

# La maladie de Gaucher

**Auteurs :** Dr Jérôme Stirnemann<sup>1</sup>, Dr Isabelle Caubel et Dr Nadia Belmatoug

**Date de création :** avril 2003

**Mises à jour :** février 2003  
décembre 2004

**Editeur scientifique :** Professeur Jean-Marie Saudubray

<sup>1</sup>Service de médecine interne, Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 Bondy, France.

[jerome.stirnemann@jvr.ap-hop-paris.fr](mailto:jerome.stirnemann@jvr.ap-hop-paris.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie](#)

[Critères diagnostiques et définition :](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel :](#)

[Description clinique :](#)

[Anomalies biologiques](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Mode de prise en charge](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

## Résumé

*La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive due à un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Cette maladie est caractérisée par des dépôts de glucosylcéramide dans les cellules hépatiques, spléniques et dans la moelle osseuse. Les formes neurologiques aiguës ou chroniques (types 2 et 3) comptent pour seulement 5% des patients atteints de maladie de Gaucher et sont moins fréquentes que les formes non neurologiques (type 1). La maladie de Gaucher provoque une hépato-splénomégalie, une asthénie, des complications osseuses (déformations en flacon d'Erlenmeyer, ostéopénie, ostéonécrose), ainsi que des anomalies hématologiques (thrombopénie, anémie) ou biochimiques (augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la ferritine, des phosphatases acides tartrate-résistantes, de la chitotriosidase). Les atteintes neurologiques centrales ne sont retrouvées que dans les types 2 et 3. Le diagnostic formel est établi par le dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants. Le traitement par enzyme de remplacement (imiglucérase : enzyme recombinante) permet d'améliorer les anomalies hématologiques, l'hépatosplénomégalie et la qualité de vie en quelques mois. L'amélioration des anomalies osseuses est habituellement observée après 3-4 années de traitement, certaines anomalies restant cependant irréversibles. Le traitement de réduction de substrat est une nouvelle approche qui permet de diminuer l'accumulation du glucosylcéramide en excès. L'efficacité du miglustat est moins importante que le traitement enzymatique. Ce traitement oral est donc un traitement de seconde intention. Les essais de thérapie génique ont débuté avec succès.*

## Mots-clés

Maladie de Gaucher – Maladie lysosomale – bêta-glucocérébrosidase – Atteinte osseuse – Hépatosplénomégalie – Atteinte neurologique – Thrombopénie – Enzyme de Conversion de l'angiotensine – Phosphatases acides Tartrate-Résistantes – Ferritine – Traitement substitutif – Traitement de réduction de substrat – imiglucérase - miglustat

---

## Nom de la maladie

Maladie de Gaucher

Déficit en Glucocérébrosidase

**Critères diagnostiques et définition :**

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare, autosomique récessive, due à un déficit en une enzyme lysosomale (la bêta-glucocérébrosidase) ou beaucoup plus rarement en son cofacteur (saposine C). Cette maladie lysosomale aboutit à une hépatosplénomégalie fréquente, à une atteinte osseuse parfois sévère et dans certaines formes rares, à une atteinte neurologique.

**Commentaires sur le diagnostic différentiel :**

Il s'agit d'une maladie de surcharge dont le diagnostic différentiel se fait avec toutes les autres maladies de surcharge.

**Fréquence :**

La prévalence de la maladie de Gaucher se situe autour de 1/100 000 dans la population générale, mais semble plus importante dans la population juive ashkénaze. En France, en 2003, environ 250 patients ont été recensés, dont 150 bénéficient d'un traitement par enzyme de remplacement.

**Description clinique :**

L'âge du diagnostic est extrêmement variable de 0 à 90 ans. Cependant, la moitié des patients ont moins de 10 ans lors du diagnostic. Trois types sont décrits : le type 1, défini par l'absence d'atteinte neurologique, est la forme classique de la maladie (94%). Le type 2, caractérisé par une atteinte neurologique précoce est la forme la plus sévère et la plus rare (1%). Le type 3, rare également (5%), est caractérisé par une atteinte neurologique d'apparition plus tardive et d'évolution plus progressive que dans le type 2.

