

FORMES NEUROLOGIQUES PRECOCES DE LA MALADIE DE GAUCHER

**Dr Cyril MIGNOT
Service de Neurologie Pédiatrique
Hôpital Armand Trousseau, Paris**

Pr Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR

TYPOLOGIE DE LA MG NEUROLOGIQUE

Classification

formes neurologiques rares



MG type 2

nourrisson

atteinte « pseudo-bulbaire »

évolution rapide décès < 24 mois

forme viscérale

MG type 3

émébiologique

entité homogène

fréquence ↑

MAIS

- pas de série
- description d'un « type 2 sévère »

ETUDE ORIGINALE

But

qu'est-ce que la maladie de Gaucher neurologique du jeune enfant ?

Méthode

- **étude rétrospective de 23 cas originaux de MG type 2 (décès < 2 ans)**
- **étude systématique des cas de MG neurologique de la littérature**

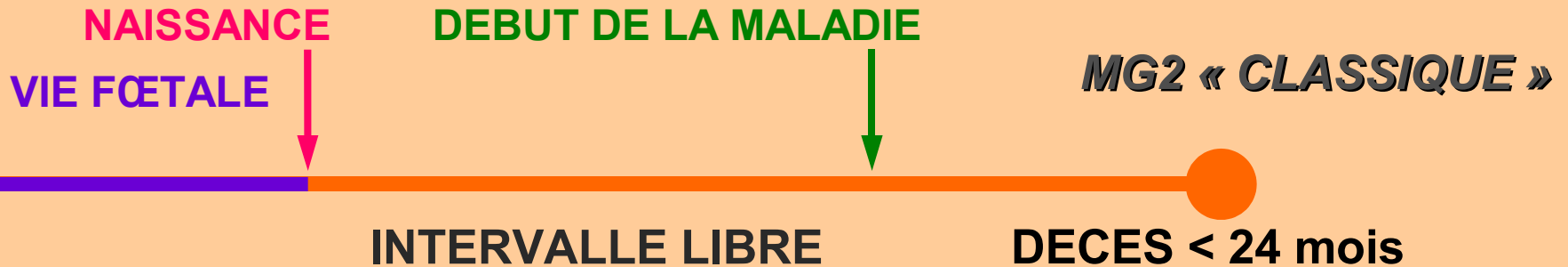
décès

< 2 ans (MG2) : 97 cas

> 2 ans (MG3) : 74 cas

RESULTATS : DISTINCTION *PLGD* / *MG2*

15 CAS ORIGINAUX / 23

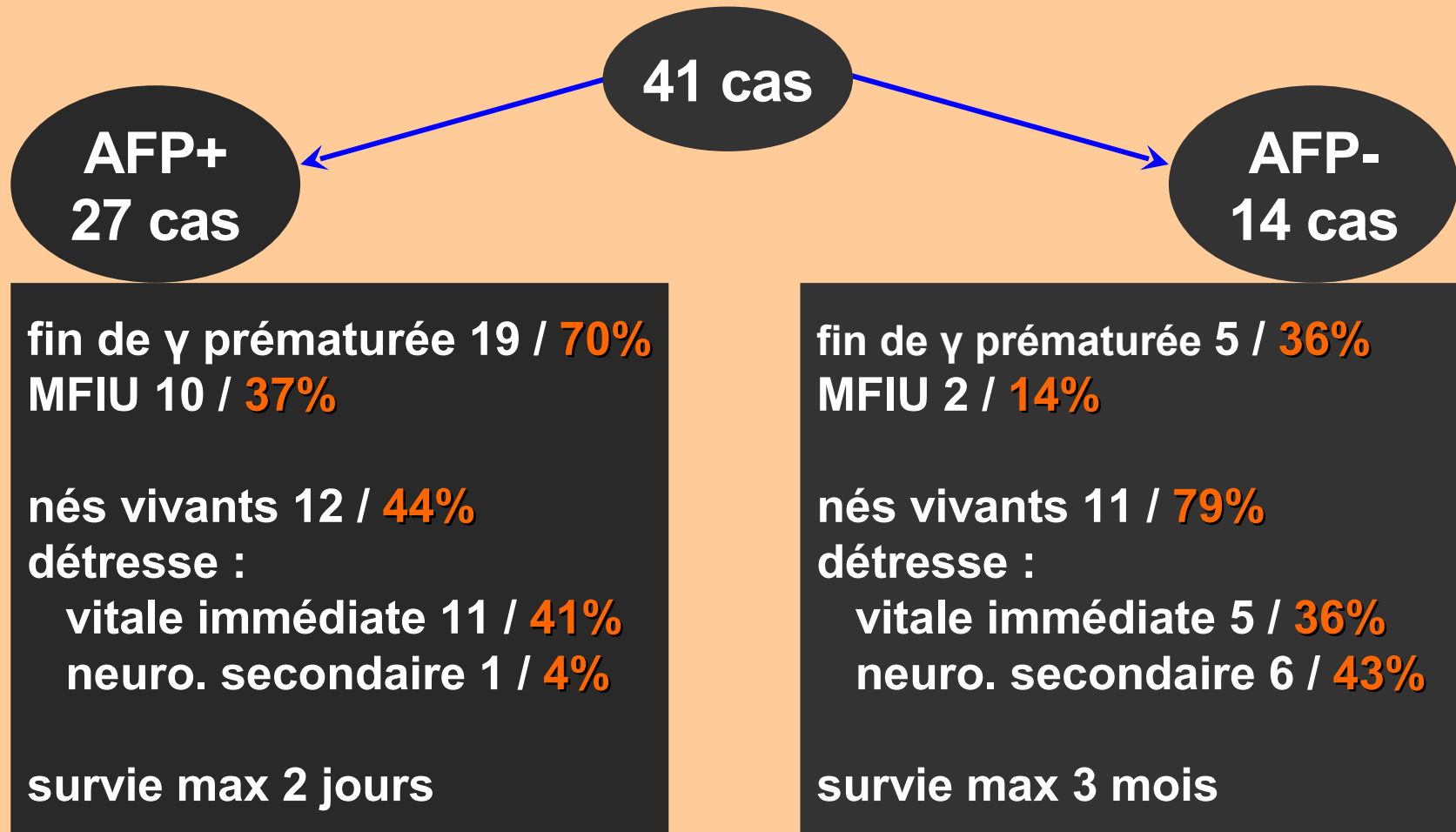


8 CAS ORIGINAUX / 23



- 33 cas de *PLGD* dans la littérature
- histoire naturelle / clinique ≠ *MG2* « classique »

HISTOIRE NATURELLE DE LA *PLGD*



**AFP, prématurité, MFIU, réanimation néonatale
= éléments marquants de l'histoire naturelle de la PLGD
≠ MG2**

PARTICULARITES CLINIQUES DE LA *PLGD*

Signes non neurologiques

- splénomégalie + hépatomégalie 92%
- thrombopénie 38% anémie 10%
- atteinte pulmonaire à l'autopsie ++
- ichtyose 41%
- dysmorphie faciale 35%

Signes neurologiques

- détresse secondaire =
syndrome
pseudo-bulbaire
de la MG2
« accéléré »
- hypomobilité foetale / néonatale >40%
 - rétractions articulaires 30%
= dépopulation de la CA de la moelle
 - microcéphalie néonatale 16%
 - hydramnios défaut de déglutition foetale

histoire naturelle propre
présentation clinique unique

PLGD = entité spécifique

HISTOIRE NATURELLE DE LA MG2

15 dossiers médicaux originaux + 61 cas de la littérature

Données générales

- âge moyen début **3,5 mois (0-19 mois)**
- âge moyen décès **11,7 mois (0-25 mois)**
- durée moyenne de la maladie <7 mois

