Anomalies observées
Immunoglobulines	Polyclonale, oligoclonale ou monoclonale, augmentation des Ig A, Ig G et Ig M
Facteurs de coagulation	Temps de prothrombine et TCA allongés Diminution des facteurs : XII, XI, X, V et II Augmentation des complexes thrombine-antithrombine et plasmine antiplasmine
Lipoprotéines	Diminution des taux des LDL et HDL Elévation de l'apoprotéine E
Ferritinémie*	Elevée absence de l'augmentation du fer sérique Capacité de saturation en fer de la transferrine : normale
Transcobalamine II	Elévation de la capacité de fixation de la vit B12
Enzyme de conversion de l'angiotensine *	Activité élevée
Enzymes lysosomales*	Augmentation de l'activité de : Cathepsines B, K et S, β -hexosaminidases A et B, acide β -glucuronidase, α -mannosidase, phosphatases acides tartrates résistantes
Chitotriosidase *	Elevée Absente chez 3-5% de la population due à un déficit génétique
* <i>Biomarqueurs de la maladie de Gaucher</i>	

2. A l'échelle tissulaire

Les cellules de Gaucher vont infiltrer le foie, la rate et la moelle osseuse provoquant les principaux signes cliniques de la maladie : hépatomégalie, splénomégalie et complications osseuses.

Selon le degré d'envahissement de ces cellules, la localisation de la surcharge (implication ou non du système nerveux central) et la rapidité d'évolution de cette infiltration tissulaire, plusieurs formes cliniques de la MG ont été individualisées.

- Gaucher de type 1, dit chronique non neurologique (le plus fréquent).
- Gaucher de type 2, dit aigu neurologique (le plus grave mais le plus rare).
- Gaucher de type 3, dit subaigu neurologique (de sévérité intermédiaire entre les deux types).

IV. GENETIQUE

La MG est transmise sur le mode autosomique récessif. Son hétérogénéité clinique est due en partie à des mutations du gène β -glucosidase acide (GBA) qui code pour la β glucocérébrosidase.

Le gène de la GBA a été localisé sur le bras long du chromosome 1 en 1q21. Une région génomique de 32 kilobases recouvre le gène fonctionnel (GBA) et un pseudogène situé 16 kb en aval. Le gène actif de la β - glucosidase et son pseudogène comportent chacun 11 exons, les 2 séquences présentent 96 % d'homologie. De grandes portions du gène fonctionnel sont absentes du pseudogène dans les introns 2, 4, 6 et 7, ces régions correspondent à des séquences Alu (séquences répétées non codantes d'environ 300 paires de bases) qui pourraient avoir été insérées dans le gène fonctionnel après la duplication ayant donné lieu au pseudogène. Il existe deux petites délétions de 55 et 4 bases respectivement dans les exons 9 et 4 du pseudogène [30, 31].

Le pseudogène a un promoteur faible mais actif et il est transcrit, propriété inhabituelle pour un pseudogène. Les 2 délétions exoniques et de nombreuses mutations ponctuelles dans sa séquence empêchent sa traduction en une protéine fonctionnelle. Il a été démontré que de nombreux changements nucléotidiques distribués tout au long de la séquence du pseudogène étaient retrouvés au niveau d'allèles mutés du gène actif [25]. Fig.2 [32].

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

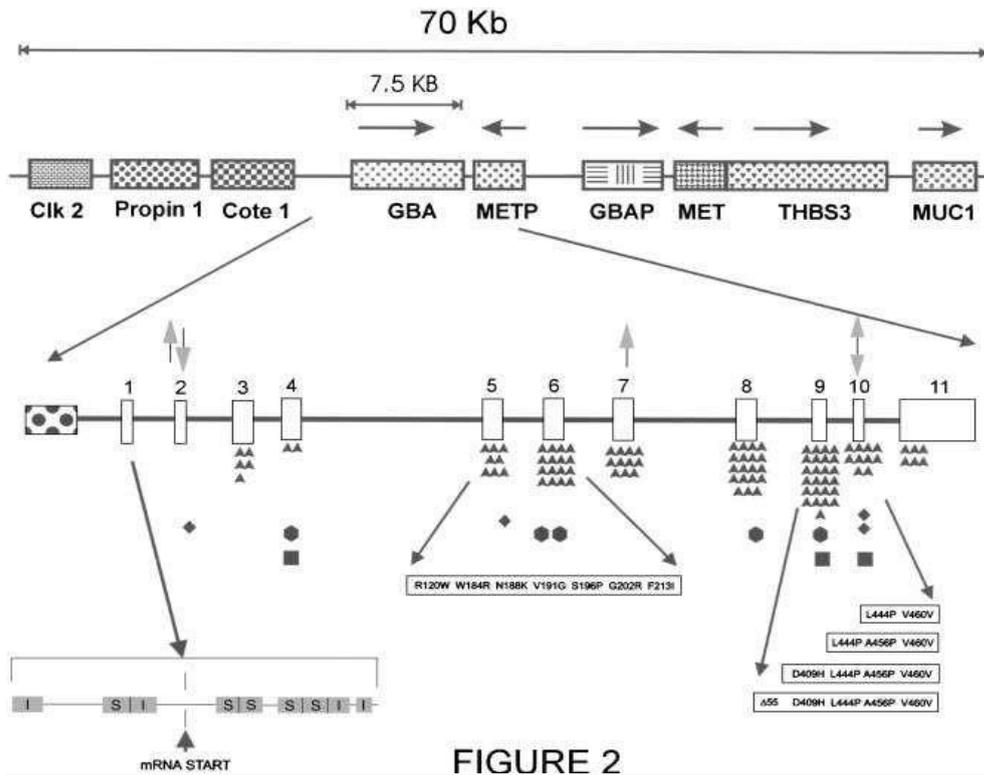


FIGURE 2

Figure 2: Schéma du gène GBA humain [32] Tableau II: Les mutations les plus fréquentes de la MG [25]

						Effet de l'enzyme	
ADNc	Allèle	Base	AA substitution	Phénotype	Fréquence	catalyse	stabilité
84	84 insG	G→GG	gly→gly	sévère	Très commune	nulle	nulle
NA	IVS2 +G 1	(+1)→A	Epissage aberrant	sévère	commune	nulle	nulle
1226	N370S	A→G	Asn→Ser	léger	Très commune	tactivité	stable
1297	V394L	G→T	Val→Leu	sévère	commune	tactivité	stable
1342	D409H	G→C	Asp→His	sévère	commune	ttactivité	instable
1448	L444P	T→ C	Leu→Pro	sévère	Très commune	ttactivité	instable
1504	R463C	C→T	Arg→Cys	léger	commune	tactivité	stable
1604	R496H	G→GG	Arg→His	Très léger	Très commune		

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Depuis la découverte de ce gène, 250 mutations ont été rapportées dont la plupart sont des mutations ponctuelles regroupées, en majorité, entre l'exon 8 et 11. Leur fréquence et leur distribution sont variables selon les populations étudiées. Les mutations les plus communes sont représentées dans le tableau [25].

Les mutations les plus fréquentes sont : N370S, L444P, IVS2+ et 84GG et les allèles complexes RecNcil et RecTL ; leur fréquence et leur distribution sont variables selon les populations étudiées. Les quatre premières représentent 95,5% des allèles mutants dans la population juive alors qu'elles comptent moins de 75% des allèles mutants dans les populations non juives [32].

La mutation N370S permet la synthèse d'une enzyme en concentration normale dans les lysosomes mais présente une activité réduite. La mutation L444P produit une enzyme instable, d'activité faible ou nulle. La mutation 84GG abolit la biosynthèse de l'enzyme. La mutation IVS2+ est incompatible avec la présence de l'enzyme [25].

V. CLASSIFICATION

Classiquement, on décrit trois grands types caractérisés par un ensemble de manifestations cliniques dans la maladie de Gaucher . Autrefois, on distinguait ces types selon l'âge de début de survenue des symptômes. On parlait donc d'un type adulte, infantile ou juvénile.

La classification tient actuellement compte de l'existence ou non d'une atteinte neurologique primitive ; le type 1 de la maladie de Gaucher est le type non neurologique ; il est le plus répandu dans l'ensemble de la population affectée (plus de 95% des cas), avec une grande hétérogénéité dans l'expression clinique, allant des formes parfaitement asymptomatiques à des expressions viscérales graves, handicapantes, parfois mortelles. Elle est lentement progressive, comportant des atteintes viscérales, hématologiques et osseuses, mais pas d'atteinte neurologique en dehors de syndromes parkinsoniens. Elle est fréquente en Europe, aux États-Unis et en chez la race ashkénazes [33, 34].

Les types 2 et 3 sont des formes neurologiques de la maladie .

Le type 2 est la forme la plus sévère, concerne moins de 1% des patients. Elle est caractérisée par l'existence de signes neurologiques précoces et d'évolution très rapide. Elle débute entre les trois et six premiers mois de la vie. Elle comporte des atteintes systémiques, une hépatosplénomégalie et un syndrome neurologique sévère précoce (hypertonie axiale, trismus, strabisme, convulsion).