**Type 1, non neuronopathique**

La présentation clinique est très hétérogène. Le diagnostic peut être fait à tout âge. Il existe parfois des formes asymptomatiques. L'asthénie est fréquente retentissant souvent sur la vie scolaire et socio-professionnelle. On note souvent un retard de croissance ou un retard pubertaire. La splénomégalie, parfois très importante, est présente chez 95% des patients. Elle peut se compliquer d'infarctus spléniques (parfois surinfectés). La rupture de rate est exceptionnelle. L'hépatomégalie est notée chez plus de 80% des patients. L'évolution vers la fibrose puis la cirrhose est rare. L'hépatosplénomégalie entraîne parfois une distension abdominale douloureuse qui peut comprimer les autres organes et gêner la respiration. L'échographie (quelquefois complétée par la tomographie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire) est un élément important du bilan initial et de la surveillance. Les phosphatases alcalines sont augmentées dans 50% des cas, alors que la cytololyse est rare. La

ponction biopsie hépatique, si elle est réalisée, retrouve l'infiltration par les cellules de Gaucher (cellules de Küpffer gorgées de glycosylcéramide). L'atteinte osseuse est présente dans 80% des cas et retentit sur le pronostic fonctionnel. Elle peut se traduire par des déformations (élargissement de la région métaphyso-diaphysaire de l'os en flacon d'Erlenmeyer), une ostéopénie parfois responsable de fractures pathologiques, des infarctus osseux se manifestant par des crises douloureuses hyperalgiques invalidantes, une ostéonécrose aseptique évoluant souvent vers une arthropathie dégénérative justifiant la mise en place d'une prothèse. Les radiographies standard permettent d'évoquer le diagnostic et de rechercher les complications. La scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup>Tc révèle les lésions osseuses sur l'ensemble du squelette. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de détecter les atteintes osseuses peu symptomatiques. L'ostéodensitométrie osseuse apprécie l'importance de l'ostéopénie au rachis lombaire et au col fémoral.

L'atteinte d'autres organes est rare. L'atteinte rénale se manifeste par une protéinurie et une hématurie, traduisant les dépôts de cellules de Gaucher dans les glomérules. L'atteinte pulmonaire (fibrose pulmonaire, syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, hypertension artérielle pulmonaire) et l'atteinte cardiaque (infiltration interstitielle du myocarde ou péricardique, calcifications valvulaires rapportées essentiellement dans le type 3) sont rares. L'échographie cardiaque est nécessaire tant pour rechercher une d'hypertension artérielle pulmonaire qu'une atteinte cardiaque. L'atteinte cutanée, oculaire ou digestive est exceptionnelle.

**Type 2 aigu neuronopathique**

C'est la forme la plus sévère et la plus rare. Elle débute généralement chez le nourrisson de 3 à 6 mois (parfois, *in utero*) par une atteinte systémique avec hépatosplénomégalie et un syndrome neurologique précoce et sévère. Les premiers signes sont une paralysie oculomotrice ou un strabisme fixé bilatéral associés secondairement à des signes bulbaires, en particulier des troubles sévères de la déglutition, une spasticité progressive et des mouvements choréo-athétosiques. Les convulsions sont plus tardives, se manifestant par une épilepsie myoclonique résistante aux traitements antiépileptiques. Le décès survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans. Le traitement semble inefficace sur les troubles neurologiques. La forme périnatale létale peut être considérée comme un sous-type de la maladie de Gaucher de type 2; elle est très rare et d'une sévérité particulière. Elle se révèle au stade fœtal et se caractérise par une anasarque foeto-placentaire, une hépato-splénomégalie, une ichtyose une arthrogyrpose et une dysmorphie faciale. La mort

survient souvent in utero sinon très vite après la naissance.

