

La maladie de Gaucher

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Gaucher. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

La maladie

● Qu'est-ce que la maladie de Gaucher ?

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie génétique due à l'accumulation anormale d'une substance appelée glucocérébroside (autre nom : glucosylcéramide) dans certaines cellules du corps. Cette accumulation entraîne une sensation de fatigue, une augmentation de volume du ventre, des douleurs des os et des saignements du nez, des gencives ainsi que des bleus (hématomes) qui apparaissent en l'absence de traumatisme.

Elle doit son nom au médecin français Philippe Gaucher qui a décrit le premier cette maladie en 1882.

Les manifestations de la maladie de Gaucher sont très variables, ce qui a conduit à classer la maladie en trois types ayant des différences en terme d'âge d'apparition et de gravité :

Le **type 1**, le plus fréquent (95 cas sur 100), est une maladie de longue durée (chronique). Plusieurs organes sont touchés, essentiellement le foie, la rate et les os. Le système nerveux n'est pas atteint. L'âge de début de la maladie et la sévérité des symptômes sont très variables : certaines personnes ont des manifestations très tôt dans l'enfance alors que d'autres n'en auront aucune jusqu'à un âge avancé ou même pendant toute leur vie.

Le **type 2**, ou type « aigu neurologique » (touchant le système nerveux), très rare (moins de 1 cas sur 100), est le plus sévère. La maladie débute chez le nourrisson de 3 à 6 mois et peut même apparaître avant la naissance (forme fœtale).

Le **type 3**, ou type « subaigu neurologique », est rare (moins de 5 cas sur 100) et touche l'enfant et l'adolescent. Il existe une atteinte du foie, de la rate, des os et plus rarement du poumon, ainsi que des manifestations neurologiques.

● Combien de personnes sont atteintes de cette maladie ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

Le nombre de nouveaux cas de maladie de Gaucher (incidence) par an est estimé à 1 sur

60 000 personnes. La prévalence (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment précis) est d'environ 1 sur 100 000. En France en 2009, environ 500 personnes présentaient cette maladie à des degrés divers (données du Registre National de la Maladie de Gaucher).

● Qui peut en être atteint ?

La maladie touche indifféremment les filles et les garçons de toutes les régions du monde.

La maladie de Gaucher de type 1 survient plus souvent chez les personnes d'origine juive ashkénaze (jusqu'à 1/1 000 nouveaux cas par an), tandis que de nombreux cas de type 3 ont été décrits dans la région de Norrbotten, en Suède.

● A quoi est-elle due ?

La maladie de Gaucher est d'origine génétique. Dans la très grande majorité des cas, elle est due à une anomalie (mutation) du gène *GBA*, localisé sur le chromosome 1. Le gène contient le « code » qui donne les instructions pour fabriquer la protéine glucocérébrosidase. Les protéines ont des fonctions très variées : elles contribuent au fonctionnement normal de chaque cellule et, plus globalement, de l'organisme. La glucocérébrosidase, qui est une enzyme, est responsable de la dégradation d'un lipide, le glucocérébroside (ou glucosylcéramide), dans un compartiment de la cellule appelé lysosome (*figure 1*). Les lysosomes sont des petits sacs qui fonctionnent comme des usines de transformation qui éliminent ou recyclent des particules présentes dans la cellule. Le glucocérébroside est lui-même issu de la dégradation des glycosphingolipides qui sont des constituants des membranes des globules rouges (hématies) et globules blancs (leucocytes). Dans un fonctionnement normal, ces cellules doivent en effet être détruites lorsqu'elles arrivent en fin de vie, et leurs constituants doivent donc aussi être dégradés.

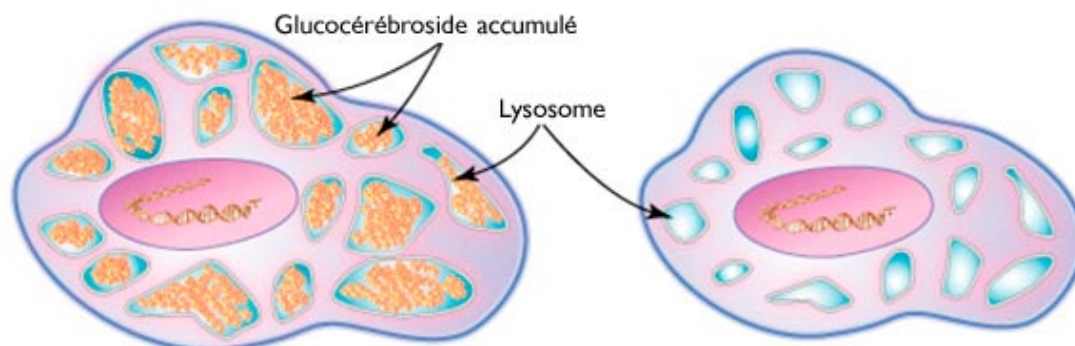


Figure 1

A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de glucocérébroside accumulé. A droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation du glucocérébroside se fait correctement.

Des mutations du gène *GBA* (plus de 300 mutations différentes ont été répertoriées) provoquent un déficit en glucocérébrosidase (diminution de la qualité et/ou de la quantité de la protéine) plus ou moins important et une accumulation de glucocérébroside dans le lysosome. C'est pourquoi la maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale. Cela signifie que certains composés (ici le glucocérébroside), normalement éliminés ou recyclés par l'organisme, ne sont pas dégradés et s'accumulent dans les cellules (d'où le terme « surcharge ») (*figure 1*). L'accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes devient toxique pour les cellules.

Dans quelques cas très exceptionnels (une dizaine de cas sont rapportés dans le monde), l'anomalie génétique se situe sur un autre gène que *GBA*, le gène *PSAP*, localisé sur le

chromosome 10. Il contient l'information pour fabriquer la protéine saposine C qui stimule l'activité de la glucocérébrosidase. Dans ces cas particuliers, bien que la glucocérébrosidase fonctionne, elle n'est pas activée normalement par la saposine C et ne peut pas éliminer correctement le glucocérébroside.

● Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, la maladie de Gaucher n'est pas contagieuse.

● Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Gaucher se manifeste de façon extrêmement variable. Trois principaux types de maladie de Gaucher sont identifiés.

La maladie de Gaucher de type 1

Cette forme de la maladie peut se manifester de 0 à 90 ans, mais la plupart des malades ont moins de 20 ans au moment du diagnostic. Dans cette forme, le système nerveux n'est généralement pas touché. Le foie, la rate, et les os sont les organes les plus fréquemment atteints. Le cœur et les poumons ne le sont que rarement, les reins, la peau, les yeux ou le système digestif ne le sont qu'exceptionnellement.

Les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1 sont souvent fatiguées (asthénie) et ont fréquemment le ventre gonflé, du fait de l'augmentation de volume du foie et de la rate. Elles saignent souvent du nez et des gencives. Des bleus (hématomes, ecchymoses) apparaissent facilement, parfois au moindre contact et sans traumatisme important. Les saignements plus importants sont rares. Les personnes peuvent avoir des douleurs osseuses qui sont parfois invalidantes. Cependant, tous les malades n'ont pas forcément toutes les manifestations décrites ci-dessous, et certaines n'auront aucun symptôme. Les manifestations peuvent diminuer ou disparaître si un traitement est donné assez tôt (voir « *Le traitement, la prise en charge, la prévention* »).

Atteintes communes au foie et à la rate

La rate (*figure 2*) est un organe situé sur le côté gauche de l'abdomen, sous les côtes. Elle joue un rôle de « nettoyage » du sang et elle est le lieu principal de destruction des globules rouges et des globules blancs en fin de vie. Elle a la forme d'un gros haricot d'une longueur de 12 cm en moyenne, son volume de l'ordre d'un poing fermé. Dans la maladie de Gaucher, elle peut grossir jusqu'à 25 fois la normale.

Le foie, situé pour sa plus grande partie du côté droit de l'abdomen, sous les côtes, aide l'organisme à digérer les graisses en sécrétant de la bile qui se déverse dans une partie de l'intestin appelée duodénum (*figure 2*). Le foie est essentiel car c'est dans cet organe qu'ont lieu la plupart des transformations chimiques de l'organisme. Son volume est souvent augmenté dans la maladie de Gaucher.

Lorsque le volume du foie augmente (80 cas sur 100) on parle d'hépatomégalie, lorsque c'est celui de la rate (95 cas sur 100) qui augmente, on parle de splénomégalie. Si les volumes des deux organes augmentent, on parle alors d'hépatosplénomégalie. Les deux phénomènes contribuent à donner au ventre un aspect ballonné (*figure 3*).

Le foie et la rate peuvent devenir très douloureux en cas de mort (nécrose) d'une partie des tissus qui les composent (infarctus hépatique ou splénique). Les personnes éprouvent alors des douleurs intenses. Ces douleurs durent de 7 à 15 jours, et peuvent nécessiter une hospitalisation et la prescription de morphine. Parfois ces douleurs peuvent être confondues avec une situation nécessitant une intervention chirurgicale en urgence, alors que çà n'est pas le cas.