Le type 3 est rare, il est caractérisé par l'existence de signes neurologiques d'apparition plus tardive et d'évolution plus progressive que le type 2. Le type 3 est subdivisé en 3 sous types selon l'âge de début des symptômes, la sévérité de l'atteinte viscérale et l'existence ou non d'une paralysie oculomotrice isolée [33].

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Les différents types de la maladie de Gaucher sont représentés dans le tableau III [34, 35].

Tableau III : Classification de la MG [34, 35]

	Type 1	Type 2	Type 3A	Type 3B	Type 3C
Age de début	Enfance-âge adulte	<2ans	adolescenc	enfance	2-20 ans
Prédominance ethnique	Juifs askhénazes	Aucune	Norbottnie	Aucun	Aucune
Hépatosplénomégali	+ →+++	++	+/--	+++	+
Signes osseux	--→+++	-	+	+++	+
Atteinte neurologique	-	+++	++	--	+/--
Paralysie oculomotrice	--	+	+	++	+
Atteinte valvulaire cardiaque	--	--	--	--	++
Mutation(s)	N370S(fréquente)	L444P (fréquente)	L444P (fréquente)		D409H (constante)
Age du décès	60 ans	<2ans	<20 ans	<30an	<20 ans

- : absent , + : léger(e), ++ : modéré(e), +++ : sévère

VI. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. La fréquence :

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie héréditaire autosomique récessive rare. La fréquence de la MG ne cesse apparemment d'augmenter ces dernières années. En effet, depuis l'avènement du traitement enzymatique substitutif, les données de la littérature se sont enrichies et plusieurs auteurs rapportent des centaines voire des milliers de cas surtout depuis la création de registres de la maladie de Gaucher [20,21].

La MG est pan ethnique avec une prévalence autour de 1/50000 à 1/100000 habitants dans la population générale [22,23]. Elle semble plus importante dans la population juive ashkénaze avec une prévalence autour de 1/1000 [23].

La prévalence exacte de la maladie de Gaucher est méconnue au Maroc.

La variabilité phénotypique de la MG s'avère importante, trois types majeurs ont été définis selon la présence ou non d'une atteinte du système nerveux central.

Notre patient est classé type 1 de la maladie de Gaucher.

2. L'âge :

La MG de type 1 peut se révéler à tout âge avec des extrêmes de 1 à 73 ans et un âge moyen au moment du diagnostic de 21 ans [22].

La MG est souvent considérée comme une pathologie de l'adulte or les données du registre international de la MG (registre ICGG) nous apprennent que 66% des patients atteints de MG de type 1 présentent des symptômes avant l'âge de 20 ans dont 40% d'entre eux avant l'âge de 5 ans [20].

Le registre mondial publié en 2000 a collecté les données démographiques de 1698 personnes atteintes de la MG, âgées en moyenne de 34,7 ans [20]. Dans notre

cas, la patiente a été diagnostiquée à l'âge de 8 ans.

3. Le sexe :

Selon le registre international publié en 2000, le sex-ratio est équilibré (54% de femmes, 46% d'hommes). Ce même registre compte aujourd'hui 3000 malades [20].

Notre patient est de sexe féminin.

VII. LA DESCRIPTION CLINIQUE DE LA MALADIE DE GAUCHER DE TYPE 1

La présentation clinique de cette affection multi systémique est extrêmement hétérogène et bien qu'il existe plus de 250 mutations sur le gène de la glucocérébrosidase, la même mutation donne des aspects cliniques très variés [36].

Le tableau clinique de la MG type1 associe classiquement une hépatosplénomégalie, une pâleur, une asthénie, une anémie, une thrombopénie et une atteinte osseuse.

1. Circonstances de découvertes.

L'organomégalie est le symptôme le plus précoce et le plus fréquent. Il entraîne une distension abdominale douloureuse qui peut comprimer les organes de voisinage et gêner la respiration, associée à un inconfort alimentaire (ballonnement, satiété rapide) [37].

Dans notre cas, la splénomégalie était le motif de la consultation.

Les autres signes révélateurs de la maladie peuvent être :

1. Des manifestations hémorragiques
2. Une altération de l'état général
3. Des douleurs osseuses aiguës
4. Des douleurs aiguës de l'hypochondre gauche [22].

Chez l'enfant, le symptôme le plus précoce et le plus fréquent est l'HSMG qui apparaît entre la 1ère et la seconde année. La SMG est souvent au 1er plan avec une croissance progressive. L'enfant se plaint de vagues douleurs abdominales (pesanteur chronique) associées à un inconfort alimentaire (ballonnement, satiété rapide) [37].

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Dans notre cas, la patiente a présenté des douleurs de l'hypochondre gauche associé à un syndrome anémique.

2. Atteinte multisystémique.

Les principales atteintes chez l'enfant sont représentées dans la figure 3.

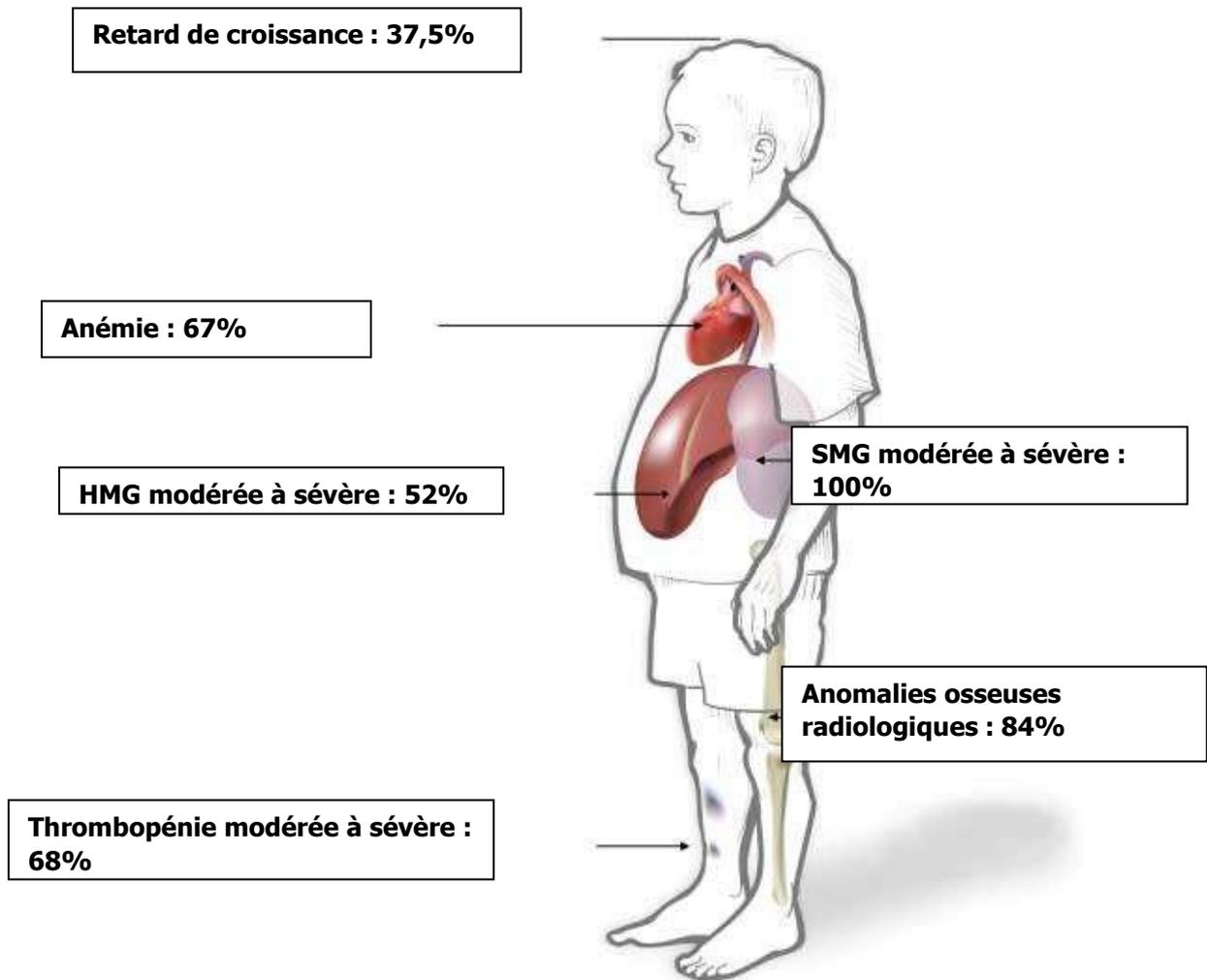


Fig. 3 : MG1, atteinte multisystémique [38]

a. Atteinte splénique.

C'est l'organomégalie la plus répandue dans la maladie de Gaucher. Elle est constante chez tous les patients symptomatiques et possibles chez les patients asymptomatiques [39].