Cette forme doit être confirmée par méthode biochimique de manière à offrir un conseil génétique approprié.

### **Type 3 ou « Norrbottnian type »**

Il est également appelé type juvénile ou type neurologique subaigu. Comme pour le type 1, il regroupe des malades très hétérogènes. Certains patients ont une atteinte systémique modérée et une ophtalmoplégie associée, comme seul symptôme neurologique. Pour les formes plus sévères les signes neurologiques rencontrés sont variables : ophtalmoplégie horizontale supranucléaire, épilepsie myoclonique progressive, ataxie cérébelleuse, spasticité et démence.

### **Anomalies biologiques**

La pancytopenie (par hypersplénisme ou infiltration médullaire) est fréquente, associant à des degrés divers une thrombopénie très fréquente, une anémie et une leuconéutropénie. La biopsie médullaire ou le myélogramme permettent généralement de retrouver les cellules de Gaucher. Des carences en certains facteurs de la coagulation peuvent être secondaires à une insuffisance hépatique rare dans la maladie de Gaucher ou à un déficit en vitamine K. Il existe souvent une hypergammaglobulinémie polyclonale se compliquant parfois d'une gammopathie monoclonale (parfois secondaire à un myelome). L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), la ferritine, les phosphatases acides tartrate-résistante (isoenzyme 5b), la chitotriosidase sont très souvent augmentées dans le sérum des patients atteints de maladie de Gaucher.

### **Méthodes de diagnostic biologique**

Le myélogramme ou la biopsie ostéomédullaire peuvent permettre de faire le diagnostic en retrouvant des cellules de Gaucher, mais c'est le dosage de l'activité de la bêta-glucocérébrosidase leucocytaire qui permet de faire le diagnostic dans la majorité des cas. Les valeurs habituelles de l'activité enzymatique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher varient entre 10 et 30% de la valeur normale.

La recherche des mutations les plus fréquentes se fait par une technique d'amplification en chaîne (Polymerase Chain Reaction). L'absence de mutation retrouvée ne doit cependant pas faire écarter le diagnostic. Le gène de la bêta-glucocérébrosidase est localisé sur le bras long du chromosome 1. Dans la maladie de Gaucher, plus de 200 mutations de ce gène ont été décrites, avec des fréquences différentes. Les cinq mutations les plus fréquentes sont : N370S, 84GG, L444P, IVS2 et Rec. Il n'y a généralement pas de corrélation entre génotype et phénotype, mais certains

génotypes sont associés à des formes plus graves de la maladie (mutations L444P et D409H par exemple).

### **Physiopathologie**

La bêta-glucocérébrosidase (déficitaire dans la maladie de Gaucher) permet habituellement d'hydrolyser le glucosylcéramide en céramide et glucose. Le glucosylcéramide est un glycolipide complexe dérivé de la dégradation des membranes cellulaires des globules rouges et des globules blancs. Le glucosylcéramide non dégradé s'accumule dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages) leur donnant un aspect caractéristique « froissé », visible en microscopie. Ces cellules qui portent le nom de cellules de Gaucher vont infiltrer le foie, la rate et la moelle osseuse aboutissant aux principaux signes cliniques de la maladie : hépatomégalie, splénomégalie, complications osseuses.

### **Diagnostic prénatal**

Le diagnostic prénatal biochimique de la maladie de Gaucher peut être pratiqué 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. Pour des raisons éthiques, il n'est proposé que dans les cas de maladie de Gaucher de type 2 ou 3.

### **Mode de prise en charge**

La prise en charge des patients ayant une maladie de Gaucher s'est basée pendant longtemps sur les traitements symptomatiques seuls. Le pronostic a été transformé par l'introduction du traitement substitutif administré par perfusions intraveineuses de bêta-glucocérébrosidase. Une nouvelle approche thérapeutique par réduction de substrat est actuellement disponible dans l'arsenal thérapeutique.