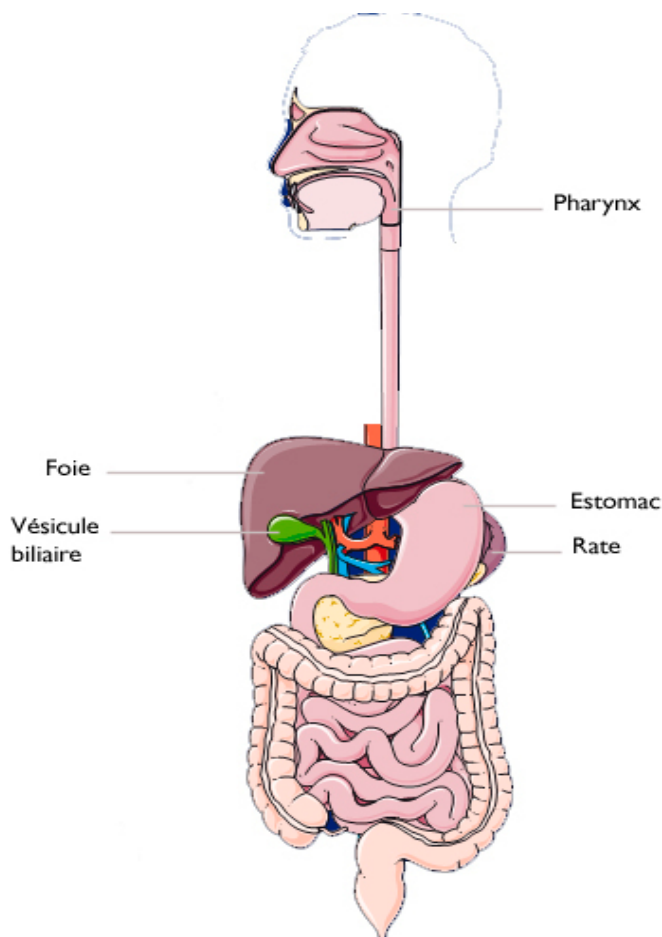


Figure 2
Système digestif avec le foie, la rate et la vésicule biliaire.
Illustration réalisée grâce à Servier Medical Art



Figure 3
Abdomen (ventre) d'un adulte ayant une hépatosplénomégalie
Source : N. Belmatoug Centre de Référence Maladies Lysosomales, Hôpital Beaujon

Manifestations liées à l'atteinte de la rate

Plusieurs problèmes concernant les cellules du sang peuvent survenir comme conséquence de l'atteinte de la rate :

- une baisse de globules rouges et donc de l'hémoglobine (substance à l'intérieur des globules rouges qui sert à transporter l'oxygène), on parle alors d'anémie. Le résultat de cette anémie est un transport insuffisant de l'oxygène par le sang, qui se traduit par une fatigue excessive, une sensation de faiblesse et une pâleur. Chez les enfants, cette fatigue peut se manifester par un manque d'envie de jouer, des difficultés pour faire une activité sportive. Lorsque l'anémie est sévère, la personne peut avoir des difficultés à respirer (essoufflement), et parfois une accélération des battements cardiaques (tachycardie). Les enfants atteints de la maladie de Gaucher sont souvent anémiques mais s'y adaptent généralement assez bien.
- une baisse de plaquettes (thrombopénie). Les plaquettes sont des petits éléments du sang qui assurent l'arrêt du saignement en formant un caillot en cas de blessure par exemple. La baisse du nombre de plaquettes (thrombopénie ou thrombocytopénie) entraîne des troubles de la coagulation : des saignements du nez (épistaxis) et des gencives (gingivorragies), des bleus (hématomes, ecchymoses) fréquents qui apparaissent spontanément ou juste après un traumatisme minime, des règles abondantes chez les femmes. Dans ce cas, les médecins prennent des précautions particulières lors des soins dentaires et en cas de chirurgie. Chez certains malades, il n'y a pas de baisse des plaquettes mais des anomalies des facteurs de la coagulation ou de la qualité des plaquettes, qui provoquent également

des problèmes de saignement.

- une baisse de globules blancs (leucopénie), plus rare. Les malades peuvent être plus sensibles aux infections. C'est également le cas lorsque la rate a été retirée (splénectomie). Cette opération était fréquente avant l'arrivée des traitements spécifiques de la maladie de Gaucher. La rate étant un organe qui joue un rôle important dans la défense contre les infections, tous les personnes ayant subi une splénectomie doivent avoir leurs vaccinations à jour, en particulier contre le pneumocoque, et consulter un médecin en urgence en cas de fièvre afin d'être traités par les antibiotiques dans les plus brefs délais.

Rarement, le volume important de la rate fait qu'elle appuie sur d'autres organes et provoque une gêne pour respirer (*figure 3*). Exceptionnellement, elle peut alors se rompre en cas de traumatisme important, ce qui nécessite une intervention chirurgicale en urgence.

Manifestations liées à l'atteinte du foie

Au début, l'atteinte du foie n'entraîne pas de symptômes (elle est asymptomatique), mais plus tard elle peut entraîner une jaunisse (ictère), un gonflement des chevilles (œdèmes) et du liquide dans l'abdomen (ascite). Cependant, tous ces signes sont rares et tardifs et ne devraient plus se voir avec les traitements spécifiques de la maladie de Gaucher.

Atteinte de la vésicule biliaire

Les calculs vésiculaires (ou biliaires), sortes de cailloux qui se forment dans la vésicule biliaire suite à l'accumulation de certaines substances, sont plus fréquents que dans la population générale. La vésicule biliaire est un petit organe situé sous le foie et qui participe à la digestion (*figure 2*). Le plus souvent, les calculs biliaires ne sont pas gênants, mais ils peuvent provoquer de vives douleurs dans le ventre (souvent la nuit ou après un repas), en haut à droite ou sous l'épaule droite (coliques biliaires) surtout quand il existe une complication due à une inflammation et une infection de la vésicule biliaire appelée cholécystite aiguë. Il faut parfois retirer la vésicule biliaire par chirurgie (cholécystectomie).

Atteinte des os

La maladie de Gaucher provoque des atteintes osseuses dans 80% des cas. Elles sont multiples :

- Des douleurs osseuses (« crises osseuses ») sont fréquentes, souvent intenses, parfois décrites comme une sensation de « broiement » des os. Elles peuvent survenir sur le bassin, les os longs du fémur (os de la cuisse) et des tibias (os de la jambe) et plus rarement sur la tête de l'humérus (os du bras). Ces crises peuvent durer de quelques heures à quelques jours et peuvent nécessiter l'hospitalisation en urgence et la prescription de morphine.
- La surface des os (le cartilage), surtout du fémur, devient irrégulière et cela peut conduire à son usure précoce (arthrose). Au bout de plusieurs années le remplacement de la tête du fémur usée, par une prothèse, est nécessaire.
- L'os peut être fragilisé de façon d'abord modérée (ostéopénie) puis plus sévère (ostéoporose). Sa résistance est alors diminuée et l'os peut se fracturer plus facilement, même avec de tout petits chocs (fissures et fractures pathologiques).
- Lorsque les vertèbres sont touchées, cela peut provoquer un « tassement » et donc une diminution de la taille du malade, surtout s'ils sont nombreux (1 à 2 cm par tassement de vertèbre). Des déformations de la colonne vertébrale peuvent alors se produire, telles qu'un dos courbé en avant (cyphose).

- Les os peuvent être déformés, en particulier au niveau du tiers inférieur du fémur, ce qui correspond au bas de la cuisse. Cette déformation n'est pas visible sur les radiographies. Les médecins appellent cette forme de l'os « déformation en flacon d'Erlenmeyer », d'après le nom d'un récipient en verre utilisé dans les laboratoires et qui possède une forme évasée (voir figure 4). La déformation des os peut être douloureuse.