Les volumes spléniques des patients sont habituellement compris entre 5 et 100 fois le volume normal. Cette splénomégalie provoque des phénomènes de distension abdominale et des sensations de pesanteur dans l'hypochondre gauche, parfois des épisodes douloureux [25, 39].

A la palpation, la rate est souvent très ferme, lisse ou nodulaire. Après étude anatomo-pathologique, ces nodules se révèlent être des îlots de cellules de Gaucher, des cicatrices d'infarctus ou des îlots d'hématopoïèse extra médullaire[39].

Dans notre cas, le patient avait une rate multinodulaire à la TDM abdominale.

Des complications peuvent découler de cette importante splénomégalie :

- Les douleurs (outre celles dues à la distension importante de l'abdomen) liées à l'infarcissement sous capsulaire [39].
- L'hypersplénisme induit une cytopénie plus ou moins importante touchant essentiellement la lignée rouge et les plaquettes.
- Une thrombopénie sévère peut également nécessiter une splénectomie afin d'éviter tout risque hémorragique grave [39].

Enfin, l'organomégalie peut provoquer une thrombose veineuse profonde par compression [25, 39].

Notre patiente avait une splénomégalie importante responsable d'un hypersplénisme.

b. Atteinte hépatique.

L'hépatomégalie est moins fréquente que la splénomégalie, retrouvée chez environ 80% des patients. Elle est généralement asymptomatique, et peut être révélatrice de la maladie. Chez l'enfant, l'HMG est surtout modérée à légère (85%) [38].

Le foie est généralement ferme et lisse mais des nodules correspondant à des amas de cellules de Gaucher agencées sous forme pseudo-tumorale sont parfois décrits [39].

Elle peut entraîner chez certains patients une distension abdominale douloureuse. Des complications d'une HMG massive (fractures hépatiques, cirrhose avec hypertension portale) restent exceptionnelles [38].

Il peut y avoir développement d'une cirrhose et rarement d'une hypertension portale.

L'absence habituelle de l'insuffisance hépatocellulaire dans la maladie de Gaucher est due au fait que les hépatocytes sont épargnées, vu que les cellules concernées par l'accumulation de glucocérobroside sont les cellules de Kuppfer dans les sinusoides [39].

Notre patient avait une hépatomégalie modérée sans signe d'hypertension portale.

c. Atteinte osseuse.

L'atteinte squelettique est fréquente ; elle survient chez 75% des patients atteints de la MG de type 1. [22].

Dans une cohorte française concernant 101 patients, l'atteinte osseuse a été notée dans le tiers des cas au moment du diagnostic [40].

L'atteinte osseuse est due à 'infiltration médullaire par les cellules de Gaucher.

Elle peut être révélatrice de la maladie, comme elle peut être différée de quelques années ou passe inaperçue jusqu'à l'apparition d'un tassement, d'une fracture ou d'une crise douloureuse « crise osseuse de Gaucher » [22].

c.1. Douleurs osseuses :

Quatre types de douleurs différentes sont décrits [41] :

- Une douleur modérée non spécifique d'origine inconnue durant quelques jours et résolutive sans traitement.
- « crise osseuse de Gaucher » reliée à une ischémie osseuse ; cette douleur dure 2 à 4 semaines et nécessite souvent le recours aux opiacés.
- Une douleur plus modérée souvent progressive reliée à des fractures vertébrales ou à des fractures sur os pathologique.
- Une douleur chronique de projection articulaire évoquant une arthrose ou de projection rachidienne.

Les os les plus fréquemment atteints sont les fémurs, les vertèbres, les humérus et les tibias. Les membres inférieurs sont plus atteints que les membres supérieurs [41].

c.2. Les infections osteoarticulaires

Les ostéomyélites sont rares actuellement, Elles peuvent compliquer une crise osseuse liée à une ischémie aigue. Elles posent un problème diagnostique avec un infarctus osseux simple [22].

c.3. L'ostéopénie et les fractures

Au cours de la MG, des fractures du squelette peuvent survenir spontanément à l'occasion de traumatismes mineurs. De même, des fractures vertébrales spontanées peuvent survenir chez les enfants ou des adultes avec perte de taille par raccourcissement du tronc, hypercyphose définitive mais également possibilité de

compression médullaire ou d'un nerf rachidien [41].

Les investigations para cliniques actuellement recommandées par les experts pour l'évaluation de l'atteinte osseuse sont [41] :

- Les radiographies standards des fémurs, du rachis (profil) et de tout autre site symptomatique.
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM)
- ✓ L'interprétation de cet examen est délicate chez l'enfant spécialement chez les très jeunes enfants.
- ✓ Parmi les nombreux scores semi quantitatifs qui ont été développés pour l'évaluation de l'infiltration médullaire par les cellules de Gaucher ; le BMB score est le plus validé, il inclut des mesures au niveau du rachis lombaire et des fémurs qui sont les sites anatomiques clés de l'infiltration [41].

Notre patiente se plaignait de douleurs osseuses sans image radiologique.

d. Atteinte hématologique

d.1 Les anomalies de l'hémogramme : La splénomégalie, parfois majeure est à l'origine d'un hypersplénisme associant à des degrés divers une anémie, une thrombopénie et une leuconéutropénie [42] :

- La thrombopénie est la cytopénie la plus classique puisqu'elle concerne 60% des patients. Elle reste en général modérée, comme dans nos observations ; le taux des plaquettes varie de 50.000 à 100.000 E/mm³. Au début de l'évolution, la thrombopénie est souvent due, à une séquestration splénique des plaquettes. Plus tardivement et/ou chez les patients ayant eu une splénectomie, elle s'explique par une insuffisance médullaire (due à l'envahissement de la MO par les cellules de Gaucher) [42].

- L'anémie est rarement sévère, puisque seuls 25 et 17 % des patients du registre français et mondial respectivement avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl [43].
- La leucopénie est beaucoup moins fréquente, plus tardive et rarement sévère. Elle est associée à une augmentation des infections par pyogènes et semble être liée à une atteinte fonctionnelle des leucocytes qu'a une diminution de leur nombre [25].

d.2. Les troubles du métabolisme martial

L'hyperferritinémie, fréquente (60 à 90% selon les séries), semble être favorisée par l'âge et la durée de la maladie. Les patients présentant des troubles du métabolisme martial devraient bénéficier d'un bilan annuel.

d.3. Troubles de la coagulation :

Les carences en certains facteurs de la coagulation peuvent être secondaires à l'insuffisance hépatique ou à un déficit en vitamine K mais les accidents hémorragiques en l'absence de thrombopénie restent rares [43].

Les troubles de la coagulation peuvent se traduire par des déficits en différents facteurs (XI, XII, VII, X, V, II), parfois associés à un groupe ethnique (déficit du facteur XI des juifs ashkénazes), mais il reste difficile d'identifier les déficits ou anomalies à rechercher en priorité [25, 42, 44].

d.4 Anomalies des immunoglobulines [43] :

La maladie de Gaucher est souvent associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale secondaire à une stimulation non spécifique des lymphocytes B par des cytokines macrophagiques ; le glucocéramide active probablement la production d'immunoglobulines par le biais de l'interleukine 1.

La prévalence des gammopathies monoclonales bénigne, des proliférations

lymphocytaires B, du myélome multiple et de l'amylose est augmentée au cours de MG par rapport à la population générale. L'augmentation de l'incidence du myélome multiple est probablement liée à une hyperproduction d'IL6, dont le rôle a été démontré dans cette maladie.

Il existe aussi une augmentation de la prévalence de certaines pathologies tumorales, en particulier des lymphomes non hodgkiniens osseux de haut grade dont la symptomatologie peut mimer les douleurs osseuses liées à la maladie de Gaucher. Trois cas de sarcome (deux osseux et un des parties molles) ont été aussi rapportés [43, 45].

Dans notre cas les explorations biologiques n'ont pas révélé de trouble de la coagulation. La numération de la formule sanguine a révélé une pancytopenie. Au bilan martial, le taux de fer sérique était bas, et la ferritinémie était normale. L'électrophorèse des protéines sériques a montré un profil normal.

e. Les autres atteintes de la Maladie de Gaucher

e.1. L'atteinte Pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est rare mais souvent grave. Il peut s'agir de :

- une atteinte interstitielle secondaire à une infiltration spécifique au niveau des capillaires et du parenchyme par les cellules de Gaucher [5].
- un syndrome restrictif par compression viscérale, fractures vertébrales et costales.
- la fibrose et l'hypertension artérielle pulmonaire sont rares.

e.2. L'atteinte cardiaque

Des atteintes cardiaques ont été décrites : péricardite, valvulopathies ou myocardiopathies par infiltration du myocarde [5].

e.3. L'atteinte viscérale

De nombreuses atteintes viscérales ont été décrites : rénale souvent asymptomatique, colite hémorragique, oculaire (uvéite, atteinte du corps vitre, rétinopathie, conjonctivite) (Tableau IV) [5].