### **Traitements symptomatiques**

La splénectomie est envisagée dans les situations où les complications hématologiques sont au premier plan : hypersplénisme, syndrome hémorragique, splénomégalie très volumineuse et symptomatique. Cependant, l'efficacité du traitement spécifique par l'enzyme substitutive permet le plus souvent d'éviter la splénectomie. En outre la splénectomie augmenterait les complications osseuses.

Les douleurs les plus fréquentes sont osseuses et nécessitent le plus souvent une immobilisation et l'utilisation d'antalgiques de niveau I et II, voire de morphiniques.

Les bisphosphonates peuvent être proposés pour prévenir les complications osseuses.

La chirurgie orthopédique est nécessaire lors des complications osseuses : ostéonécrose, atteintes rachidiennes, fractures pathologiques.

La transplantation hépatique peut être proposée chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère avec évolution fibrosante et insuffisance hépatocellulaire.

### **Traitement substitutif**

La bêta-glucocérébroside utilisée est partiellement déglycosylée, afin de révéler les mannoses présents sur les chaînes d'hydrates de carbone, aboutissant au transfert actif de l'enzyme ainsi modifiée, vers les lysosomes. L'enzyme de synthèse ayant obtenu l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'imiglucérase (Cérézyme®), produite par culture de cellules de mammifères (Chinese Hamster Ovary cells CHO). Le traitement substitutif reste actuellement le traitement de référence et doit être proposé en première intention.

En France, le schéma thérapeutique actuel débute par 120 UI/kg/mois en deux perfusions/mois (60 UI/kg/15 jours). Les indications actuelles sont limitées aux formes sévères de la maladie de Gaucher de type 1 et à l'ensemble des maladies de type 3. Les types 2 ne sont pas traités, la mise sous traitement n'influençant pas l'évolution neurologique rapidement sévère.

Dans la maladie de Gaucher de type 1, le traitement est indiqué en présence d'au moins un des signes suivants :

- Volumineuse hépatosplénomégalie ;
- Cirrhose ;
- Insuffisance respiratoire ;
- Atteinte osseuse cliniquement symptomatique ;
- Retard staturo-pondéral et/ou pubertaire ;
- Asthénie importante ;
- Cytopénies : plaquettes < 60000/mm<sup>3</sup>,  
Hémoglobine < 8 g/dL.

La tolérance est en général très bonne. Dix à 15% des patients développent des anticorps contre l'enzyme, mais seule une minorité présente une réaction allergique significative, nécessitant alors une corticothérapie courte. La grossesse reste actuellement une contre-indication au traitement substitutif, mais aucune malformation fœtale n'a été décrite dans les cas de traitement de femmes enceintes.

Sous traitement substitutif, une amélioration clinique apparaît après 3 à 6 mois, elle est visible sur l'asthénie les douleurs abdominales, les crises douloureuses osseuses, la splénomégalie et l'hépatomégalie. Les anomalies biologiques se corrigent partiellement après 6 à 12 mois de traitement (hémoglobine, plaquettes, bilan hépatique, ECA, PATR, chitotriosidase, ferritine, immunoglobulines polyclonales et déficits en facteurs de la coagulation). Une réponse radiologique sur les anomalies osseuses semble

survenir après 3 à 4 ans de traitement. Les infiltrations de certains organes (cœur) par les cellules de Gaucher semblent régresser en quelques mois à quelques années. L'hypertension portale et l'hypertension artérielle pulmonaire semblent être peu améliorées par les perfusions d'enzyme. Une interruption du traitement se traduit en général par une recrudescence des signes cliniques, souvent précédée d'une aggravation des marqueurs biologiques (hémoglobine, plaquettes, ECA, chitotriosidase, ferritine).

Le suivi des patients nécessite, outre le suivi clinique régulier, un suivi biologique comportant notamment les différents marqueurs, un suivi radiologique osseux (radiographies, scintigraphie et IRM) et abdominal (échographie, scanner, IRM), une échographie cardiaque, ainsi que la surveillance des anticorps anti-imiglucérase. Il est nécessaire d'effectuer la demande de prise en charge à 100% chez tous les patients traités ou non.

