

**Maladie de Gaucher:
Physiopathologie des atteintes
ostéo-articulaires.**

P. Lafforgue
CHU la Conception,
Marseille

- Cause principale de douleur et handicap
- Lésions irréversibles
- Intérêt de la prévention

- Diminution de la croissance
 - Douleurs
 - Déformations
 - **Ostéonécroses**
 - Crises aiguës / infarctus
 - ONA épiphysaires
 - Ostéolyses
 - Ostéopénie/ostéoporose
 - ostéomyélite
- } • **Fractures**

Déformations

- Flasque d'Erlenmeyer
- 60-80% des cas
- Non spécifique
- Défaut de tubulation des métaphyses

OSTEONECROSES

ONA épiphysaires

≈ 33% des patients

- Têtes fémorales, humérales
- Tableau classique ...



- Douleurs chroniques
- Handicap
- prothèses

Infarctus

Crises: 20-33%

Rx: 25%

- Localisations variées ++
- Fémurs
- Tibias
- Bassin, vertèbres ...



- Crises de pseudo-ostéomyélite

Particularités des ONA Gaucher

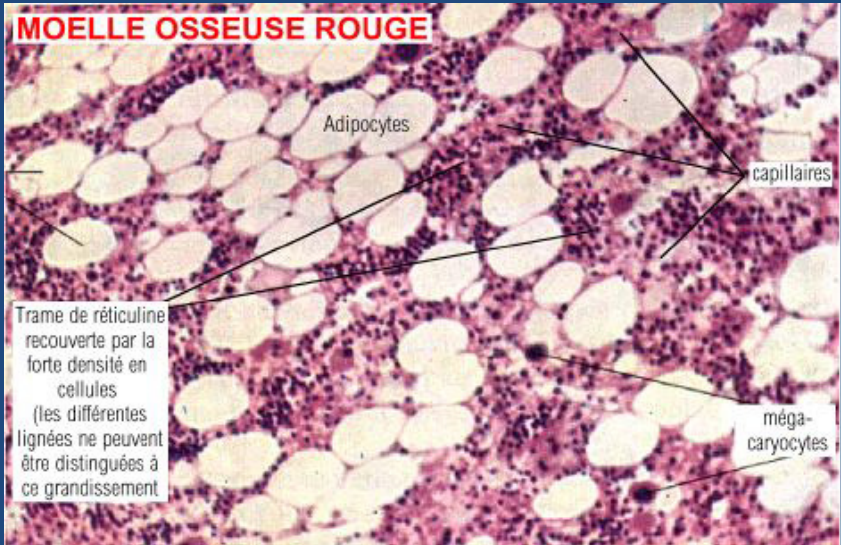
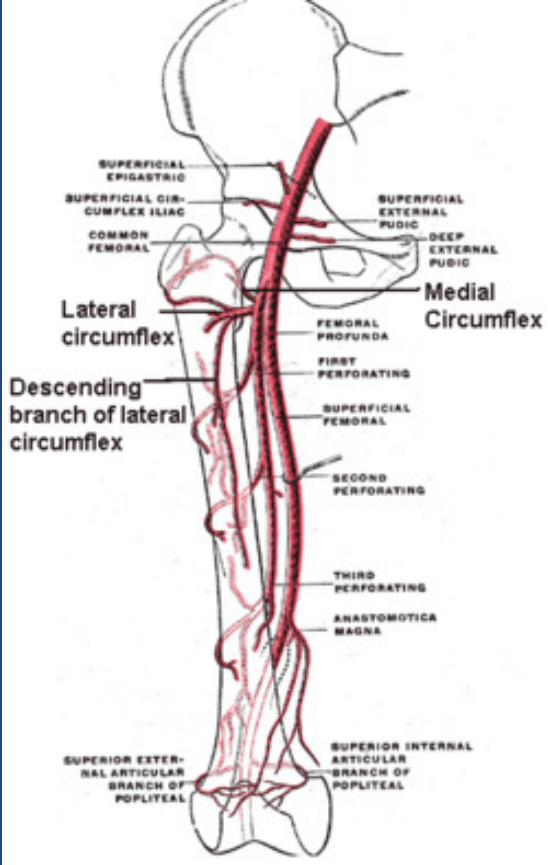
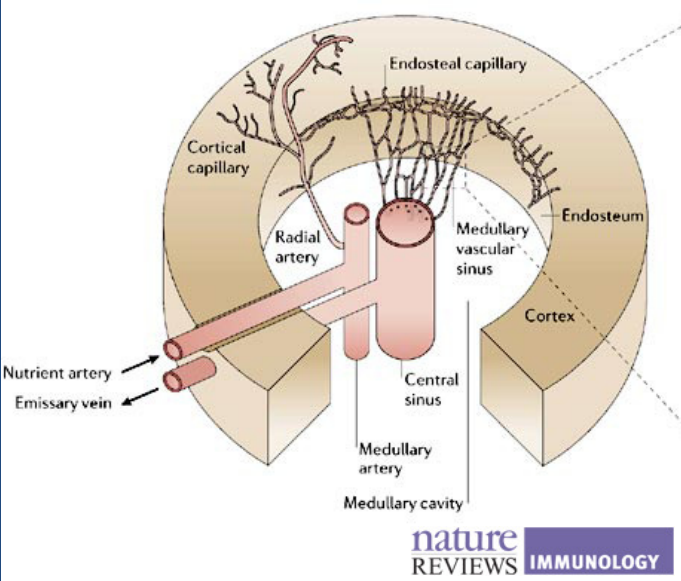
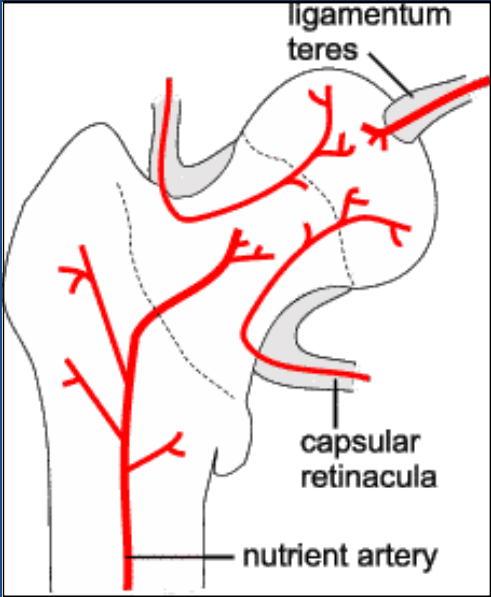
ONA « classiques »