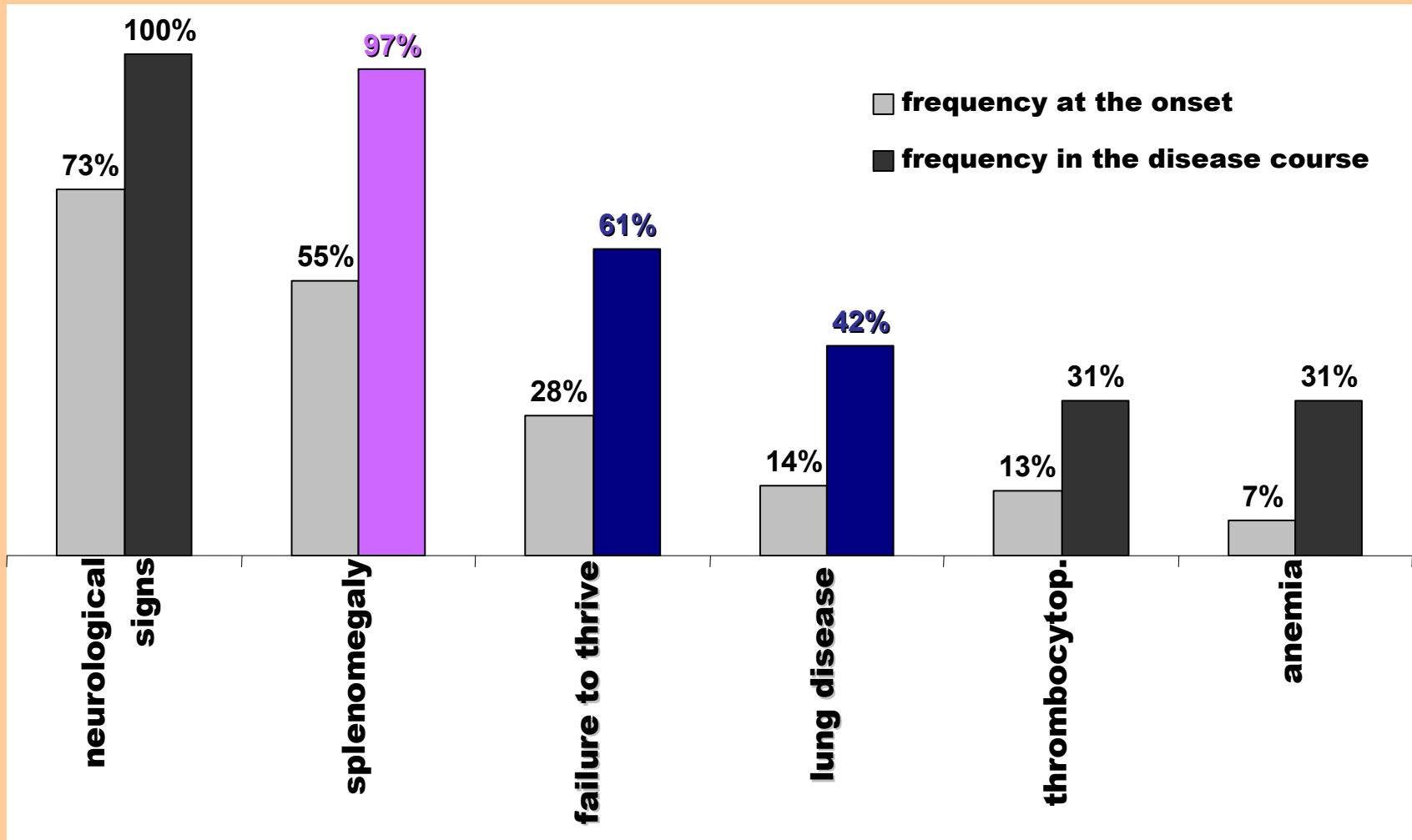
Présentation initiale

- signes neurologiques >70% / isolés **30-40%**
 - splénomégalie 55% / isolée **22%**
- hypotrophie **78%** (série) / 13% (litt.)
 - atteinte hématologique 10-15%