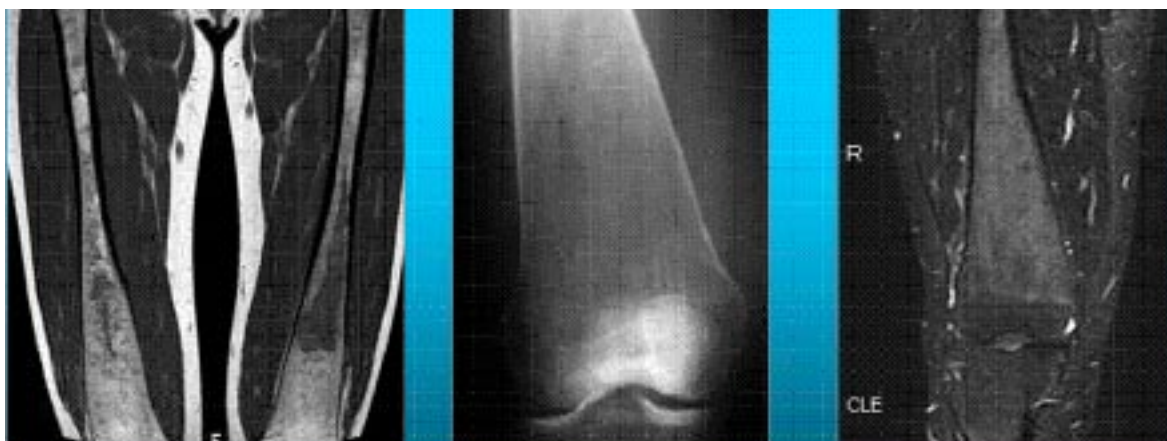


Figure 4

Déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer.

(Source: N. Belmatoug Centre de Référence Maladies Lysosomales, Hôpital Beaujon)

A terme, les problèmes osseux provoquent des difficultés pour se déplacer qui se manifestent par une boiterie, avec parfois la nécessité d'utiliser des cannes ou des béquilles. Toutes ces complications peuvent nécessiter une ou plusieurs interventions chirurgicales pour poser des prothèses ou pour réparer (consolider) les fractures. Dans les cas extrêmes, exceptionnels depuis qu'un traitement est disponible, le handicap est majeur et rend indispensable l'utilisation du fauteuil roulant.

Retard de croissance et retard de puberté

Ces troubles sont fréquents chez les enfants. Ils ont tendance à grandir moins vite, ils paraissent donc plus jeunes que les enfants de leur âge. Il peut également y avoir un retard de la puberté, c'est-à-dire du développement des organes génitaux, du début des règles pour les jeunes filles (qui apparaissent à 16 ans en moyenne), de la pilosité corporelle (pubis et, chez les garçons, barbe et moustache) et de la poussée de croissance associée à cette période.

Le retard de puberté se rattrape généralement à la fin de l'adolescence.

Atteintes des poumons

L'atteinte des poumons est relativement rare chez les personnes atteintes de maladie de Gaucher de type 1.

Les personnes souffrant d'importantes déformations de la colonne vertébrale peuvent ressentir des difficultés à respirer (on parle de dyspnée). En effet, la posture courbée (cyphose) limite la place laissée aux poumons dans le thorax (syndrome restrictif). Ces personnes ne peuvent pas respirer « à fond ».

Une élévation anormale de la pression sanguine dans l'artère pulmonaire (vaisseau qui transporte le sang depuis le cœur vers les poumons pour qu'il s'y charge en oxygène) peut se présenter (on parle d'hypertension artérielle). Ce phénomène, rare, entraîne des problèmes cardiaques potentiellement graves, limitant les capacités physiques. Elle est plus fréquente chez les femmes et chez les patients à qui on a retiré la rate (splénectomie).

Atteinte du cœur

L'atteinte du cœur est également rare. Il peut s'agir d'une inflammation du muscle cardiaque (myocardite) ou de l'enveloppe du cœur (péricardite) avec infiltration par les cellules de Gaucher. La myocardite se manifeste généralement par une fatigue, des douleurs du thorax, de la fièvre et une baisse de la tension artérielle. Elle peut conduire à un dérèglement du rythme cardiaque (arythmie) ou à un arrêt cardiaque. La péricardite se manifeste principalement par une douleur thoracique qui augmente lorsque la personne inspire.

Atteintes des reins

Si les reins sont atteints, cela se manifeste par la présence de sang et de protéines dans les urines (hématurie et protéinurie) ce qui est décelé par des analyses d'urine.

Prédisposition à un type de cancer particulier

Le risque de développer un myélome multiple semble plus élevé chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher que dans la population normale. Le myélome correspond au développement dans le squelette de tumeurs contenant des plasmocytes. Cela pourrait être lié à un phénomène encore mal compris : l'apparition chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de ce que l'on appelle une gammopathie monoclonale bénigne. Elle correspond à une production anormalement élevée d'un type particulier d'anticorps, des gammaglobulines. Ceci pourrait être dû à un dérèglement des cellules chargées de produire ces anticorps, les plasmocytes.

La maladie de Gaucher de type 2

Le type 2 ou type aigu neurologique est la forme la plus sévère mais elle est très rare (1 % de l'ensemble des malades de Gaucher). Dans cette forme de la maladie, des problèmes neurologiques (absents dans le type 1), qui se traduisent par des difficultés respiratoires et alimentaires, des troubles du mouvement des yeux, des troubles musculaires, et parfois des convulsions (épilepsie), prennent le pas sur les atteintes fréquemment observées dans le type 1 de la maladie. Ce type débute généralement vers l'âge de 3 – 6 mois et évolue très rapidement, jusqu'au décès vers l'âge de 2 ans.

Troubles de la vue

Les troubles neurologiques peuvent affecter les mouvements des yeux. Ces manifestations sont les premières de la maladie. Chez certains enfants, la seule manifestation neurologique est une incapacité à bouger les yeux (ophtalmoplégie) sur les côtés (diminution des mouvements horizontaux) et parfois de haut en bas (mouvements verticaux). Ce symptôme peut être gênant car, lorsque l'enfant suit du regard un objet, le regard se bloque : l'enfant doit cligner des yeux et bouger la tête pour pouvoir suivre l'objet.

Certains enfants peuvent avoir les yeux qui louchent (strabisme bilatéral).

Difficultés respiratoires et alimentaires

En inspirant, les enfants peuvent faire un bruit particulier (stridor) qui ressemble à un grincement. Les parents peuvent alors remarquer que le cri de leur bébé change. Ce bruit est dû à un relâchement du larynx (tube rigide situé dans la gorge et contenant les cordes vocales). Ce bruit est plus fort lorsque les enfants sont couchés sur le dos. L'apparition du stridor s'accompagne de difficultés à avaler. Souvent, les bébés ne prennent pas beaucoup de poids.

L'atteinte des poumons est fréquente. Chez les enfants atteints de maladie de Gaucher de type 2, il s'agit surtout de l'envahissement des cavités des poumons normalement remplies

d'air (alvéoles) par les cellules de Gaucher. Cela gêne la respiration. De plus, les rhumes qui encombrant le nez augmentent la gêne respiratoire des enfants.

Des spasmes qui se produisent au niveau de la gorge empêchent aussi la respiration, en provoquant la fermeture momentanée du larynx (spasmes laryngés ou laryngospasmes). Ils ont souvent lieu la nuit et font tousser l'enfant qui a du mal à reprendre sa respiration et peut devenir bleu (cyanose). Ces spasmes peuvent faire perdre conscience à l'enfant (évanouissements) et dans certains cas, entraîner un arrêt cardiaque.

Troubles du tonus musculaire et épilepsie

Les muscles des nourrissons peuvent se contracter involontairement (spasmes), ce qui entraîne des postures et des mouvements anormaux (dystonie). Les enfants peuvent paraître crispés (« hypertoniques »).

Certains enfants peuvent avoir une forme d'épilepsie, appelée épilepsie myoclonique, due à un mauvais fonctionnement du cerveau et qui se manifeste surtout par des « crises » récurrentes, se répétant plus ou moins fréquemment. Les crises se traduisent par des mouvements ou des convulsions (secousses musculaires, tremblements, raideurs). Les traitements anti-épileptiques ne sont pas très efficaces contre cette forme d'épilepsie.

La forme fœtale de la maladie de Gaucher de type 2

La forme fœtale est la plus sévère et la plus rare (moins de 1 cas sur 100). Elle se manifeste lors de la grossesse par une diminution des mouvements du fœtus voire une immobilité totale, un gonflement du fœtus et du placenta (anasarque fœto-placentaire).

Les fœtus ont une peau extrêmement sèche (ichtyose). On parle parfois de « bébé collodion » lorsque leur peau est tendue, rigide et semble recouverte d'un vernis brillant (collodion). Cette peau rigide limite leurs mouvements et donne au visage des traits particuliers.

Les fœtus peuvent également avoir des articulations déformées (arthrogrypose). Ils ont un foie et une rate très volumineux et manquent de plaquettes sanguines. Aucun traitement n'est envisageable dans cette forme gravissime. Les enfants décèdent souvent avant ou très vite après la naissance.

La maladie de Gaucher de type 3

Le type 3, ou maladie de Gaucher subaiguë neurologique, est rare (5 cas sur 100). Cette forme de la maladie de Gaucher est aussi appelée type juvénile car elle se déclare chez l'enfant ou l'adolescent.