- = primitives, CTC, OH,...
- « froides »: indolores au départ
- En général synchrones
- Sur sites riche en graisse:
- Épiphyses et métaphyses os longs

ONA « sur moelle riche »

- = drépanocytose, Gaucher, hémopathies
- « chaudes »: pseudo-ostéomyélite
- Évolution par crises, n'importe quand
- Sur sites hématopoïétiques:
- N'importe où, étendues

Vascularisation osseuse

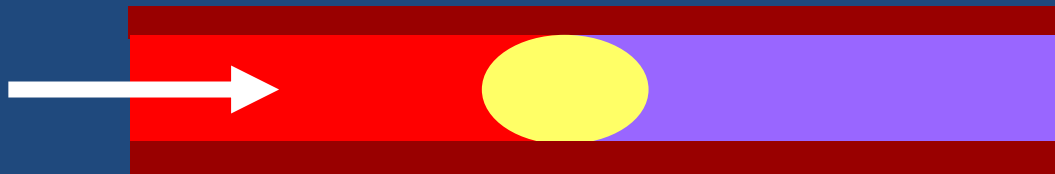


Physiopathologie

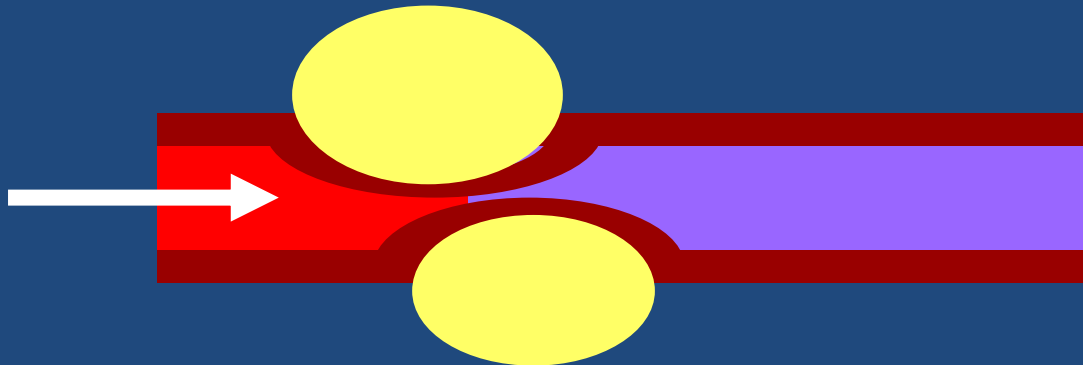
Lésion vasculaire



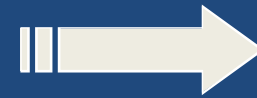
Obstruction vasculaire



Compression extra-vasculaire



ischémie



Nécrose

Lésions vasculaires ?

100 patients

– CCL4/MIP-1 β

– CCL2/MCP-1

– CXCL8/IL-8 +++

– CCL18/PARC

– CCL5/RANTES +++

- ↗ ds Gaucher vs controles
- ↗ ds Gaucher ONA vs sans ONA
- Surtout qd ONA survient sous TES

MAIS !

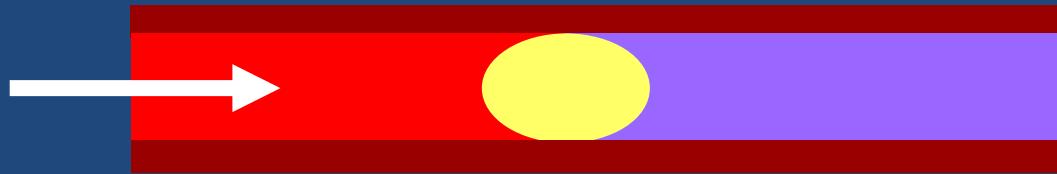
Patients sous trt, dosages éloignés des ONA

Marqueurs évolutivité Gaucher (facteurs prédictifs?)

pas forcément de rôle direct

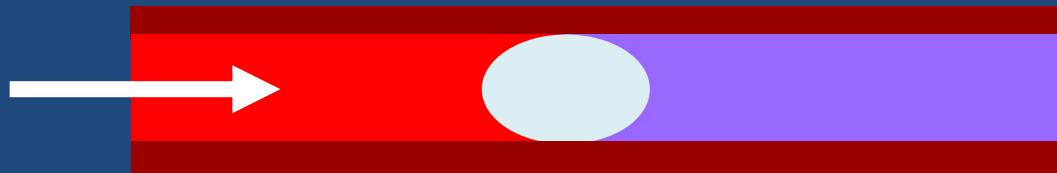
Pavlova, Blood Cells Mol Dis 2010

Obstruction vasculaire



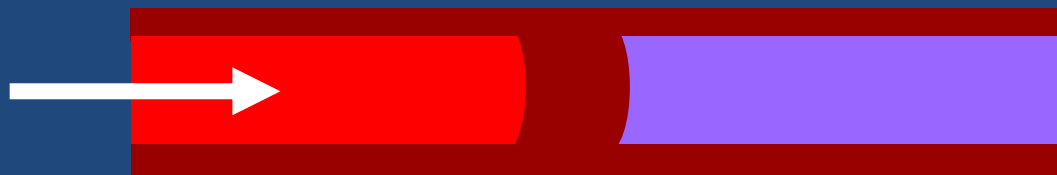
Micro-embols lipidiques:

corticothérapie
dyslipidémie
éthylisme



Bulles de gaz:

ONA dysbariques



thrombose:

drépanocytose
anomalies pro-thrombotiques

ONA primitives

- 25 à 30% des ONTF
- Homme 40-50 ans
- Facteurs pro-coagulants?

Thrombophilie:

Déficit protéine S
Résistance à la protéine C
activée C
Mutation prothrombine
Facteur V Leiden
Ac anti-phospholipides

Anomalies:

- Répandues dans la population
- Diverses +++

↘ thrombolyse:

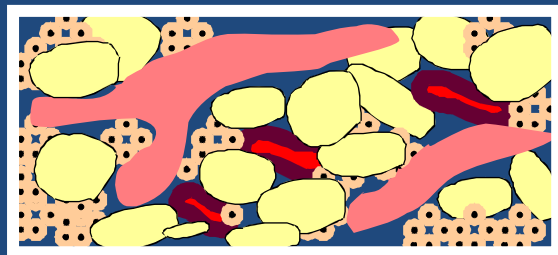
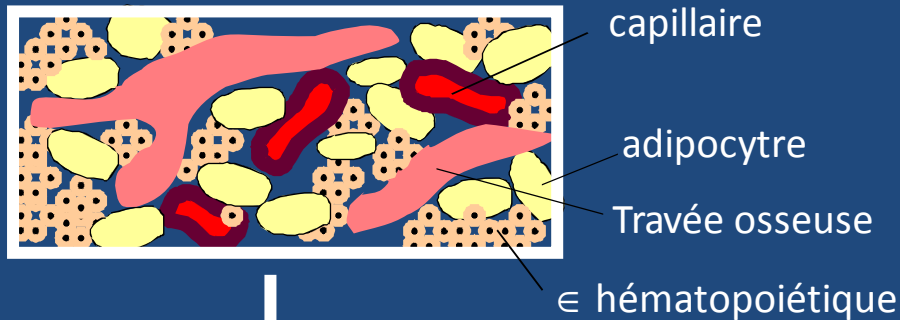
Hyperhomocystéinémie
Mutation gène MTRF
↗ lipoprotéine(a)
↘ tPai
Apo B

Etudes:

- Résultats disparates +++
- Manque de groupe contrôle adéquat

Obstruction extra-vasculaire

↗ Secteur extra-vasculaire ⇒ ↘ secteur vasculaire



Hypertrophie adipocytaire

corticoïdes
alcool
dyslipidémie

Hypertrophie médullaire

m. de Gaucher
drépanocytose

Bulles gazeuses médullaires

ONA dysbariques

Hémorragies intra-médullaires?

m. de Gaucher

« œdème » médullaire ?

ischémie: cercle vicieux

Autres mécanismes

- Apoptose
 - Ostéocytes
 - Cellules souches médullaires
- Association de plusieurs facteurs +++

ONA et maladie de Gaucher

PHYSIOPATHOLOGIE:

- Compression extra-vasculaire par ϵ Gaucher?
- Hémorragie intra-médullaire?
- Facteurs pro-coagulants? Cytokines?
- Role protecteur thrombopénie?

Facteurs favorisants:

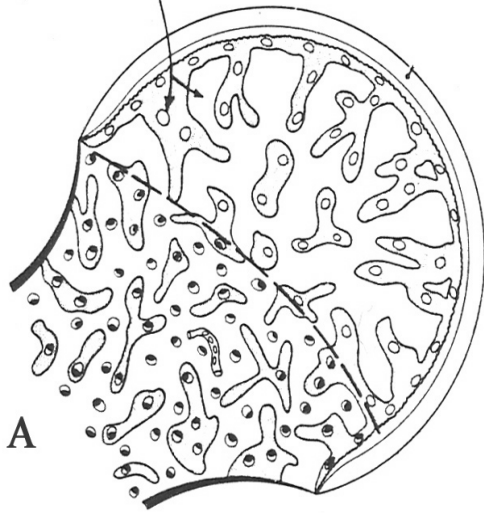
- sévérité de l'envahissement médullaire
- splénomégalie ++
Sexe masculin
- ↘ ↘ sous trt enzymatique