Diagnostic

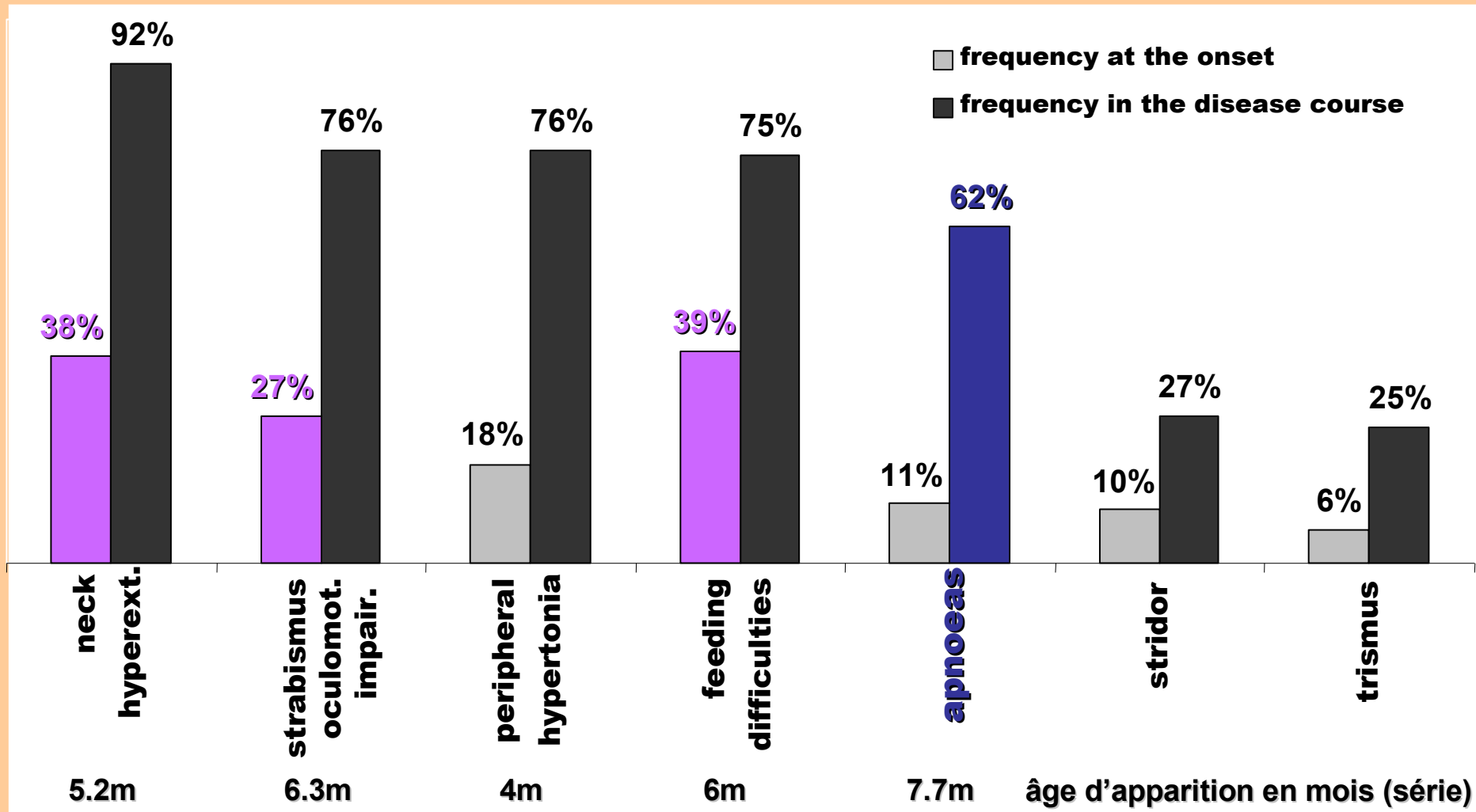
ponction médullaire = négative dans **35%** des cas
→ dosage enzymatique de l'activité glucosylcéramidase

EVOLUTION CLINIQUE DANS LA MG2



- fièvre 20-30% + *wasting syndrome* = phénomènes inflammatoires
- gravité de l'atteinte pulmonaire (pneumopathie macrophagique)
- absence d'atteinte osseuse

EVOLUTION NEUROLOGIQUE DANS LA MG2



- altération fonctions végétatives / dysfonctionnement du tronc cérébral
 - épilepsie <15% / série = 0% / myoclonus <10%
 - retard du développement 12% / régression « cognitive » 28%

SYNTHESE

MG neurologique entraînant le décès avant 2 ans

<i>PLGD</i>	MG2
Histoire Naturelle	
Grossesse pathologique - AFP - MFIU - prématurité Détresse néonatale fatale Décès < 3 mois	Intervalle libre Début < 9 mois Atteinte du TC + SMG Décès < 24 mois
Clinique	
Atteinte multiviscérale Ichtyose Rétractions articulaires Dysmorphie faciale	Opisthot. + tb. alim. + strabisme puis apnées fatales Att. pulmonaire Phénomènes «inflammatoires»