Tableau IV : Les manifestations rares de la maladie de Gaucher [5]

pulmonaire

- infiltration interstitielle
- hypertension artérielle pulmonaire
- syndrome restrictif : organomegalie massive ou cyphoscoliose

Atteinte cardiaque

- infiltration interstitielle du myocarde ou du péricarde
- calcifications valvulaires

Atteinte rénale

- augmentation du débit de filtration glomérulaire
- protéinurie, hématurie

Atteinte oculaire

- opacités cornéennes, dépôts rétiens

Atteinte cutanée

- pigmentation jaune et brune
-

Notre patiente a bénéficié d'une échographie cardiaque qui n'a pas montré d'atteinte valvulaire, ni de cardiomyopathie.

VIII. Autre formes

1. Maladie de Gaucher type 2

Dans la littérature, c'est la forme la plus sévère et la plus rare de la maladie de Gaucher représentant moins d'un cas pour 500 000 naissances. La maladie débute précocement, en moyenne à trois mois et demi et dans 95% des cas avant l'âge de neuf mois.

a. Circonstances de diagnostic

Les premiers signes apparaissent à un âge précoce. 95% des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 9 mois.

La splénomégalie et l'atteinte neurologique précoce du tronc cérébral sont les signes les plus fréquents [46, 47].

L'âge moyen de décès est de 9.6 mois [48].

b. Signes cliniques

Des signes neurologiques et viscéraux sont le plus souvent observés au début de la maladie, mais chacun peut être isolé, le tableau clinique se complétant au fil des années.

L'atteinte neurologique peut être isolée dans 41% des cas. **b.1.**

Atteinte neurologique

Trois signes neurologiques signant l'atteinte bulbaire prédominant au début de la maladie [47]:

- ✓ L'hyper extension de la nuque, très caractéristique, évolue vers un état d'opisthotonos généralisé.
- ✓ Une paralysie oculomotrice horizontale supra-nucléaire.
- ✓ Des troubles digestifs qui sont révélés par une difficulté de succion et des troubles de la déglutition responsables de pneumopathies d'inhalation.

D'autres signes qui ne sont pas caractéristiques d'une atteinte du tronc cérébral peuvent survenir tels que [47]:

- ✓ Un retard du développement psychomoteur.
- ✓ Une régression cognitive.
- ✓ Une épilepsie myoclonique précoce [46].
- ✓ Spasticité, Stridor, Trismus, Mouvements choréoathétosiques [46].

b.2. Atteinte extra neurologique

▪ Viscéromégalie

La splénomégalie est le signe majeur mais elle n'est pas constante, étant soit secondaire ou bien exceptionnellement absente. Le diagnostic peut donc être posé sur l'atteinte neurologique uniquement [47].

L'atteinte hépatique consiste surtout à une hépatomégalie, les transaminases sont modérément augmentées chez la majorité des patients [47].

Dans notre série, on a conclu aux mêmes résultats ; la cytolyse était présente et modérée dans 50% des cas.

▪ Atteinte cardio-pulmonaire

La maladie pulmonaire est liée à la fois aux troubles neurologiques et à une atteinte primitive du poumon (pneumopathie Gaucherienne) [47].

Elle se manifeste par une toux chronique due à une bronchorrhée permanente et aux broncho-pneumopathies à répétition. La pneumopathie interstitielle a aussi été décrite dans la MG2 mais elle est plus fréquente dans le type 3.

La péricardite est une complication rare de la MG2 et les cas publiés ont intéressé surtout les types 1 et 3.

- **Hypotrophie**

Le retard de croissance observé dans la MG2 résulte surtout des troubles de l'alimentation d'origine centrale [46].

- **Atteinte hématologique :**

Le syndrome hémorragique dans la MG2 peut être important avec un cas rapporté de décès par hémorragie digestive secondaire à la perforation d'un ulcère gastrique [37].

Comme dans les autres types de MG, l'anémie et la thrombopénie sont fréquentes dans la MG2. Paradoxalement aux autres formes de MG, la ponction médullaire ne permet pas de retrouver des cellules de Gaucher dans un tiers des cas dans la MG2 et par conséquent le dosage de l'activité de la glucosidase reste le meilleur moyen de diagnostiquer une maladie de type 2 [47].

- **Atteinte osseuse :**

L'atteinte osseuse dans la MG2 est exceptionnelle vu l'âge du décès très précoce.

2. Maladie de Gaucher type 3

Le type 3, auparavant appelé forme juvénile est une forme intermédiaire entre le type 1 et le type 2. L'atteinte neurologique a un début plus tardif après l'âge de cinq ans et a une évolution plus lente que dans le type 2 [47].

Initialement, le tableau clinique est identique à celui d'un patient atteint de MG1 jusqu'à l'apparition progressive des manifestations neurologiques. Certains facteurs peuvent être prédictifs d'un type 3 plutôt d'un type 1 avant l'apparition de symptômes neurologiques :

- La présence dans la fratrie d'une forme neurologique
- Certains génotypes prédictifs : L444P/L444P, D409H/D409H,

L444P/D409H [49].

a. Les circonstances de diagnostic

Dans la MG3, les premiers signes sont généralement viscéraux. Les premiers signes neurologiques s'installent durant la 1^{ère} décennie de vie chez la moitié des enfants.

Pour certains patients, l'apparition des symptômes est précoce, l'évolution est rapide et le décès survient au bout de 2 à 3 ans ; d'autres ont une évolution beaucoup plus progressive et peuvent survivre jusqu'à l'âge de 40 ans.

Un facteur déclenchant précipitant l'atteinte neurologique a été retrouvé chez deux patients dans notre série à type de traumatisme crânien chez l'un et de splénectomie chez l'autre.

b. Atteinte neurologique

Les principales manifestations neurologiques décrites sont [47] :

- ❖ L'atteinte des fonctions supérieures se traduisant par la perte progressive des fonctions cognitives.
- ❖ L'atteinte motrice caractérisée essentiellement par un syndrome cérébelleux spastique progressif, parfois des signes extrapyramidaux.
- ❖ Les troubles de l'oculomotricité (apraxie oculomotrice horizontale, anomalies à l'initiation des saccades).
- ❖ L'épilepsie qui touche environ 50% des patients, 1/3 ayant une épilepsie myoclonique progressive.

c. Atteinte extra neurologique :

L'HSMG paraît plus importante que dans le type 1 avec une fréquence plus élevée de survenue d'HTP.

Un syndrome obstructif a été observé à l'exploration fonctionnelle respiratoire

chez une patiente, il pourrait être en rapport avec une infiltration péribronchiolaire occulte [50].

Les valvulopathies aortiques et mitrales sont fréquentes dans la MG type 3 [50].

3. MALADIE DE GAUCHER ET GROSSESSE [51]

La maladie de Gaucher peut être découverte au cours de la grossesse (15 %), surtout au cours du deuxième et troisième trimestre ou dans la période du post-partum, témoignant de l'activité de la maladie au cours de cette période.

En pratique, il semble que la grossesse ne majore pas généralement, les complications de la maladie de Gaucher et, par conséquent ne met pas en jeu le pronostic vital. La grossesse et l'accouchement, même en cas de volumineuse hépatosplénomégalie, se déroulent généralement sans incident.

L'état d'hyper métabolisme, qui caractérise la maladie de Gaucher, est majeure pendant la grossesse et peut faire augmenter le risque des complications. En effet, les anomalies hématologiques préexistantes vont être aggravées par l'anémie et la thrombopénie physiologique de la grossesse.

De même, une ostéopénie ou une ostéoporose préalable peuvent s'aggraver par la grossesse et l'allaitement, qui accélèrent l'homéostasie du calcium et la perte osseuse de 3 à 7 % des grossesses normales.

Les hémorragies du post-partum et des suites des couches sont plus fréquentes, notamment chez les patientes ayant les formes sévères de la maladie.

L'allaitement, par l'augmentation du métabolisme calcique, aggrave l'atteinte osseuse de la maladie de Gaucher. Il augmente les douleurs osseuses et les marqueurs biologiques de la maladie. De ce fait, l'allaitement maternel, s'il n'est pas contre-indiqué, ne doit pas être prolongé dans ces situations.

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Une consultation pre-conceptionnelle est primordiale et indispensable, elle permet de corriger d'éventuelles troubles biologiques et les carences et de rechercher et traiter les complications de la maladie pour aboutir en début de grossesse avec des paramètres stables et éviter les complications pendant la grossesse, dans le post-partum et pendant l'allaitement.

IX. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Diagnostic histologique

Le diagnostic de la MG fut auparavant basé sur les données de l'étude histologique du myélogramme, biopsie ostéoméduleuse, biopsie hépatique ou splénique ou tout autre organe atteint permet de visualiser les cellules de surcharge.

Ce sont des cellules de grande taille de 20 à 80 μm . Elles possèdent un ou plusieurs noyaux de petite taille arrondis et pycnotiques, le cytoplasme a une structure finement fibrillaire en bulbe d'oignon [45] (Fig. 4).