Comme dans le type 1, les manifestations sont très variables d'une personne à l'autre. Elles associent des atteintes de différents organes comme dans la maladie de Gaucher de type 1 et une atteinte du système nerveux, plus tardive et qui évolue plus lentement que dans la maladie de Gaucher de type 2. Les atteintes de la rate avec ses conséquences comme l'anémie, la thrombopénie et la leucopénie, celle du foie et celles des os sont fréquentes. Les enfants et adolescents sont souvent fatigués et peuvent avoir un retard de croissance ou un retard de l'apparition de la puberté (retard pubertaire).

Les atteintes des poumons, du cœur et du rein sont, comme dans la maladie de Gaucher de type 1, moins fréquentes. Toutefois, il existe une forme de maladie de Gaucher de type 3 caractérisée par une atteinte cardiaque particulière dans laquelle du calcium se dépose sur les valves du cœur (calcifications valvulaires). Les valves sont des petits clapets qui séparent les cavités du cœur et s'ouvrent et se ferment selon que le cœur se remplit ou se vide. On parle alors parfois de forme cardiaque de la maladie de Gaucher.

Certains enfants n'auront, comme seules manifestations neurologiques, que des troubles de la vue. D'autres pourront aussi avoir des troubles musculaires ou une épilepsie ou encore des troubles de la parole et de la coordination des mouvements.

Les troubles de la vue sont les mêmes que dans la maladie de Gaucher de type 2 mais ils n'apparaissent pas nécessairement en premier. Ils peuvent être gênants, notamment dans les environnements très fréquentés ou animés comme la cour de l'école ou les centres commerciaux. Certains enfants peuvent avoir tendance à paniquer et évitent de sortir jouer avec les autres. Dans certaines situations ils peuvent préférer être portés aux bras ou transportés en poussette. Ce symptôme est aussi gênant à l'école pour lire, écrire, jouer et pour participer à la vie de la classe en toute sécurité. Cette gêne peut ralentir les enfants dans leurs activités. Cependant, lorsque l'enseignant est prévenu, il peut aider l'enfant à se sentir en confiance et à effectuer les activités à son rythme.

Chez certains enfants, des difficultés pour coordonner les mouvements peuvent ensuite apparaître (ataxie cérébelleuse). Le jeune atteint peut avoir une démarche titubante, comme s'il était ivre, et tomber fréquemment. Outre un équilibre incertain qui le conduit parfois à marcher en écartant les bras, il peut aussi avoir des difficultés pour faire demi-tour et pour s'arrêter. Les gestes deviennent maladroits et saccadés, ce qui rend difficile l'enchaînement de plusieurs mouvements. Ils peuvent également être imprécis. Les problèmes de coordination des mouvements se traduisent également par des troubles de la parole. Les enfants ont du mal à articuler et les mots sortent de façon soudaine, souvent en élevant la voix. Les enfants peuvent aussi éprouver des difficultés à avaler (troubles de la déglutition).

Les enfants doivent faire beaucoup d'efforts pour contrôler leurs mouvements ou leur parole. Se déplacer, faire un mouvement précis, écrire, parler, leur demande une grande concentration, ce qui les fatigue beaucoup.

Après quelques années d'évolution, une diminution de la mémoire, de l'attention et des problèmes de langage peuvent s'installer. Les personnes perdent leurs repères (notion du temps, reconnaissance des lieux) et peuvent finir par ne plus savoir qui elles sont. Elles perdent alors leur autonomie. On appelle ce stade la démence.

L'espérance de vie des personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 3 est réduite mais, avec le traitement spécifique, elle peut être prolongée.

● Comment expliquer les symptômes ?

Bien que le déficit enzymatique existe dans toutes les cellules, l'accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes affecte principalement un certain type de cellules, les macrophages. Les macrophages sont des cellules chargées de « manger » (phagocyter) des substances étrangères à l'organisme. Ces macrophages engorgés de lysosomes pleins de glucocérébroside, deviennent très volumineux, on les appelle «cellules de Gaucher». Ces cellules particulières envahissent les organes qui augment alors de volume.

L'envahissement se fait principalement dans le foie, la rate, les os et parfois les poumons et d'autres organes. Il est probable que l'infiltration par les cellules de Gaucher comprime les petits vaisseaux qui irriguent ces organes. De plus, certaines substances fabriquées par les macrophages pourraient également provoquer ces troubles de la circulation sanguine. Des zones de différents organes sont alors mal irriguées, mal vascularisées et vont souffrir, provoquant dans un premier temps une ischémie (le sang circule mal) puis un infarctus (du foie, de la rate, des os ou des poumons) quand la zone mal irriguée a trop souffert : il en résulte une mort (nécrose) de ce tissu qui est remplacé par une cicatrice rigide et fibreuse

(fibrose cicatricielle). Dans le foie, cette complication peut provoquer une cirrhose qui conduit au mauvais fonctionnement du foie (insuffisance hépatique). L'infarctus osseux, quand il touche à une articulation, entraîne une nécrose de l'os (ostéonécrose) qui peut se localiser sur la tête du fémur et conduire progressivement vers la destruction de l'articulation (arthrose) qui nécessitera la pose d'une prothèse de hanche. Si la fibrose concerne le poumon, elle conduit à une difficulté à respirer (dyspnée).

Les anomalies du sang, observées lorsque la rate est augmentée de volume, sont dues à la destruction des globules rouges ainsi que des globules blancs (qui combattent normalement les infections) et des plaquettes (nécessaires pour limiter les saignements). En effet, une grosse rate se comporte comme un énorme filet. Les éléments du sang, globules rouges, globules blancs et plaquettes, vont être bloqués et détruits dans la rate comme dans les mailles d'un filet. La rate stocke une quantité de sang importante (séquestration splénique), d'où un manque relatif pour le reste de l'organisme.

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont dues à l'accumulation des cellules de Gaucher dans la moelle osseuse : elles prennent la place des cellules osseuses normales, ce qui entraîne une diminution de la masse de l'os et le fragilise. De plus, certaines substances produites par les cellules de Gaucher entraînent également une diminution de la masse de l'os.

La présence de cellules de Gaucher dans la moelle peut entraîner une production anormale de tissu osseux. L'os nouvellement formé est de moins bonne qualité, car le remodelage de l'os est défectueux. Ceci se traduit par des déformations des os.

L'atteinte neurologique qui existe dans les types 2 et 3 n'est pas parfaitement comprise. Il est possible que le glucocérébroside puisse avoir une action toxique ou provoquer une inflammation directement sur le système nerveux central.

L'existence de trois types de la maladie est seulement en partie expliquée par les altérations différentes du gène. Certaines mutations semblent être spécifiques de la forme 1 : quand elles sont présentes, aucun trouble neurologique n'est détecté.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Gaucher ?

Dosage enzymatique

C'est l'outil qui permet le diagnostic de la maladie de Gaucher dans la plupart des cas. Ce test, réalisé à partir d'une prise de sang, mesure l'activité de la glucocérébrosidase. Chez les personnes malades, l'activité de cette enzyme est très faible comparée à une personne normale. Ce test ne permet pas de distinguer les 3 formes de la maladie. C'est la présence d'autres symptômes (présence ou non de strabisme ou de paralysie du regard, notamment) et leur âge d'apparition (les signes sont très précoces chez le nourrissons dans la maladie de Gaucher de type 2) qui permettra d'affirmer de quel type de maladie de Gaucher est atteint le malade. Une analyse génétique peut apporter d'autres éléments pour distinguer les types 1 et 3 notamment.

Prélèvement de moelle osseuse

Lorsque les premières manifestations de la maladie sont essentiellement des anomalies sanguines (anémie, baisse des plaquettes ou des globules blancs), ou quand ils se limitent à une grosse rate et une baisse du nombre de plaquettes, il n'est pas rare que d'autres mala-

dies soient suspectées. Il est donc encore relativement fréquent qu'un examen de la moelle osseuse (myélogramme) soit réalisé dans un premier temps. Le myélogramme est effectué sur un échantillon de moelle osseuse prélevé par ponction dans l'os du sternum (os de la cage thoracique qui relie les côtes à l'avant), sous anesthésie locale. Il consiste à analyser quantitativement et qualitativement la forme (morphologie) et l'équilibre des différentes cellules présentes dans la moelle osseuse. Le cytologiste qui examine le myélogramme visualise les cellules de Gaucher et fait donc le diagnostic de maladie qui doit dans tous les cas être confirmé par le dosage enzymatique de la glucocérébrosidase.

Certaines maladies comme les thalassémies (une forme d'anémie héréditaire) ou certaines maladies du sang, peuvent entraîner un envahissement de certains organes par des cellules qui ressemblent aux cellules de Gaucher. Elles sont appelées cellules de « pseudo Gaucher ». La plupart des cytologistes arrive à les distinguer de vraies cellules de Gaucher et le dosage enzymatique confirmera le diagnostic de la maladie de Gaucher.

Test génétique

Il consiste à rechercher l'anomalie génétique (mutation du gène *GBA*) à partir d'une prise de sang. Ce test n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic de la maladie de Gaucher mais il permet, en cas de doute, de déterminer, dans certains cas, de quel type de maladie de Gaucher (1, 2 ou 3) un enfant est atteint.