Rodrigue, Clin Orthop 2009; Mistry, BJH 2009

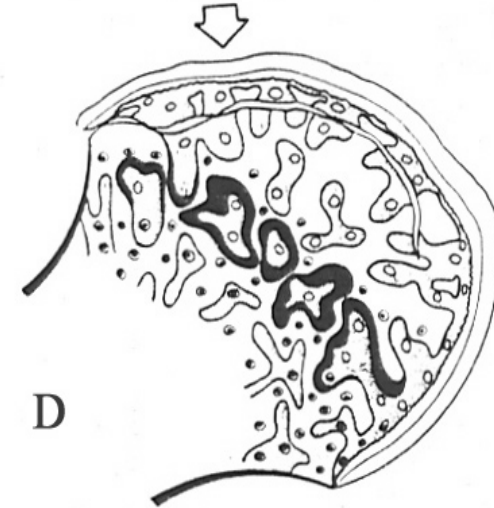
EN FAIT, LARGEMENT INCONNUS

Évolution naturelle des ONA épiphysaires

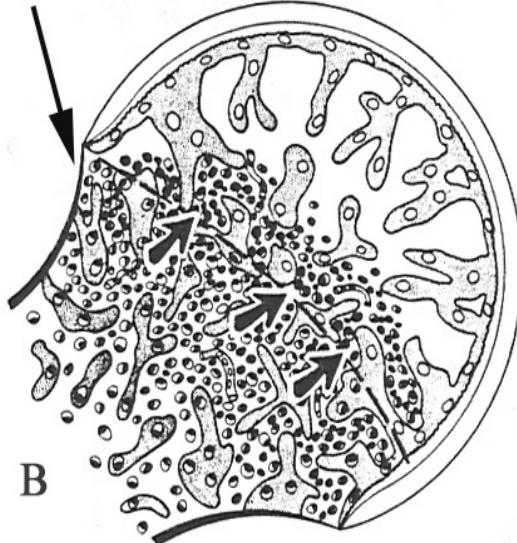
mort cellulaire
(ostéocytes, moelle osseuse, adipocytes)



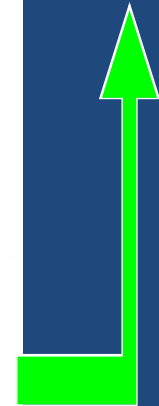