Cependant, la cellule de Gaucher n'est toutefois pas spécifique et des pseudo-cellules de Gaucher sont retrouvées dans la maladie de Nieman-Pick, les leucémies myéloïdes chroniques, le myélome et la maladie de Hodgkin [45].

Du fait du caractère invasif et la non spécificité du myélogramme ; le diagnostic histologique doit être abandonné au profit du diagnostic enzymatique qui sera secondairement affiné par une étude moléculaire à visée pronostique [45].

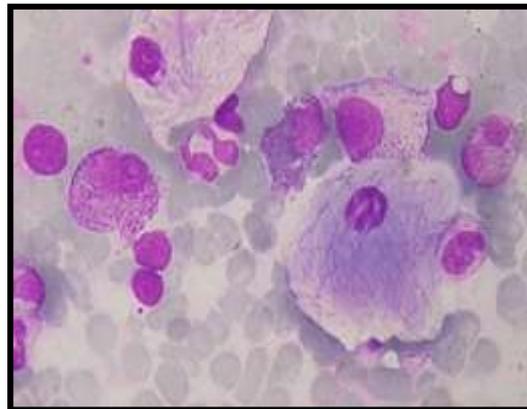


Fig. 4 : Aspect en microscope optique de la cellule de Gaucher

2. Diagnostic Biochimique

a. Dosage enzymatique :

Le dosage enzymatique par immunofluorescence est la méthode de référence qui doit être systématiquement réalisée puisqu'elle permet d'affirmer définitivement le diagnostic de la MG en mettant en évidence le déficit en activité β -glucosidase leucocytaire.

Le dosage de cette activité enzymatique est indispensable à la confirmation du diagnostic de la maladie de Gaucher. La source cellulaire nécessaire à ce diagnostic est multiple : leucocytes circulants, culture de fibroblastes cutanés, amniocytes ou villosités chorioniques.

L'activité enzymatique chez un patient atteint de la maladie de Gaucher varie entre 10% et 30% des valeurs normales [52]. Un taux d'activité inférieur à 15% du taux normal permet de confirmer le diagnostic, Cependant, il existe des maladies de Gaucher avec une activité enzymatique normale par mutation du gène du cofacteur de la β glucosidase : la saposine C [53].

Un taux très bas est évocateur d'une atteinte sévère mais n'objectivera ni le type ni l'évolutivité de la maladie [54].

Devant une symptomatologie caractéristique de la maladie de Gaucher, 3 éléments importants doivent être soulevés :

- L'activité retrouvée in vitro peut ne pas refléter celle in vivo. En effet, la mesure réalisée utilise un substrat synthétique dans des conditions physicochimiques dépendantes du milieu réactionnel ;
- La nécessité de renouveler la mesure pour obtenir une confirmation totale. Un 2ème dosage est toujours à préconiser quel que soit le taux retrouvé, pour lever tout doute.

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

- Les frontières cliniques entre la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann–Pick sont très imprécises alors que le déficit enzymatique est différent. Donc, seule la détermination enzymatique de la sphingomyélinase devant une activité normale de β glucosidase tranchera [26].

b. Dosage des biomarqueurs sériques :

L'augmentation de la phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) (marqueur de l'accumulation de glycolipides) n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie ni à l'atteinte osseuse. L'augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'est pas spécifique de la maladie ; elle tend à diminuer sous traitement. La ferritine, souvent augmentée, n'est pas un marqueur fiable. Le M-CSF ou l'interleukine 8 sont augmentés [28].

Les deux marqueurs considérés comme les plus intéressants pour le suivi de la maladie sont la chitotriosidase et la chémokine CCL18 [45].

- **La chitotriosidase** libérée par les macrophages active, est produite en grande quantité chez les patients atteints de la MG. Il existe une forte corrélation entre la Chitotriosidase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine mais pas avec le TRAP. L'augmentation d'activité de la Chitotriosidase est assez bien corrélée avec les paramètres de sévérité clinique. Toutefois, le suivi de la chitotriosidase ne permet pas de prédire la survenue des accidents osseux [55].
- **Chémokine CCL18** est un marqueur très spécifique de la maladie de Gaucher avec des taux jusqu'à 30 fois la normale. C'est un bon marqueur de suivi thérapeutique, il pourrait être utilisé chez les patients qui n'ont pas d'activité chitotriosidase.

3. Biologie moléculaire :

La maladie de Gaucher est liée aux mutations qui affectent le gène de la β -glucocérébrosidase. On retrouve plus que 200 mutations dont la plupart sont considérées comme des mutations individuelles.

La combinaison de diverses techniques de biologie moléculaire disponible permet d'analyser les mutations. On utilise tout d'abord la méthode de la digestion enzymatique. Ensuite, on applique la technique d'amorçage allèles spécifiques grâce à des amorces spécifiques de la mutation. Enfin, on confirme les résultats par le séquençage direct des exons 9 et 10.

Les allèles mutés **N370S**, **L444P** et **RecNcil** sont les plus fréquemment retrouvés. Il existe une corrélation entre une appartenance ethnique et une mutation donnée. Toutefois, au sein d'une même population, plusieurs mutations peuvent être détectées mais à des fréquences différentes [56].

La mutation N370S plus fréquente chez la population juive, elle prédispose au type 1 est désignée comme étant neuroprotective même à l'état hétérozygote. Des complications dévastatrices sont susceptibles d'apparaître avec l'âge chez ces patients et qui peuvent s'aggraver chez la plupart des patients homozygotes.

Les modificateurs génétiques jouent un rôle primordial dans la détermination phénotypique de la MG. L'apparition des mutations privées ainsi que la variabilité phénotypiques au sein du même génotype rend certaines stratégies diagnostiques insuffisantes [56].

La mutation L444P fut qualifiée de pan ethnique, elle a été détectée dans toutes les populations étudiées et sa distribution mondiale est confirmée. Il semble que sa prévalence élevée soit due à la survenue de nombreux événements mutationnels récurrent.

La mutation L444P est particulièrement fréquente dans la population japonaise où les allèles N370S et 84GG ne sont, eux, pas retrouvés. A noter la fréquence particulièrement élevée des formes neurologiques au Japon [57].

La mutation RecNcil est très fréquente en Argentine, elle est retrouvée dans 21% des allèles étudiées ; elle serait plus fréquente même que la mutation L444P (18,5%) ; Cette particularité ne semble pas affecter les autres populations hispaniques où la mutation RecNcil reste relativement rare (3% en Espagne, 2,2% en Colombie) rejoignant les taux retrouvés dans la population générale [58].

4. Le diagnostic prénatal et le conseil génétique

Un diagnostic prénatal biochimique de la maladie de Gaucher est aisément réalisable par mesure de l'activité β -Glucosidase acide des villosités chorales à 10-12 semaines d'aménorrhée (SA) ou des cellules amniotiques en culture vers 16 SA. Le diagnostic est indiqué chez les mères ayant eu un enfant atteint d'une forme neurologique sévère.

La mesure de l'activité β -glucosidase peut être complétée par une analyse moléculaire permettant d'étiqueter la forme de la maladie de Gaucher, compte tenu de l'existence d'une thérapie spécifique efficace pour la forme de type 1, de loin la plus fréquente.

Il n'existe pas de corrélation entre l'activité enzymatique résiduelle en β -glucosidase et la sévérité clinique ou le type de la maladie de Gaucher. L'analyse des mutations est donc justifiée puisqu'elle est le principal critère pronostique permettant dans une certaine mesure de prédire le type de la maladie et en particulier la survenue ou non d'une atteinte neurologique. Cependant le génotypage ne permet pas de prédire de façon certaine l'évolution puisqu'il existe pour un même génotype une variabilité interfamiliale importante de l'expression clinique de la maladie [33].

X. TRAITEMENT

Jusqu'en 1991, le traitement de la MG s'est limité au traitement symptomatique et en particulier à la splénectomie. La mise au point d'un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive (TES) a constitué une avancée thérapeutique majeure, permettant d'obtenir la réversion des manifestations cliniques symptomatiques et d'éviter la survenue des dommages irréversibles au niveau des organes touchés avec une efficacité majeure et une très bonne tolérance [22]. Plus récemment, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un traitement basé sur l'inhibition du substrat. Les données thérapeutiques concernent essentiellement le type 1.

Les différents sites d'action des thérapeutiques sont représentés sur la figure.