La réalisation de ce test peut conduire à la réalisation d'études génétiques chez d'autres membres de la famille (voir « *Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?* »). Elle peut également être utile si les parents envisagent une autre grossesse et souhaitent bénéficier d'un diagnostic basé sur une analyse génétique du futur bébé (voir « *Peut-on faire un diagnostic prénatal ?* »).

● En quoi consistent les autres examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Une fois le diagnostic posé, la recherche de tous les signes habituellement observés dans la maladie de Gaucher est entreprise pour déterminer le degré de gravité de la maladie. Ces examens vont permettre une prise en charge adaptée à chaque malade.

Bilan sanguin

Le bilan sanguin, fait sur simple prise de sang, permet de mettre en évidence une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine (anémie), une baisse des plaquettes (thrombopénie), une baisse des globules blancs (leucopénie) et de suivre leur évolution au fil du temps.

La prise de sang permet aussi d'évaluer le fonctionnement du foie (bilan hépatique) mais celui-ci est plus rarement perturbé. Si c'est le cas, des substances appelées phosphatases alcalines et gammaGT sont augmentées, tandis que les transaminases le sont rarement.

Le fonctionnement des macrophages est perturbé car ils sont remplis de glucocérébrosidase. Ils vont produire certaines substances comme l'enzyme de conversion, la chitotriosidase, la ferritine, les phosphatases acides tartrates-résistantes. Leur taux vont être élevés dans le sang surtout quand la maladie est sévère.

Surveillance de l'atteinte des organes

- *L'échographie* de l'abdomen est un examen important pour évaluer l'atteinte des organes lorsque la maladie vient d'être diagnostiquée et ensuite, pour suivre son évolution. Elle permet de visualiser, à l'aide d'ultrasons, la taille et la structure des organes comme

le foie et la rate. Il est indolore et ne présente aucun danger, même chez l'enfant ou chez la femme enceinte.

- *L'échocardiographie* (échographie du cœur) est nécessaire aussi bien pour rechercher une atteinte du cœur qu'une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire (hypertension artérielle pulmonaire).
- *L'IRM* (Imagerie par résonance magnétique nucléaire) permet d'étudier les organes avec plus de détails que le scanner, en deux ou trois dimensions. C'est un examen indolore qui utilise un champ magnétique. Il peut être contre-indiqué chez les patients claustrophobes ou alors nécessiter l'administration d'un médicament tranquilisant (anxiolytique). La personne doit rester immobile pendant toute la durée de l'examen. Chez l'enfant, il est donc nécessaire d'administrer une anesthésie pour éviter tout mouvement, cela peut donc en limiter l'utilisation.

L'IRM permet de voir les zones dévitalisées (infarctus) du foie, de la rate et leurs séquelles sous forme de cicatrices (fibrose cicatricielle). De plus, elle aide à faire le bilan de l'atteinte des os.

- Le *scanner* (ou tomographie) fonctionne avec des rayons X comme les radiographies classiques, mais les informations sont traitées par ordinateur. Il permet de visualiser avec précision les organes. Il est moins utilisé dans la maladie de Gaucher que l'échographie et l'IRM abdominales car il entraîne une irradiation non négligeable chez des patients qui vont avoir de nombreux examens pour le suivi de leur maladie. C'est un très bon examen pour voir une atteinte des poumons.

Surveillance de l'atteinte des os

Un premier bilan peut être effectué par des radiographies du bassin, de la colonne vertébrale, des fémurs et des tibias, ainsi que de toute autre zone douloureuse afin de rechercher les principales complications osseuses de la maladie de Gaucher. Cependant, comme les radiographies peuvent paraître normales, elles doivent être complétées par d'autres examens :

- *L'IRM* est le meilleur examen pour le bilan osseux : elle permet de voir des anomalies passées inaperçues, notamment celles qui n'ont pas provoqué de douleurs. Elle permet d'apprécier si la moelle osseuse est plus ou moins envahie, et de dire si les lésions sont récentes ou anciennes. Elle se fait généralement sur la colonne vertébrale (rachis), sur le bassin, les fémurs et les tibias.
- *L'ostéodensitométrie* (mesure de la densité de l'os) permet de détecter une diminution du tissu osseux (ostéopénie = diminution modérée ou ostéoporose = diminution importante), notamment au bas de la colonne vertébrale et sur le col du fémur (au niveau de la hanche).
- La *scintigraphie osseuse* est une sorte de radiographie qui permet de localiser les lésions osseuses de façon précise sur l'ensemble du squelette. Cette technique utilise un produit radioactif inoffensif que l'on injecte dans le sang et qui va se fixer sur les zones anormales des os. Trois heures après l'injection du produit, le médecin peut prendre des clichés des os grâce à une caméra spéciale, et repérer les zones où l'os est très dense. L'examen n'est pas douloureux. En général, cet examen n'est pas répété dans la maladie de Gaucher. Il sert surtout à faire, au début, la carte des atteintes osseuses sur l'ensemble du squelette et permet de voir des endroits plus rarement touchés comme les humérus, les pieds ou la mâchoire où on fera ensuite une IRM pour mieux étudier les anomalies.

Examen des yeux (ophtalmologique)

Un examen des yeux et des mouvements oculaires est réalisé chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de types 2 et 3.

Tests neurologiques et tests de qualité de vie

Chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 3 (et parfois chez des personnes dont on ne sait pas si elles sont atteintes du type 1 ou 3), des tests neurologiques permettent d'évaluer une éventuelle atteinte du système nerveux. Plusieurs tests peuvent être utilisés.

- *L'électroencéphalogramme* (EEG) permet d'enregistrer l'activité électrique du cerveau et d'étudier une éventuelle épilepsie. C'est un examen indolore qui se fait en plaçant des électrodes (capteurs électriques) sur le cuir chevelu.
- La mesure des *potentiels évoqués auditifs* (PEA) est une sorte d'EEG qui suit l'activité électrique du cerveau en réponse à un signal sonore. Pour cet examen, la personne porte des écouteurs. Des sons brefs sont émis et on enregistre la réaction de son cerveau grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu au sommet du crâne et sur les lobes des oreilles. Chez les personnes atteintes de maladie de Gaucher de type 3, l'enregistrement peut montrer des signaux anormaux.
- *L'IRM* permet, quant à elle, d'obtenir des images assez précises du cerveau et de voir d'éventuels changements.

D'autres tests peuvent être effectués pour évaluer l'équilibre et la réalisation de gestes fins. Une échelle d'évaluation des caractéristiques neurologiques de la maladie de Gaucher de type 3 vient d'être définie.

Enfin, les médecins peuvent proposer aux malades des questionnaires portant sur la vie quotidienne pour mesurer l'impact de la maladie sur leur qualité de vie.

● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

Dans la mesure où certains symptômes sont assez courants, ils peuvent faire penser à d'autres maladies, ce qui explique que, parfois, le diagnostic est posé tardivement. La splénomégalie et l'anémie peuvent faire penser à une leucémie ou à un lymphome. Chez les enfants, les douleurs osseuses peuvent être prises pour des douleurs de croissance ou pour une inflammation articulaire en particulier à la hanche (arthrite, rhume de hanche, ostéomyélite).

L'atteinte de la tête du fémur, au niveau de la hanche, appelée ostéonécrose aseptique, peut survenir dans d'autres maladies (hypercholestérolémie, obésité, prise de cortisone, alcoolisme, lupus, etc.). La présence en plus d'une grosse rate et d'une baisse du nombre de plaquettes permet au médecin de suspecter une maladie de Gaucher.

La maladie de Gaucher peut aussi être confondue avec certaines autres maladies de surcharge lysosomale, comme la maladie de Niemann-Pick, également caractérisée par une hépatosplénomégalie et une atteinte neurologique sévère quand elle touche un nourrisson.

Dans tous les cas, le test sanguin pour le dosage enzymatique permet d'établir le diagnostic de façon définitive.

● Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?

Oui, dans le cadre d'une enquête familiale, lorsqu'un cas est connu dans la famille. Cela peut se produire surtout pour la maladie de Gaucher de type 1 car, dans cette forme, les manifestations peuvent apparaître très tardivement voire pas du tout. Dans la grande majorité des cas, ce diagnostic fait avant l'apparition des symptômes pré-symptomatique se fait grâce au dosage enzymatique (voir plus haut). Il est recommandé de le faire, même chez les mineurs, afin de permettre le meilleur traitement possible avant d'avoir des manifestations trop sévères.