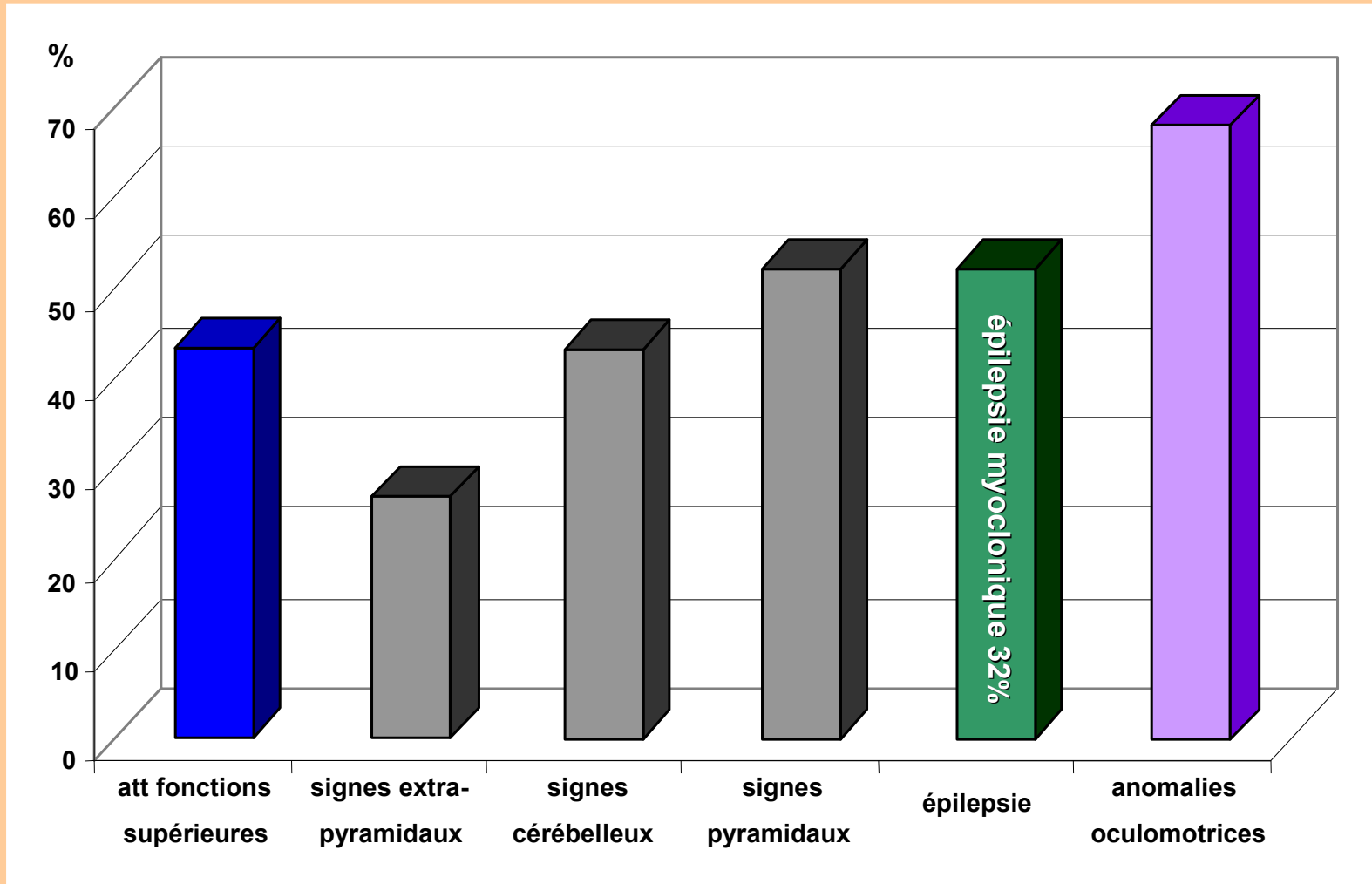
CAS « LIMITES »

**patients avec des signes d'atteinte du TC
évocateurs de MG2 et survie > 2 ans**

**6 patients : début maladie neuro. 12,3 mois (autres MG3 >5 ans)
durée de la maladie 4,5 ans (<< autres MG3)**

- **MG2 sous ERT = amélioration de l'atteinte systémique
peu ou pas d'amélioration des atteintes neurologique et pulmonaire**
 - **MG3 sous ERT = stabilisation ou amélioration de certains
paramètres de l'atteinte neurologique**
- peut-on espérer traiter l'atteinte neurologique ?**