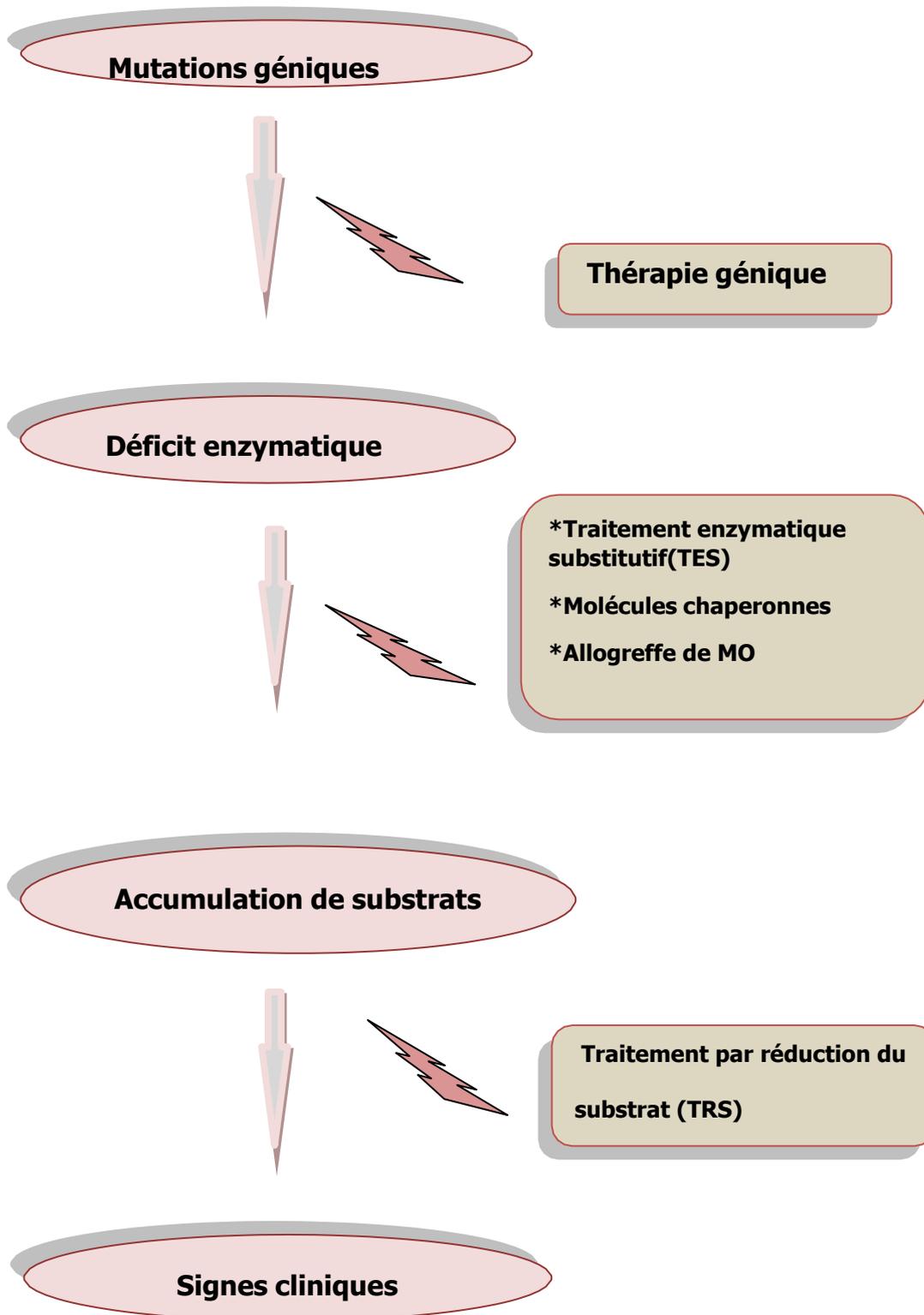


Fig. 5 : Sites d'action des thérapeutiques

Les objectifs du traitement de la maladie de Gaucher de type 1 sont triples :

- Apporter un soulagement fonctionnel
- Améliorer la qualité de vie
- Prévenir les complications

1. Traitement symptomatique

- Le traitement de la douleur et tout particulièrement la douleur osseuse doit être prise en charge par des antalgiques. Une immobilisation peut être utile.
- La transfusion sanguine est indiquée en cas d'anémie mal tolérée.
- La splénectomie a perdu beaucoup de ses indications depuis le TES. Elle a été rendue responsable d'une aggravation des lésions osseuses. Les indications actuelles de la splénectomie ne concernent que les rares cas où la splénomégalie semble être la cause d'une réponse médiocre à l'enzymothérapie substitutive [22].
- Traitement de l'appareil locomoteur : Ils font appel aux arthroplasties, notamment après une ostéonécrose [41].
- Traitements à visée osseuse : L'utilisation des bisphosphonates dans la maladie de Gaucher semble améliorer la densité minérale osseuse [41].

2. Traitement enzymatique substitutif (TES)

La β - glucocérébrosidase de substitution (alglucérase) était initialement d'origine placentaire (Glucérase®). Depuis 1994, une enzyme de seconde génération (Imiglucérase) produite par génie génétique est utilisée (Cerezyme®).

Le TES permet une accélération de la croissance avec diminution de l'intensité de la douleur osseuse chronique et de la fréquence de crise [41]. Il agit également sur l'organomégalie, avec disparition de la splénomégalie et de l'hépatomégalie

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

dans la moitié des cas et amélioration des chiffres de l'hémoglobine et des plaquettes [59].

Dans la maladie de Gaucher de type 1, le TES est systématique chez l'enfant. Chez l'adulte la mise en œuvre du traitement dépend de l'intensité des symptômes. Le TES ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'indication formelle et après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice-risque.

Le TES reste inefficace dans le type 2, et son utilisation fait objet de controverse dans le type 3.

Les principales indications du traitement sont résumées dans le tableau V [60]: **Tableau V :**

Indication du traitement enzymatique dans la MG type 1

**Thrombopénie symptomatique ou taux de plaquettes ≤ 50 G/L
Anémie symptomatique et/ou taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL
Hépatomégalie et/ou splénomégalie symptomatique**

Atteinte osseuse cliniquement symptomatique, passée ou présente, en rapport avec :

- Crises douloureuses osseuses
- Ostéonécrose
- Infarctus osseux
- Fractures pathologiques

Atteinte osseuse radiologique

- Infarctus, ostéonécrose, fracture pathologique, lésions lytiques,
- amincissement de la corticale
- Ostéoporose (T- ou Z-score $\leq -2,5$)

Atteinte d'autres organes liée à la MG (après exclusion de toute autre étiologie) :

- pneumopathie interstitielle, fibrose hépatique,
 - atteinte cardiaque ou toute atteinte viscérale
-

3. Traitement par réduction du substrat (TRS)

Le miglustat (Zavesca®) est un sucre iminé (*N* butyl deoxynojirimycine) qui inhibe la glucosylcéramide synthétase et diminue ainsi l'accumulation de glucosylcéramide dans les macrophages.

Ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires surtout digestifs. La survenue possible des troubles neurologiques nécessitent une surveillance semestrielle [61].

Le traitement est contre indiqué chez les patients de moins de 18 ans et de plus de 70 ans ainsi que chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être. Chez les hommes désirant procréer, le traitement doit être arrêté trois mois avant.

4. L'allogreffe de moelle osseuse

Les bénéficiaires d'une greffe de moelle ont rapporté une nette amélioration clinico-biologique, mais plusieurs décès après transplantation médullaire ont aussi été rapportés.

Avec l'avènement d'une thérapie enzymatique sûre et efficace, la place de la greffe de la moelle osseuse dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 semble désormais extrêmement limitée [25].

5. Thérapeutiques émergentes

➤ Molécules chaperonnes [62] :

Ce sont des molécules de faible poids moléculaire, actives par voie orale, dont la diffusion cellulaire est très bonne, en particulier dans le cerveau. Elles stabilisent l'enzyme déficiente et permettent son transfert du réticulum endoplasmique à l'appareil de Golgi puis vers le lysosome. Elles augmentent l'activité de la α -glucocérebrosidase résiduelle lorsqu'ils sont ajoutés à des fibroblastes de patients atteints de MG.

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

➤ Thérapie génique :

Elle consiste à introduire le gène de la β -glucocerebrosidase dans les cellules hématopoïétiques. Elle utilise des vecteurs rétroviraux et lentiviraux qui permettent la transduction du gène de la glucocérébrosidase dans les cellules hématopoïétiques. Les résultats obtenus avec des modèles murins sont encourageants alors que chez l'homme, l'efficacité semble partielle et limitée dans le temps.

CONCLUSION

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

La maladie de Gaucher est une maladie génétique, de transmission autosomique récessive. Elle affecte le métabolisme des sphingolipides par déficit enzymatique de la β -glucocérébrosidase lysosomiale ; enzyme qui hydrolyse la liaison β entre la céramide et le D-glucose.

C'est la maladie lysosomiale la plus fréquente. Cependant, la maladie de Gaucher est considérée comme étant une affection rare.

Nous rapportons à travers ce travail un cas de maladie de Gaucher en le comparant à la littérature dans l'objectif de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie de Gaucher.

L'analyse de notre observation et une revue de la littérature nous a permis de dégager les conclusions suivantes :

La maladie de Gaucher est une maladie pan ethnique qui demeure rare avec une prévalence située autour de 1/50000 à 1/100000 habitants dans la population générale. Elle reste méconnue au Maroc, bien qu'elle ne soit pas exceptionnelle.