Dans certains cas, ce diagnostic repose sur le test génétique. À cause de ses implications psychologiques (avec ce test, une personne peut apprendre qu'elle est atteinte de la maladie sans pour autant se sentir malade), ce diagnostic génétique ne doit se faire qu'en respectant un certain nombre de principes. Le candidat au test doit donner un consentement éclairé, c'est-à-dire donner son accord après avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le déroulement du test, ses conséquences et les alternatives possibles. Les résultats doivent être confidentiels et n'être communiqués qu'à l'intéressé. Ces tests ne peuvent être réalisés que dans le cadre de consultations pluridisciplinaires regroupant des généticiens, des neurologues, des psychiatres et des psychologues. Le candidat au test doit attendre un certain temps avant d'avoir le résultat du test et peut à chaque étape renoncer à avoir ce résultat.

Pour les mineurs, le recours au test génétique reste exceptionnel, bien que la loi le prévoit étant donné qu'il existe un traitement qui apporte des bénéfices aux personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1 et, dans une certaine mesure, de type 3. C'est en effet le dosage enzymatique qui est préféré.

Les aspects génétiques

● Quels sont les risques de transmission aux enfants ?

La maladie de Gaucher est due à une anomalie génétique héréditaire correspondant à une altération (mutation) du gène *GBA*. Ce gène est localisé sur le chromosome 1 (en 1q21). Le mode de transmission de la maladie se fait selon le mode autosomique récessif. Le terme « autosomique » signifie que le gène en cause dans la maladie n'est pas situé sur les chromosomes sexuels (chromosomes X et Y) mais sur l'un des 22 autres chromosomes, les « autosomes ». La maladie peut donc apparaître aussi bien chez un garçon que chez une fille.

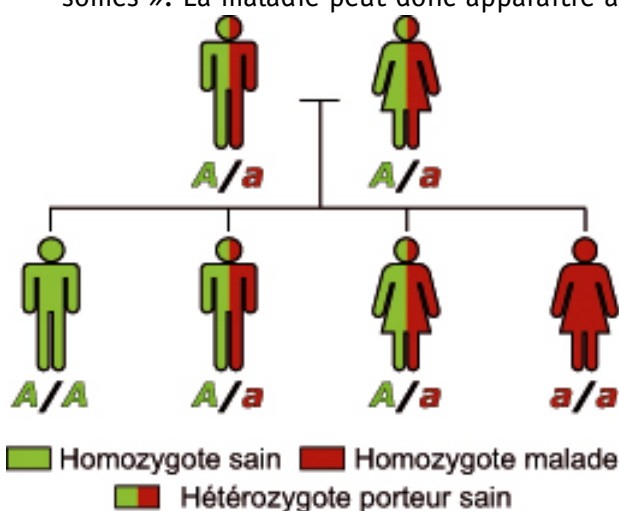


Figure 5 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène *GBA* muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes, ou de façon plus commune porteur sain). L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la maladie de Gaucher (on dit qu'il est homozygote). Les enfants A/a portent un gène sain (« A ») et un gène malade (« a »), ils sont hétérozygotes : ils ne développeront pas la maladie, mais risquent de transmettre le gène muté comme leurs parents. L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Source: <http://www.orpha.net/orphaschool/learn1.htm>

Nous portons tous deux copies de chaque gène (dont le gène *GBA* impliqué dans la maladie de Gaucher) : une copie est héritée de la mère et une copie est héritée du père. Le terme « récessif » signifie que les deux copies du gène doivent être altérées pour que la maladie apparaisse. Ainsi, les parents d'un enfant atteint de la maladie ne sont pas malades eux mêmes, mais ils sont tous les deux « porteurs » d'un exemplaire du gène défectueux (*figure 5*). Seuls les enfants ayant reçu le gène défectueux (muté), à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Dans ce cas, le risque d'avoir un enfant atteint de la maladie de Gaucher (pour un couple où les deux parents sont « porteurs ») est de 1 sur 4 (soit 25 %) à chaque grossesse.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Il est techniquement possible de faire un diagnostic prénatal. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer, au cours de la grossesse, si l'enfant à naître est porteur ou non des mutations à l'origine de la maladie, en particulier pour le type 2 et pour le type 3. Il consiste à mesurer l'activité enzymatique et/ou à rechercher l'anomalie génétique (mutation du gène *GBA* chez le fœtus si la mutation responsable a déjà été identifiée dans la famille) à l'aide d'un prélèvement de villosités chorales ou d'une amniocentèse.

Le prélèvement de villosités chorales a l'avantage de se pratiquer tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 12^e semaine d'aménorrhée (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles).

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique ou enzymatique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale de la mère, sous contrôle échographique. Cet examen est proposé vers la 15^e semaine d'aménorrhée.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter auparavant en consultation. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et si le fœtus est porteur de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption de grossesse (interruption médicale de grossesse ou IMG). En effet, selon les mutations du gène *GBA*, on peut évaluer le risque que l'enfant développe une atteinte neurologique (types 2 et 3).

L'opportunité de faire un diagnostic prénatal sera discutée auparavant en consultation de génétique en fonction du type de la maladie (les types 2 et 3 étant les plus graves) et de la possibilité ou de l'absence de traitement.

● Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Si un enfant est atteint de la maladie de Gaucher, cela signifie que ses deux parents sont porteurs d'une copie anormale du gène *GBA*. Le risque pour chacun des frères et sœurs du malade d'être également atteint de la maladie de Gaucher est de 1 sur 4. Lorsqu'un cas de maladie de Gaucher de type 1 est connu dans une famille, il est conseillé aux autres membres de cette famille de faire un dosage enzymatique (voir « *Le diagnostic* ») afin de mettre en place, si besoin est, un traitement le plus tôt possible.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement spécifique pour cette pathologie ?

Un traitement spécifique existe depuis 1991. Il vise à corriger le déficit enzymatique.

Enzymothérapie substitutive

Le traitement enzymatique substitutif (TES ou enzymothérapie substitutive) est utilisé pour traiter les malades atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Ce traitement consiste à administrer directement une enzyme identique à la glucocérébrosidase dans le sang du malade. Il permet de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour éliminer en partie la substance accumulée (glucocérébroside) dans les cellules de Gaucher. La première enzyme « de substitution » (de remplacement) était issue de placenta humain. En 1996, une enzyme de synthèse a été mise sur le marché : l'imiglucérase.

Ce traitement doit être poursuivi toute la vie. Il est donné par voie intraveineuse une fois tous les 15 jours. La perfusion dure de 1 à 2 heures. Le traitement a considérablement amélioré l'état des personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1.

La fatigue diminue en 3 mois et disparaît généralement à 6 mois. Les anomalies sanguines (anémie, thrombopénie) s'atténuent en 6-12 mois de traitement. Dans la plupart des cas, après 1 à 2 ans de traitement, le taux d'hémoglobine et de plaquettes est normal. Les crises douloureuses des os diminuent chez 9 personnes sur 10 mais l'amélioration des manifestations au niveau des os est généralement un peu plus lente (jusqu'à deux ans). Certaines anomalies visibles à la radiographie du squelette et sur les IRM ne disparaissent pas sous traitement. Une diminution des douleurs et de la taille du foie est observée chez 3 à 4 personnes sur 10 traitées. La diminution du volume de la rate est observée chez 5 à 6 personnes sur 10 traitées.

Ce traitement est également proposé à des enfants et adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type 3 qui ne présentent pas de manifestations neurologiques graves irréversibles. Chez ces personnes, ce traitement est efficace sur leur état général et apporte donc un certain bénéfice. L'enzyme injectée dans le sang ne parvient pas jusqu'au cerveau et ne permet pas, en théorie, de traiter les symptômes neurologiques. Cependant, plusieurs équipes ont pu constater une stabilisation et, dans certains cas, une amélioration des symptômes neurologiques, ce qui est un argument en faveur de son utilisation.

Il est important de savoir que le traitement n'est pas recommandé à tous les malades. Certains ont peu ou pas de symptômes et ne nécessiteront qu'une surveillance régulière semestrielle ou annuelle. En cas d'aggravation éventuelle, le TES peut être ensuite proposé. C'est donc en fonction de l'état du malade que l'équipe médicale évalue si le TES est nécessaire et si ce traitement peut agir efficacement sur les manifestations de la maladie.

Inhibiteur de substrat

Lorsque l'imiglucérase ne peut pas être administrée, soit parce que le malade ne veut plus poursuivre le traitement par perfusion, soit en cas de contre-indication de l'imiglucérase (parce qu'elle est mal supportée en raison d'une allergie grave par exemple), un autre médicament peut servir d'alternative. Ce traitement se prend par la bouche. Son objectif est de réduire la quantité de la substance accumulée, le glucocérébroside, dans les cellules. On l'appelle inhibiteur de synthèse du substrat (ISS) ou miglustat. Néanmoins, ce traitement est moins efficace que le TES.

Pour les très rares personnes ayant une mutation dans le gène *PSAP* et non *GBA*, la gluco-

cérébrosidase étant parfaitement normale, le TES n'a aucun effet et seul l'ISS permet de traiter la maladie.