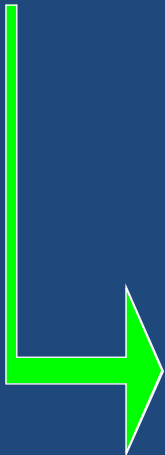
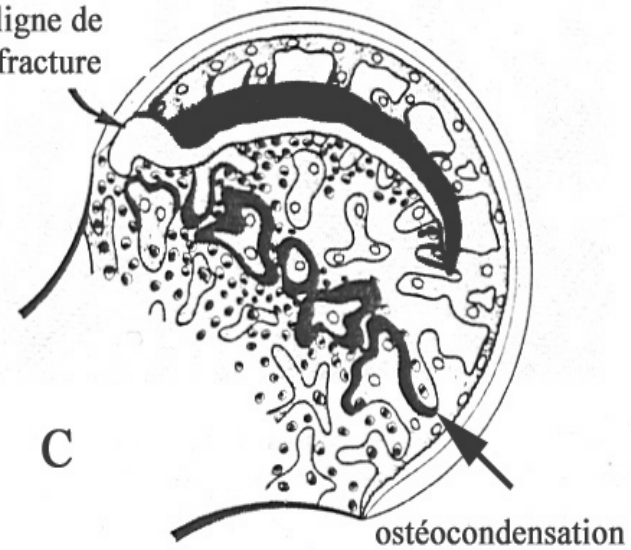
collapsus



formation d'un tissu
conjonctivo-vasculaire à l'interface



ligne de
fracture



Évolution naturelle

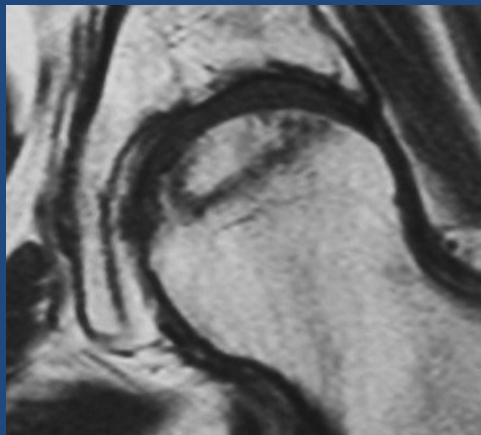
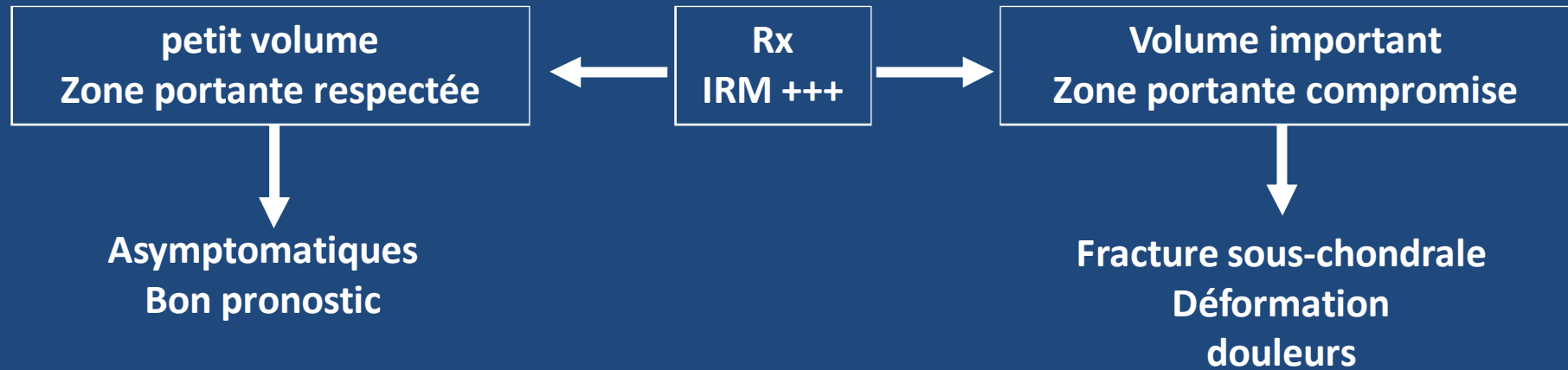
1) Les ONA sont définitives