ATTEINTE NEUROLOGIQUE DANS LA MG3 «TOUT VENANT»



tableaux cliniques ≠ MG2

patients MG3 sous ERT = pas d'effet sur l'épilepsie myoclonique

CAS « LIMITES »

**patients avec des signes d'atteinte du TC
évocateurs de MG2 et survie > 2 ans**

**6 patients : début maladie neuro. 12,3 mois (autres MG3 >5 ans)
durée de la maladie 4,5 ans (<< autres MG3)**

pas d'apnées

épilepsie myoclonique

→ forme prolongée de MG2 ?

sans apnée fatale → ↑ durée de vie → épilepsie myoclonique

Place de l'ERT ?

association de 2 atteintes neurologiques insensibles à l'ERT

→ pronostic thérapeutique péjoratif

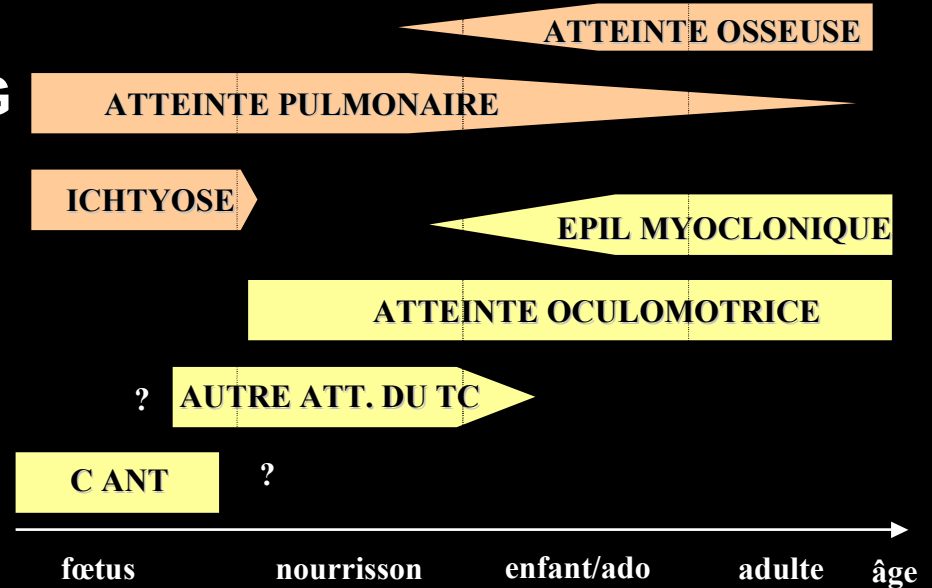
CONCLUSION

>2 formes neurologiques de la MG

tableaux cliniques différents

relation clinique ↔ âge de début

réponses ≠ à l'ERT



Groupes homogènes de malades

- cliniques
- réponse à l'ERT

Classification prenant en compte le pronostic ?

Physiopathologie identique ?

Irène MAIRE, Biochimie Pédiatrique, Hôpital Debrousse, Lyon

Antoinette GELOT, Neuropathologie, Hôpital Armand Trousseau, Paris

Alexandra AFENJAR, Paris; Bettina BESSIERES, Paris; Michel BOST, La Tronche; Catherine CAILLAUD, Paris; François CAPRON, Thionville; Isabelle CAUBEL, Lorient; Jean COSTIL, Paris; Fernand DAFFOS, Paris; Louis DAVID, Lyon; Fabrice DECOBERT, Créteil; Loïc DE PARSCAU, Brest; Diane Doummar, Paris; Yvonne DUPIC, Castres; Catherine FALLET-BIANCO, Paris; Laurence FAIVRE, Dijon; Philippe FARGIER, Saint-Etienne; Marion GERARD, Créteil; Nathalie GUFFON, Lyon; Pierre GUIBAUD, Lyon; Patrice JOSSET, Paris; Claude LAJARRIGE, Laon; Marc LE BIDEAU, Saint-Nazaire; Dominique LE DUFF, Quimper; Thierry LEVADE, Toulouse; Philippe LOGET, Rennes; Françoise MENEZ, Paris; Marie MILESI, Lille; Sylvie ODENT, Rennes; Sandrine PASSEMARD, Paris; Gérard PONSOT, Paris; Diana Rodriguez, Paris; Joelle ROUME, Poissy; Hélène SARDA, Argenteuil; Marie-Thérèse VANIER, Lyon; Marcel VOYER, Paris