Il en existe 3 types. La maladie de type 1 peut se révéler à tout âge avec des extrêmes de 1 à 73 ans et un âge moyen au moment du diagnostic de 21 ans.

Selon le registre international de la maladie de Gaucher, cette affection a un sex-ratio équilibré (54% de femmes, 46% d'hommes).

Le tableau clinique de la maladie de Gaucher de type 1 associe classiquement une hépatosplénomégalie, une thrombopénie, une anémie, une asthénie et une atteinte osseuse.

La splénomégalie est quasiment constante lors de la MG ; présente chez 95% des malades et constitue le motif de consultation le plus fréquent.

L'hépatomégalie, souvent associée à la splénomégalie, elle reste moins fréquente et peut être rarement révélatrice de la maladie.

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

La maladie de Gaucher de type 1 s'accompagne d'une asthénie, d'une fatigabilité et d'une diminution de la qualité de vie.

L'atteinte squelettique ou « ostéopathie de Gaucher » est fréquente ; elle survient chez 75% des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. C'est la principale cause de diminution de la qualité de vie ; cette atteinte est également source d'invalidité.

Il existe de nombreuses complications osseuses pouvant retentir sur le pronostic fonctionnel à type : d'insuffisance du remodelage osseux, d'ostéopénie, d'ostéoporose, fractures pathologiques et tassements vertébraux, lyses osseuses, infarctus osseux se manifestant par des crises douloureuses ; « crise osseuse de Gaucher », d'une ostéonécrose aseptique et des fractures.

Les types 2 et 3 comprennent des atteintes neurologiques potentiellement sévères.

Les anomalies hématologiques de la maladie de Gaucher sont fréquentes. La thrombopénie est la cytopénie la plus classique puisqu'elle concerne 60% des patients.

L'anémie est également fréquente, généralement modérée normochrome, normocytaire et arégénérative. La leucopénie est beaucoup moins fréquente, plus tardive et rarement sévère.

La maladie de Gaucher ne contre-indique pas la grossesse.

Le diagnostic de la maladie de Gaucher fut auparavant basé sur les données de la biopsie ostéo-médullaire qui met en évidence les cellules de surcharge. Actuellement, le dosage enzymatique est la méthode de référence qui doit être systématiquement réalisée car elle permet d'affirmer définitivement le diagnostic de la maladie de Gaucher en mettant en évidence le déficit en activité β -glucosidase

dans les leucocytes du sang périphérique. Cette activité est en général inférieure à 30% de la valeur normale.

D'autres dosages sont utiles au diagnostic mais non spécifiques. La chitotriosidase libérée par les macrophages active, est produite en grande quantité chez les patients atteints de la maladie de Gaucher.

Le diagnostic moléculaire de la maladie de Gaucher peut être réalisé par la combinaison de diverses techniques de biologie moléculaire disponible permettant d'analyser les mutations prédisposant à la maladie, notamment la **N370S**, **L444P** et **RecNcil**.

Jusqu'en 1991, le traitement de la maladie de Gaucher s'est limité au traitement symptomatique et en particulier à la splénectomie. La mise au point d'un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive (TES) a constitué une avancée thérapeutique majeure. Plus récemment, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un traitement basé sur la réduction du substrat (TRS).

Le suivi des patients atteints de la maladie de Gaucher nécessite une surveillance clinique, biologique et radiologique.

Malgré la disponibilité de tests diagnostiques sensibles et peu invasifs, les patients atteints de MG sont souvent non diagnostiqués ou diagnostiqués avec retard. Ces retards diagnostiques peuvent être liés à la rareté de la maladie, mais également au peu de spécificité des symptômes qui peuvent mimer une hémopathie maligne ou une maladie auto-immune. Quand elle est diagnostiquée et traitée à temps, les complications peuvent être évitées en raison de l'efficacité des traitements disponibles permettant une meilleure qualité de vie. L'enjeu pour les médecins est donc celui d'une meilleure connaissance des situations devant faire évoquer une MG, afin de limiter les retards diagnostiques.

BIBLIOGRAPHIE

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

- [1] Gaucher PCE. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. These de medecine Paris 1882.
- [2] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet 2008; 372: 1263-71.
- [3] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 249-54.
- [4] Zhao H, Keddache M, Bailey L, Arnold GL, Grabowski GA. Gaucher's disease: identification of novel mutant alleles and genotype-phenotype relationships. Clin Genet 2003; 64: 57-64.
- [5] Esther Noel. Epidemiologie et histoire naturelle de la Maladie de Gaucher. Presse Med 2006; 35: 256-59.
- [6] Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med 2000; 160: 2835-43.
- [7] Bussink AP, van Eijk M, Renkema GH, Aerts JM, Boot RG. The biology of the Gaucher cell: the cradle of human chitinases. Int Rev Cytol 2006; 252: 71-128.
- [8] Parkin JL, Brunning RD. Pathology of the Gaucher cell. Prog Clin Biol Res 1982; 95: 151-75.
- [9] Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. Eur J Intern Med 2006; 17(Suppl.): S2-5.
- [10] Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. Br J Haematol 2005; 129: 178-88.
- [11] Chaabouni M, Aloulou H, Tebib N et al. La Maladie de Gaucher en Tunisie (etude multicentrique). La Revue de Medecine Interne 2004; 25: 104-10.

- [12] Hsia D, Naylor J, Bigler JA. Gaucher's disease: report of two cases in father and son and review of the literature. *New Eng J Med* 1959; 261: 164–9.
- [13] Revest M, Perlat A, Decaux O et al. Etude retrospective sur dix ans des patients atteints de Maladie de Gaucher au CHU de Rennes. *La Revue de Medecine Interne* 2009; 30: 847–56.
- [14] Bembi B, Zambito Marsala S, Sidransky E, Ciana G, Carrozzi M, Zorzon M, et al. Gaucher's disease with Parkinson's disease: clinical and pathological aspects. *Neurology* 2003; 61: 99–101.
- [15] Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher's disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 105: 4569–72.
- [16] Mistry, P. K., Lopez, G., Schiffmann, R., Barton, N. W., Weinreb, N. J., & Sidransky, E. Gaucher disease: Progress and ongoing challenges. *Molecular Genetics and Metabolism*, 120(1–2), 8–21.
- [17] Brady O. Gaucher's disease: past, present and future. *Baillière's Clinical Haematology* 1997; 10:621–634.
- [18] Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. Dans : Sriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, volume 3. New York: Mc Graw–Hill, 2001:3635–3668.
- [19] Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122: 33–9.

- [20] Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835–43.
- [21] Zhao H , Grabowski G A. Gaucher disease: perspectives on a prototype lysosomal disease. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci* 2002 ; 59 : 694–707.
- [22] Germain DP. La maladie de Gaucher : aspects cliniques, genetiques et therapeutiques. *Pathologie Biologie* 2004; 52: 343–50.
- [23] Butters TP. Gaucher disease. *Curr Opin Chem Biol* 2007; 11: 1–7.
- [24] Carter HE, Fujino Y. Biochemistry of the sphingolipids.IX.Configuration of cerebrosides. *J Biol Chem* .1956; 221:879.
- [25] Grabowski GA, Saal HM, Wenstrup RJ, Barton NW. Gaucher disease: a prototype for molecular medicine .*Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1996; 23: 25–55.
- [26] LYargui, Mokhtari S,ArabM,Berhoune A. Le diagnostic biochimique de la maladie de Gaucher. *Archives de pediatrie* 2005 ;12 :1301–1309.
- [27] Nilsson O, Grabowski GA, Ludman MD, Desnick RJ, Svennerholm L. Glycosphingolipid studies of visceral tissues and brain from type 1 Gaucher disease variants.*Clin Genet* 1985.27:443–450.
- [28] Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine* 2008 ; 75 :116–124.
- [29] Cox TM. Gaucher disease : understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses.*J ;Inh.Metab.Dis* 2001 ;24:106–121 .

- [30] Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. A glucocerebrosidase fusion gene in Gaucher disease. Implications for the molecular anatomy, pathogenesis, and diagnosis of this disorder. *J Clin Invest* 1990; 85: 219–22.
- [31] Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution. *Genomics*. 1989; 4: 87–96.
- [32] Zhao H , Grabowski G A. Gaucher disease: perspectives on a prototype lysosomal disease. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci* 2002 ; 59 : 694–707.
- [33] Germain DP. La maladie de Gaucher . *Hématologie* 1999 ;5 :480–493.
- [34] Linari S, Castman G. Clinical manifestations and management of Gaucher Disease. *Clinical cases in mineral and bone metabolism* 2015; 12 (2): 157–164.
- [35] Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillière Clinical Haematology* 1997; 10:657–689.
- [36] Sidransky E. Gaucher disease : complexity in a « simple » disorder. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 6–15.
- [37] Levrat V, Forest I, Fouilhoux A, Guffon N. Maladie de Gaucher : particularités cliniques chez l'enfant. *La revue de médecine interne* 2007 ; 28 :183–186.
- [38] Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:603–608.
- [39] Klein M, Kaminsky P, Due M. La maladie de Gaucher : aspects actuels. *Rev Med Interne* 1995 ; 16 :447–456.