### **Traitement par réduction de substrat**

Un traitement oral a obtenu une AMM européenne depuis Novembre 2002 pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Le miglustat (ZAVESCA®) est un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase qui permet de réduire la synthèse du glucosylcéramide en excès dans la maladie de Gaucher. Son efficacité est réelle sur le volume du foie et de la rate ainsi que sur la chitotriosidase. Cependant son efficacité sur les paramètres hématologiques est plus discrète (amélioration de l'anémie au bout de 24 mois, pas d'amélioration de la thrombopénie). La posologie actuellement recommandée est de 100mg 3fois/jour, par voie orale. Le traitement enzymatique substitutif (CEREZYME) semble supérieur, en terme d'efficacité, au traitement de réduction de substrat (ZAVESCA). Le ZAVESCA peut donner des effets secondaires (diarrhée dans 79% des cas, neuropathie périphérique) régressant en général à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. La diarrhée peut être efficacement contrôlée par le loperamide et par certaines mesures alimentaires (en particulier, limiter la consommation de dissaccharides sous forme de sucres et de lait). Ce traitement doit donc être réservé à une indication de deuxième intention, lorsque le CEREZYME n'est plus accepté soit du fait de son administration intraveineuse exclusive, soit du fait d'une intolérance. L'indication du relais d'un traitement enzymatique efficace doit être discutée au cas par cas. L'association du ZAVESCA au traitement enzymatique peut être également proposée. Le miglustat bénéficie d'un passage important de la barrière hémato-encéphalique, ce qui en fait un candidat potentiel dans le traitement des patients atteints de maladie de Gaucher de type 3.

Cependant ces indications doivent faire l'objet d'études ultérieures pour être validées.

### **Thérapie génique**

La thérapie génique consiste à introduire le gène de la bêta-glucocérébrosidase dans des cellules hématopoïétiques, qui vont être injectées aux patients. Un protocole clinique préliminaire a testé cette technique sur 3 patients. Cependant, les taux de  $\beta$ -glucocérébrosidase étaient trop faibles pour obtenir un effet clinique.

### **Questions non résolues et commentaires**

Les marqueurs biologiques de la maladie (ECA, PATR, ferritine, chitotriosidase) semblent être intéressants pour adapter la prise en charge des patients mais méritent des études complémentaires.

La durée du traitement et l'adaptation des posologies à long terme sont des questions qui ne sont pas encore résolues.

Certaines atteintes comme l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hypertension portale pourraient être réfractaires au traitement habituel (évaluation en cours).

L'association Cerezyme et Zavesca doit être évaluée.

### **Références**

**Barneveld RA**, Tegelaers FP, Ginns EI, *et al.* Monoclonal antibodies against human beta-glucocerebrosidase. *Eur J Biochem* 1983; 134: 585-9.

**Barton NW**, Brady RO, Dambrosia JM, *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1464-70.

**Belmatoug N** and Billette de Villemeur T. Skeletal response to enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease : a preliminary report of the french experience. *Seminars in hematology* 1995; 32: 33-38.

**Belmatoug N**, Caubel I, Stirnemann J, Billette de Villemeur T. La maladie de Gaucher. *J Soc Biol.* 2002, 196(2):141-9.

**Beutler E.** Gaucher disease. *Blood Rev* 1988; 2: 59-70.

**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.

**Cox T**, Lachmann R, Hollak C, *et al.* Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000; 355: 1481-5

**Grabowski GA.** Treatment of Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1565.

**Heitner R**, Elstein D, Aerts J, *et al.* Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:127-33.

**Lachmann RH.** Miglustat. Oxford GlycoSciences/Actelion. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:472-9.

**Stirnemann J**, Belmatoug N. La maladie de Gaucher chez l'adulte. *Rev Med Interne.* 2001, Dec;22 Suppl 3: 374s-383s. Review.