● **Quels bénéfices attendre du traitement ?**

Pour les personnes atteintes de maladie de Gaucher de type 1 et dans une certaine mesure de type 3, l'arrivée du TES en 1991 a permis d'améliorer considérablement la qualité de vie.

● **Quels sont les risques du traitement ?**

Certains effets secondaires ont été rapportés chez un petit nombre de patients traités par TES (imiglucérase). La plupart sont liés à l'administration par perfusion: gêne, démangeaison, sensation de brûlure, gonflement (œdème) local ou, exceptionnellement, abcès à l'endroit où l'injection a été faite. Des réactions de type urticaire, nausées, hypotension sont parfois rapportées.

Le miglustat, donné lorsque l'imiglucérase n'est pas adaptée, peut aussi entraîner différents effets secondaires. Il peut provoquer des troubles digestifs, notamment des diarrhées peu sévères et transitoires (dans 8 à 10 cas sur 10 traités) et une perte de poids. Le médecin donne généralement des conseils nutritionnels lorsqu'il prescrit ce médicament : limiter la consommation de lait et de sucres et la répartir entre les repas, leur préférer les yaourts, le fromage, le miel et les fruits, et surveiller son poids une fois par mois.

Le miglustat peut également entraîner des tremblements (30 % des cas) qui diminuent au cours du traitement.

Par ailleurs, une contraception est nécessaire pour les femmes comme pour les hommes traités par miglustat car il est nocif pour le fœtus. En revanche, la poursuite du traitement à l'imiglucérase ne semble pas contre-indiquée aux femmes enceintes et est autorisée depuis fin 2008.

● **Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?**

Si un traitement par enzyme de substitution est mis en place, il est très important que les injections d'enzyme soient faites régulièrement, une fois tous les quinze jours. Les personnes traitées par l'enzyme de substitution doivent généralement poursuivre leur traitement toute la vie. En effet, le traitement ne corrige pas le défaut génétique mais il le compense en apportant l'enzyme manquante. Il s'agit d'une contrainte importante pour les patients et les familles qui doivent se rendre, toutes les deux semaines, une demi-journée à l'hôpital. Cependant, dans certains cas, la perfusion peut être faite à domicile ce qui peut améliorer la qualité de vie des patients.

● **Quelles sont les autres modalités de traitement de cette maladie ?**

Les autres traitements de la maladie de Gaucher visent à prendre en charge les différentes manifestations de la maladie.

Splénectomie

Les anémies et les thrombopénies sévères étaient auparavant traitées par le retrait chirurgical de la rate (splénectomie). Cependant, cette intervention semble faire progresser la

maladie en entraînant un envahissement plus important du foie et des os par les cellules de Gaucher. Elle n'est donc plus proposée depuis la disponibilité du TES.

Transfusion

La transfusion consiste à injecter du sang ou des globules rouges prélevés sur un donneur pour maintenir un niveau acceptable de globules rouges dans le sang. Dans les rares cas où l'anémie devient sévère, des transfusions régulières peuvent devenir nécessaires.

L'érythropoïétine (EPO) a également été proposée dans le traitement de l'anémie. Cette hormone entraîne une augmentation du nombre de globules rouges fabriqués dans la moelle osseuse.

Traitement des complications osseuses

Des médicaments anti-douleur (antalgiques) peuvent aider à soulager les crises douloureuses ou les douleurs chroniques liées aux atteintes osseuses (hanches, genoux, épaules).

Lorsqu'une crise douloureuse commence, les parents peuvent d'abord donner à domicile les antalgiques recommandés par le médecin. Il peut s'agir par exemple de paracétamol (environ 4 prises par jour au début). Après ces premières mesures, il peut être nécessaire de se rendre à l'hôpital pour une prise en charge plus adaptée. Les médecins administreront alors des anti-douleurs plus forts comme le dextropropoxyphène. Parfois, les douleurs sont trop importantes et seuls la morphine ou les médicaments dérivés de la morphine parviennent à soulager le malade.

Dans certains cas, la mise en place de prothèses peut être nécessaire. Elle permet de faire disparaître les douleurs osseuses et de rétablir la marche. Il s'agit le plus souvent d'une prothèse de hanche (arthroplastie de la hanche, *figure 7*).



Figure 7
Prothèse totale de hanche gauche sur une ostéonécrose de la tête du fémur.
Source N. Belmatoug - Centre de Référence Maladies Lysosomales, Hôpital Beaujon

Une consolidation des os par des plaques et des vis (ostéosynthèse) peut être réalisée en cas de fractures sur les os fragilisés par la maladie (*figure 8*).

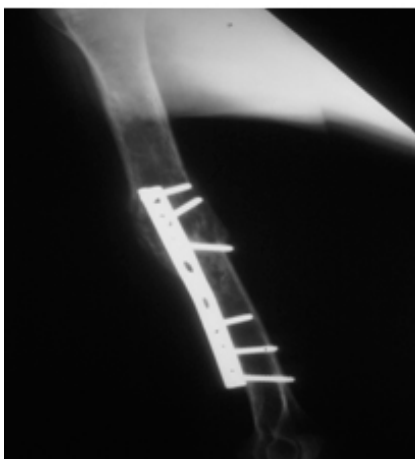


Figure 8
Fracture pathologique de l'humérus consolidée par une vis et des plaques
Abdomen (ventre) d'un adulte ayant une hépatosplénomégalie
Source : N. Belmatoug - Centre de Référence Maladies Lysosomales, Hôpital Beaujon

Enfin, pour les personnes atteintes d'une fragilité des os sévère, des médicaments appelés bisphosphonates peuvent être prescrits. Ils se prennent généralement sous forme de comprimé. Cependant, il n'existe aucune étude actuellement prouvant leur efficacité sur la fragilité osseuse dans la maladie de Gaucher.

Grefe de moelle osseuse

La greffe de moelle osseuse est réservée à un très petit nombre de personnes présentant une forme très sévère de la maladie ou ayant un risque de mourir jeune car il s'agit d'une intervention lourde, comportant des risques et des complications mettant parfois la vie en danger. Elle consiste à remplacer la moelle malade par une moelle saine (prélevée sur un membre compatible de la famille). Elle a été effectuée dans quelques cas sévères, principalement chez des malades atteints de la maladie de Gaucher de type 3. Elle corrige le défaut enzymatique dans les globules blancs, diminue la splénomégalie et l'hépatomégalie et améliore l'état général.

Traitement de la spasticité

Chez les enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 2 ou 3, certains médicaments peuvent être prescrits pour diminuer la spasticité qui se manifeste par des contractions musculaires involontaires (tels que le baclofène ou toxine botulique).

En cas de problèmes orthopédiques, la natation ou la pratique d'exercices en piscine ou en milieu aquatique est recommandée. Des exercices de kinésithérapie peuvent être utiles dans certains cas.

● **Un soutien psychologique est-il souhaitable ?**

La vie des personnes est très différente selon le type de maladie de Gaucher.

Il y a plusieurs moments où l'on peut ressentir le besoin d'un soutien psychologique. Lorsque la maladie se déclare pendant l'enfance, pour les parents et les grands-parents, l'annonce du diagnostic, avec la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie, puis l'accompagnement de son enfant malade, sont des situations où une aide psychologique peut s'avérer utile. Les frères et sœurs peuvent eux aussi ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie, et une aide extérieure peut permettre d'améliorer la communication au sein du couple et de la famille.

Dans les formes les plus sévères (type 2 et type 3), la disparition de l'enfant est une épreuve terrible pour les parents. L'accompagnement du psychologue peut être particulièrement bénéfique.

Pour les enfants ou les adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, la durée de la maladie, la nécessité éventuelle d'observer un traitement pendant des années, la limitation possible des activités physiques peut être difficile à accepter. Les périodes de refus ou d'opposition, comme à l'adolescence, sont spécialement sensibles. Les adultes chez lesquels la maladie se déclare peuvent refuser de croire qu'elles sont malades et qu'elles doivent se faire suivre médicalement. Il est normal de passer par une période de déni, mais si celle-ci dure, elle peut compromettre la santé de la personne. Finalement, le fait que la maladie puisse évoluer de façon très variable provoque un sentiment d'incertitude et il peut parfois être difficile de faire des projets d'avenir.

A tous ces moments, la famille ne doit pas hésiter à se faire soutenir par un psychologue.

● Comment se faire suivre ?