2) Leur volume est immuable

3) Le tournant évolutif est la fracture sous-chondrale

Évolution naturelle

4) Le pronostic dépend de la capacité de résistance mécanique



location \ extent		location		
		a (11)	b (31)	c (24)
	A (20)			
	B (30)			
	C (16)			

66 ONTF st 0, 1, 2
 55/66 au départ
 asymptomatiques
 global: 32 % collapse

Facteurs de risque

- Traumatismes
- Corticothérapie
- Greffes
- LES
- Dyslipidémies
- ethylisme
- ONA dysbariques
- VIH
- Drépanocytose
- M de Gaucher
- Cytostéatonecrose
- Primitives

Lésions ostéolytiques

- Peu ou pas symptomatiques
- Risque de fracture

Ostéopénie

- DMO diminuée dans la maladie de Gaucher
Z-score \approx - 1 DS
- Cependant, rarement très basse:
Adultes: T-score $<$ -2.5: Javier : 10/57 (18%)

Ostéopénie

- ↗ de la résorption
- Formation N ou ↘

Fiore, JBMR 2000; Ciana, J Inherit Metab Dis 2005

Rôle

- des cytokines: IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α ?
- De l'expansion médullaire ?
- Des FdR classiques ?

Michelakakis, Biochim Biophys Acta 1996; Allen, QJM 1997; Hollack, Blood Cells Mol Dis 1997

FRACTURES PERIPHERIQUES

- 14-20%
- Sur lésions focales (fractures pathologiques)

FRACTURES VERTEBRALES

- 8-21% des patients
- Souvent uniques
- Souvent sévères
- Localisations +/- atypiques

- Relation avec la DMO: non évidente
- Non associées à ATCD splénectomie
- Associées à sévérité osseuse + importante

Katz, Spine 1993; Stirnemann, Rev Med Int 2006; Javier, Osteoporosis Int 2010

Physiologie imprécise, mais une certitude: rôle de l'infiltration médullaire!

- Amélioration +++ sous traitement substitutif ou miglustat:
 - Des douleurs osseuses
 - Du nombre de crises
 - De la DMO
- Peu ou pas de nouvelle ONA
 - Registre ICCG: suivi de 2700 Gauchers sans ONA connue
 - TSE initié < 2 ans après Dc: incidence = 8,1/1000 pts.années
 - TSE initié > 2 ans après Dc: incidence = 16,6/1000 pts.années
 - Splénectomie x2 le risque

Charrow, Clin Genet 2007

Sims, Clin Genet 2008

Mistry, Br J Haematol 2009

- Mais complications possibles, voire non diminuées sous trt

Stirnemann, Arthritis Res Ther 2010

- Sims et al, Clin Genet 2008
 - Essai ouvert prospectif
 - 33 patients (M=43 ans) naïfs traités par imiglucerase
-
- Dirs osseuses: Fig1
 - DMO: Fig 2
 - Marqueurs: Fig3

Enfant

- Registre ICGG
- 884 enfants traités par TSE avec 8 ans de recul
- Taille: Z-score -1,4 → normalisée
- 90 patients avec crises avant trt: → 0 crises après 2 ans de trt
- 440 patients sans crises avant → 2,5% avec crises pdt le suivi
- DSMO: Z-score -0,35 → 0,29

Anderson et al. Pediatrics 2008