- [40] Rossi L, Zulian F, Stirnemann J, de Villemeur T.B, Belmatoug N. Atteinte osseuse révélatrice d'une maladie de Gaucher chez l'enfant. Revue du rhumatisme 2010; 77: 616–620.
- [41] Javier R M, Hachulla E. Atteintes ostéoarticulaires de la maladie de Gaucher chez l'adulte : de la physiopathologie au traitement. Presse Médicale 2007 ; 36 :1971–1984.
- [42] Hollak CE et al. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. Br J Haematol 1997; 96: 470–476.
- [43] Stirnemann J, Caubel I, Kettaneh A, Fain O, Belmatoug N. Aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la maladie de Gaucher. Presse médicale 2003 ;32 :503–511.
- [44] Deghady A, Marzouk I, El-Shayeb A, Wali Y. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23: 411–7.
- [45] Costello R, O'Callaghan T, Baccini V, Sébahoun G. Aspects hématologiques de la maladie de Gaucher. La revue de médecine interne 2007;28: 176–179.
- [46] Mignot C, Doummar D, Mairie I, De Villemeur TB. Type 2 Gaucher disease : 15 new cases and review of the literature. Brain & Development 2006 ;28 :39–48.
- [47] Mignot C. Aspects cliniques des formes neurologiques précoces de la maladie de Gaucher. La revue de médecine interne 2006;27:14–17.
- [48] Tayebi N, Stone DL, Sidransky E. Type 2 Gaucher Disease: An Expanding Phenotype. Molecular Genetics and Metabolism 1999; 68: 209–219.

- [49] Vellodi A, Bembi B, De Villemeur T B et al. Management of neuronopathic Gaucher disease : A European consensus. *J. Inherit. Metab. Dis* 2001 ; 24 :319–327.
- [50] Belmatoug N, Cohen A. Cardiovascular complications of Gaucher's disease. *Sang thrombose Vaisseaux* 1998 ; 10 :506–514.
- [51] Granovsky–Grisaru S, Aboulaflia Y, Diamant Y Z, Horowitz M, Abrahamov A, Zimran A. Gynecologic and obstetric aspects of Gaucher's disease: A survey of 53 patients. *Am J Obstet gynecol* 1995; 172: 1284–1290.
- [52] Rudensky B, Paz E, Altarescu G, Elstein D, Zimran A. Fluorescent flow cytometric assay: a new diagnostic tool for measuring β -glucocerebrosidase activity in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2003;30 : 97–99.
- [53] Diaz–Font A, Cormand B , Santamaria R, Vilageliu L, Grinberg D, Chabes A. A mutation within the saposin D domain in a Gaucher disease patient with normal glucocerebrosidase activity. *Hum Gen* 2005; 117 : 275–277.
- [54] Meivar–levy I, Horowitz M, Futerman A H. Analysis of glucocerebrosidase activity using N-(1 -(14C hexanoyl)-D-erythroglucosyl)sphingosine demonstrates a correlation between levels of residual enzyme activity and the type of Gaucher disease. *Biochem J* 1994; 303 :377–382.
- [55] Maire I, Guffon N, Froissart R. Actualité et utilité des biomarqueurs pour le suivi de la maladie de Gaucher. *La revue de médecine interne* 2007 ;28 : 187–192.

- [56] Dandana A , Ferchichi S, Ben Khelifa S , Jaidane Z , Monastiri K , Chkioua L , Maire I , Froissart R , Bonnet V, Laradi S, Miled A. Analyse moléculaire de la mutation p.Asn 370 Ser dans la maladie de Gaucher. Pathologie Biologie 2008; 56: 88–93.
- [57] Germain D P, Mistry P. Variabilité phénotypique de la maladie de Gaucher. La revue de médecine interne 2006 ; 27 :7–10.
- [58] Pomponio R , Cabrera–Salazar M A, Echeverri O Y, Miller G, Barrera L A. Gaucher disease in Colombia: Mutation identification and comparison to other hispanic populations. Molecular Genetics and Metabolism 2005;86 : 466–472.
- [59] Poll LW, Maas M, Terck MR et al. Response of Gaucher bone disease to enzyme replacement therapy. Br J Radiol 2002 ; 75 : 25–36.
- [60] Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. Maladie de Gaucher. 2015 [Disponible sur:<https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c2580600/fr/maladie-de-gaucher>].
- [61] Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J et al. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. Am J Hematol 2005;80:223–229.
- [62] Kotler T, Wendeler M. Chemical chaperones—a new concept in drug research. Chembiochem 2003; 4:260–264.

RÉSUMÉ

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Introduction :

La maladie de Gaucher est une maladie génétique, à transmission autosomique récessive. Elle affecte le métabolisme des sphingolipides par déficit enzymatique de la β -glucocérébrosidase lysosomiale ; enzyme qui hydrolyse la liaison β entre la céramide et le D-glucose. C'est la maladie lysosomiale la plus fréquente. Elle reste méconnue au Maroc, bien qu'elle ne soit pas exceptionnelle.

Nous rapportons un cas de maladie de gaucher en le comparant à la littérature dans la perspective de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de cette entité.

Observation :

Il s'agit de l'enfant Z.B âgée de 8ans admise pour prise en charge d'une anémie avec splénomégalie associée à des polyarthralgies évoluant depuis 4ans. A l'examen clinique : patiente asthénique présentant un retard staturo-pondéral, syndrome anémique ainsi qu'une hépatosplénomégalie. Une échographie abdominale rapporte une splénomégalie homogène. La biologie objective une anémie hypochrome microcytaire arégénérative à 8,7 associée à un syndrome inflammatoire avec à l'électrophorèse des protéines plasmatiques : profil normal. Au Médullogramme : moelle hypercellulaire hétérogène avec hyperplasie érythroblastique et présence de quelques cellules de surcharge pouvant évoquer la maladie de gaucher. Le dosage de β -Glucocérébrosidase a été demandé mais la patiente a été perdue de vue.

Discussion :

La MG est une maladie génétique rare, dont l'incidence varie dans la population générale entre 0,4 et 5,8 pour 100 000 habitants, et la prévalence

Maladie de gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

moyenne est de l'ordre de 1/60 000.

Il en existe 3 types : La maladie de type 1 peut se révéler a tout âge avec des extrêmes de 1 à 73 ans et un âge moyen au moment du diagnostic de 21 ans.

Selon le registre international de la maladie de Gaucher, cette affection a un sex ratio H/F équilibré (54% de femmes, 46% d'hommes).

Le tableau clinique de la maladie de Gaucher de type1 associe une hépatosplénomégalie, une anémie, une asthénie et une atteinte osseuse.

La maladie de Gaucher de type 2 et de type 3 comprennent des atteintes neurologiques potentiellement très sévères.

Dans notre cas, la patiente présentait un tableau d'hépatosplénomégalie associé à un syndrome anémique sans atteinte neurologique. Ce tableau reste évocateur d'une MG type 1.

Généralement une thrombopénie, une hyperferritinémie, une hypergammaglobulinémie, voire une immunoglobuline monoclonale peuvent être des éléments d'orientation décrits dans la littérature ceci n'a pas été le cas de notre patiente chez qui le taux de plaquette et la ferritinémie était normaux avec un profil électrophorétique normal.

Le diagnostic de la maladie de Gaucher fut auparavant basé sur les données du médullogramme qui met en évidence les cellules de surcharge ou cellule de gaucher caractérisée par l'aspect de son cytoplasme en papier froissé avec noyau excentré ce fut le cas de notre patiente chez qui on a objectivé des cellules de surcharge .

Actuellement, le dosage enzymatique de la glucocérébrosidase leucocytaire est la méthode de référence pour le diagnostic réalisée systématiquement.

Maladie de Gaucher : à propos d'une observation et revue de la littérature

Le diagnostic moléculaire de la maladie de Gaucher peut être réalisé par la combinaison de divers techniques de biologie moléculaire disponible permettant d'analyser la mutation p.Asn 370 Ser (AAC→AGC).

La splénectomie a perdu beaucoup de ses indications depuis l'introduction de l'enzymothérapie substitutive.

Le traitement par enzyme de substitution (TES) en particulier dans sa forme recombinante (imiglucérase) est le traitement de référence. Cependant, le traitement par réduction de la biosynthèse du substrat (TRS) est une nouvelle approche pour la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée et lorsque le traitement enzymatique est contre indiqué.

Conclusion :

Bien que cette affection ne soit pas exceptionnelle, la prévalence exacte de la maladie de Gaucher reste méconnue au Maroc. Souvent le diagnostic se fait à un stade évolué de la maladie. Ce retard est dû à la non spécificité des symptômes qui peuvent mimer une hémopathie maligne ou une maladie auto-immune.