Le suivi de la maladie de Gaucher dépend des manifestations et de leur sévérité. Il doit être adapté à chaque patient et coordonné par un médecin de l'hôpital en lien avec les centres de référence des maladies lysosomales ou maladies métaboliques. Les consultations spécialisées font intervenir plusieurs spécialistes : pédiatre, interniste, hématologue, rhumatologue, neurologue, et gastro-entérologue. Le rythme des consultations est adapté en fonction de l'évolution attendue de la maladie, elle est réajustée si nécessaire. En l'absence de traitement et sans aggravation des manifestations, une personne sera suivie tous les 6 mois environ. Pour une personne traitée, le rythme des consultations sera d'abord de 3 mois puis de 6 mois environ. Pour les personnes atteintes du type 3 de la maladie, des consultations spécifiques supplémentaires seront également programmées (examen neurologique, examen des yeux...). En plus des consultations, des examens sont régulièrement nécessaires. Il s'agit d'examens sanguins (voir le chapitre « *En quoi consistent les examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir?* ») qui vont permettre d'évaluer le fonctionnement des organes qui peuvent être touchés par la maladie.

Les coordonnées des centres de référence des maladies lysosomales ou des maladies métaboliques sont disponibles sur le site d'Orphanet (www.orphanet.fr).

Certains signes doivent impérativement conduire à une consultation médicale, voire à une consultation en urgence à l'hôpital. Ces signes, que les parents doivent apprendre à reconnaître, sont :

- une augmentation du volume du ventre que le médecin diagnostiquera comme une grosse rate ;
- des douleurs osseuses qui ne cèdent pas aux médicaments donnés à domicile ou des douleurs vives à l'abdomen ;
- une pâleur importante ; des saignements de nez (épistaxis) ou des bleus (hématomes) fréquents ;
- des difficultés à respirer ;
- une crise d'épilepsie ne cédant pas au traitement.

● Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

En cas d'urgence, il est impératif d'informer l'équipe soignante du diagnostic et de signaler les traitements médicamenteux en cours.

● Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, on ne peut malheureusement pas prévenir cette maladie.

Vivre avec

● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Maladie de Gaucher de type 1

Les personnes atteintes de la maladie de Gaucher de type 1 mènent le plus souvent une vie très proche de la « normale ». Les enfants peuvent aller à l'école et les adultes avoir une

activité professionnelle. Cela étant, plusieurs manifestations de la maladie ont des conséquences sur la vie quotidienne, et parmi elles, la fatigue.

Chez les enfants, elle peut se traduire par un manque d'énergie pour jouer avec les autres ou un manque d'endurance. Certains enfants peuvent avoir du mal à se concentrer à l'école ou pour faire leurs devoirs. Pour les adultes, il peut être difficile d'allier vie familiale, vie sociale, et rythme professionnel intense. Néanmoins, en aménageant des temps de repos et en menant autant que possible une vie régulière, la plupart des personnes peuvent avoir des activités quotidiennes normales.

La douleur (chronique ou aiguë) est une autre des manifestations de la maladie qui peut être invalidante. Certains malades peuvent vivre dans la crainte de la survenue de crises osseuses douloureuses.

En raison de la splénomégalie, du risque de fractures pathologiques et d'une tendance aux « bleus » et aux saignements, il vaut mieux éviter certaines activités sportives comme les sports de combat (boxe, karaté, etc) avant d'obtenir une amélioration par le traitement spécifique. Dans tous les cas, il faut consulter son médecin avant d'entamer une pratique sportive.

Pour les adolescents, le retard de la puberté, même s'il se rattrape par la suite, peut être difficile à vivre.

Enfin, pour les personnes souffrant d'atteintes osseuses sévères, celles-ci peuvent constituer un obstacle à la mobilité et à l'autonomie, et nécessiter des aménagements de la vie quotidienne (mode de transport, domicile, aide à la marche...).

Scolarité

Pour certains enfants ou adolescents, la scolarité peut être perturbée. A la demande des parents, le chef d'établissement peut mettre en place un Projet d'accueil individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Il permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans de bonnes conditions. Compte-tenu des besoins de l'enfant, certains aménagements sont nécessaires : activités sportives adaptées, rythme de l'enfant respecté...)

Pour les enfants reconnus « handicapés » par la Commission des Droits et de l'Autonomie (CDA) qui relève de la Maison Départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), les parents peuvent faire une demande de Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'enfant (rendre les locaux accessibles, demander un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire...) sont alors définis par la MDPH.

Dans certains cas, les absences fréquentes ou prolongées peuvent gêner l'intégration et le bien-être de l'enfant à l'école, d'où l'importance de bien informer les professeurs et les autres élèves sur la maladie. Si une période d'hospitalisation s'avère nécessaire, il est possible d'organiser un suivi scolaire à domicile (service assistance pédagogique à domicile ou SAPAD) ou à l'hôpital.

Grossesse

Lorsqu'un couple désire avoir un d'enfant, la question du risque de transmission de la maladie est inévitablement évoquée. Il est généralement proposé au conjoint de faire un examen sanguin s'il y a consanguinité ou si le conjoint est d'origine juive ashkénaze et, dans les autres cas, selon le désir du couple. Le test détermine si le conjoint est lui aussi porteur de la ou des anomalie(s) génétique(s). Les consultations de génétique clinique sont

spécialisées dans toutes ces questions.

Par ailleurs, il est recommandé de discuter avec son médecin de tout désir d'enfant car le traitement éventuel aura besoin d'être adapté et un contrôle médical régulier sera proposé à la femme enceinte. Le traitement enzymatique pendant la grossesse est discuté au cas par cas.

Maladie de Gaucher de type 2

Lorsque les premiers symptômes se déclarent, la vie des bébés atteints de la maladie de Gaucher de type 2 est d'abord perturbée par les examens médicaux, le temps que le diagnostic soit posé.

Plus tard, les difficultés respiratoires et surtout les spasmes laryngés retentissent sur le sommeil des enfants et donc aussi sur celui de leurs parents.

Malgré leurs problèmes de santé, les enfants sont souvent souriants et apprécient beaucoup d'être entourés par leur famille, leurs frères et sœurs ou d'autres enfants.

Maladie de Gaucher de type 3

Outre la fatigue et les douleurs éventuelles, les activités des enfants et des jeunes atteints de la maladie de Gaucher de type 3 peuvent aussi être gênées par leurs difficultés de vision. Il est alors plus difficile pour eux de lire, écrire, jouer et même de se déplacer dans les environnements très animés (cour d'école, centres commerciaux, gares...).

Si les enfants présentent des troubles de la parole, de l'équilibre et de la coordination des mouvements, ils doivent faire des efforts supplémentaires pour contrôler leurs gestes ou leur parole, ce qui les fatigue beaucoup.

Pour ceux qui sont en âge d'être scolarisés, les projets d'accueil individualisé (PAI) ou projet personnel de scolarisation (PPS) peuvent permettre de s'adapter à leurs besoins.

Selon la sévérité de leurs atteintes, et notamment de l'atteinte neurologique, la vie des enfants et des jeunes est plus ou moins bouleversée.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

La recherche d'un traitement pour les atteintes neurologiques (maladie de Gaucher de type 2 et 3) nécessite de trouver des médicaments capables de passer jusqu'au cerveau.

Les recherches se poursuivent au niveau de la thérapie génique. Cette technique consiste à transférer des copies des gènes normaux dans des cellules de personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Ces gènes normaux permettraient à l'organisme de produire l'enzyme déficiente.

Une étude vise à évaluer les effets éventuels du miglustat pris par la bouche dans les formes neurologiques. D'autres recherchent étudient son rôle éventuel, soit pour remplacer les perfusions d'imiglucérase chez des malades dont l'état est stable, soit en association avec l'imiglucérase dans les formes répondant mal au traitement.

Enfin, l'association éventuelle entre les mutations du gène *GBA* et la survenue d'une maladie de Parkinson fait l'objet d'études. Ce gène pourrait être un des facteurs de prédisposition pour la maladie de Parkinson parmi d'autres. De même, les liens potentiels entre maladie de Gaucher et développement d'un myélome multiple font également l'objet de recherches.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées à cette maladie. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** (www.orphanet.fr).

● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, les personnes, enfants ou adultes, atteintes de maladie de Gaucher peuvent bénéficier, si nécessaire, d'une prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux.

En pratique, c'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100%, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations - aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule, ... - demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, suivant leur état de santé, une prestation de compensation du handicap (PCH) peut être allouée aux personnes atteintes. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints ou une allocation d'adulte handicapé en faisant une demande auprès de la MDPH. Enfin, une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte station debout pénible et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenues en fonction de l'état de la personne atteinte. L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la CDAPH.

Plusieurs demandes d'allocations peuvent être faites, mais, la plupart du temps, elles ne sont pas compatibles entre elles. Il est donc important de faire une demande adaptée à sa situation.

Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* » (consulter le [document](#)), qui regroupe toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20
numéro azur, prix d'une communication locale

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orphanet.fr

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

AVEC LA COLLABORATION DE :

Docteur Nadia Belmatoug

Centre de référence des maladies lysosomales, Hôpital Beaujon, Clichy

Association Française des Conseillers en Génétique

Association Vaincre les Maladies Lysosomales



VAINCRE LES
MALADIES
LYSOSOMALES

