



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 01

LA MALADIE DE GAUCHER ETUDE DE TROIS CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Sarah OUAZAR
Née le 07 Janvier 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Maladie de Gaucher; Maladies lysosomales; Traitement enzymatique substitutif; Conseil génétique

Membres du Jury :

Madame Zoubida TAZI MEZALEK

Professeur de Médecine Interne

Madame Wafa AMMOURI

Professeur Agrégé de Médecine Interne

Monsieur Hicham HARMOUCHE

Professeur de Médecine Interne

Madame Mouna Fatima Zahra MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne

Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC + Directeur du Médicament*

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Chirurgie Générale

Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique



Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie



Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Ophthalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V
Rabat*

Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique



NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama
Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My
Youssef*

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al
Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgi

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

e
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

NOVEMBRE 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr. ZOHAIR ABDELLAH *

Pr. BALKHI

Hicham*

Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp.
d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique



Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN
Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies
Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI
Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI
Fatima

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir.*
Hôp.Av.Marrakech

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale
Anesthésie reanimation

Psychiatrie



Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo-phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique



Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezhâ *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

DECEMBRE 2010

Pr. ZNATI
Kaoutar

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et
Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie



Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed
Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. EL FATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies
métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-
Cytogénétique



Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

ORL



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L



JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





Dédicaces

A Ma très chère mère

Toutes les dédicaces du monde ne sauraient rendre justice à toute la gratitude et l'amour que je te porte. Tu es pour toujours la lumière qui guide mon chemin. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes ces années d'études, tu as toujours été présente à mes côtés. Ce sont tes sacrifices qui ont pavé la voie de ma réussite. Je prie que Dieu tout puissant t'accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur. Merci pour ton dévouement, ta force et ta foi. Je te suis éternellement reconnaissante.

A Mon très cher père

Tu es mon exemple à suivre par ta force, ton dévouement et ton engagement envers notre famille. Merci d'avoir toujours été là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu es un homme d'exception. Malgré les difficultés de la vie, tu nous as inculqué, à ma sœur et moi, les notions de travail, de rigueur et d'honnêteté. Je prie Dieu qu'il te garde à nos côtés et t'accorde santé et prospérité. J'espère pouvoir te rendre fier et être à la hauteur de tes attentes.

A ma très chère sœur Mariam

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Tu as toujours été là pour moi quand il fallait. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

A ma chère grand-mère

Tu es un réel modèle de patience et de sagesse pour nous tous. Merci pour tes encouragements et tes prières.

Puisse Dieu te garder en bonne santé et te prêter longue vie.

A Mes oncles, tantes, cousins et cousines

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime. Que dieu vous protège.

A toute la famille Ouazar

A toute la famille Arji

Au Pr. Abdelhamid Mohattane et au Dr. Rachid Mohattane

J'ai trouvé en vous un mentor, une personne qui a su me guider dans l'acquisition de mes compétences, dans les décisions à prendre, dans l'éthique professionnelle, dans la façon d'être humain. Merci pour votre bienveillance et votre humanité.

A mes très chers amis et compagnons de parcours

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

***A tous ceux qui me sont chers
et que j'ai involontairement omis de citer.***

***A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.***



Remerciements

***A notre maître et Président de thèse :
Madame TAZI MEZALEK Zoubida,
Professeur de médecine interne à la faculté de médecine
et de pharmacie de RABAT***

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre culture, votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Veillez, chère maître, trouver dans ce modeste travail le témoignage de notre haute considération, notre profonde reconnaissance et notre sincère respect.



***A notre maître et rapporteur de thèse,
Madame AMMOURI Wafa,
Professeur agrégée de médecine interne à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat***

Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail et j'espère être à la hauteur.

J'ai toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux et une disponibilité à tous les instants.

Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, je suis très reconnaissante des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. J'ai eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignante qui ont toujours suscité mon admiration.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon fidèle attachement, de ma profonde gratitude et ma haute estime.



***A notre maître et juge de thèse,
Monsieur HARMOUCHE Hicham,
Professeur de médecine interne à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat***

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle
vous avez accepté de siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de
vous témoigner respect et considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



***A notre maître et juge de thèse,
Madame MAAMAR Mouna Fatima-Zahra,
Professeur de médecine interné à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat***

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance.

Veillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et mon profond respect.



***A notre maître et juge de thèse,
Monsieur SEKKACH Youssef,
Professeur de médecine interne à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat***

Vous avez accepté avec grande amabilité d'apporter un regard critique et de siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous avons été touchés par la cordialité de votre accueil.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence sont pour nous un exemple à suivre.

Veillez trouver ici le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.



***Au Professeur Bernoussi Zakia,
Professeur d'anatomie pathologique à la faculté de
médecine et de pharmacie de Rabat***

*C'est avec beaucoup de gentillesse et de simplicité que vous avez
accepté de m'aider.*

*Que ce travail, si modeste qu'il soit, puisse être le message de mes
sentiments les plus respectueux et ma sincère reconnaissance.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
CBE	: Conduritol B-Epoxide
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CDx	: Cluster de Différenciation
CRP	: Protéine C Réactive
DBS	: Dried Blood Spots
ECBU	: Examen Cytobactériologique des Urines
EEG	: Électroencéphalogramme
ES	: Enzymothérapie Substitutive
EVA	: Échelle Visuelle Analogique
GCase	: Glucocérébrosidase
Gcer	: Glucosylcéramide
GGT	: Gamma-Glutamyl Transférase
Hb	: Hémoglobine
ICUS	: Idiopathic Cytopenia of Unknown Significance
IL-x	: Interleukine x
IMC	: Indice de Masse Corporelle
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LIMP-2	: Lysosomal Integral Membrane Protein 2
M-CSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
M6P	: Mannose-6-Phosphate

MG	: Maladie de Gaucher
MIP	: Macrophage Inflammatory Protein
MP	: Maladie de Parkinson
PAS	: Periodic Acid Schiff
PCR	: Polymérase Chain Reaction
RE	: Réticulum Endoplasmique
RFMG	: Registre Français de la Maladie de Gaucher
S1P	: Sphingosine-1-Phosphate
SMD	: Syndromes Myélodysplasiques
STIR	: Short T1 Inversion Recovery
TCA	: Temps de Céphaline Activée
TdT	: Terminal deoxynucleotidyl Transferase
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TP	: Taux de Prothrombine
VGM	: Volume Globulaire Moyen
VS	: Vitesse de Sédimentation



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Radiographie standard des fémurs de face objectivant une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer. 13
- Figure 2** : Radiographie standard des genoux de face objectivant une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer. 14
- Figure 3** : Scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation épiphysométaphysaire des extrémités inférieures des fémurs et supérieures des tibias avec un aspect légèrement élargi, une hyperfixation des genoux plus intense au niveau des deux condyles fémoraux internes et un renforcement de la fixation des structures ostéo-articulaires des épaules, coudes, poignets et hanches. 16
- Figure 4** : Biopsie ostéo-médullaire objectivant des espaces ostéo-médullaires infiltrés par des nappes d'histiocytes au cytoplasme lamellaire et aux noyaux refoulés en périphérie (cellules de Gaucher). 17
- Figure 5** : Radiographie des genoux de face objectivant une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer. 27
- Figure 6** : Radiographie du bassin de face objectivant une ostéonécrose de la tête fémorale gauche. 28
- Figure 7** : IRM abdominale en coupe coronale objectivant une hépatomégalie sans anomalie de signal et une splénomégalie estimée à 18 cm avec des nodules en hypo signal T1 et T2. 29
- Figure 8** : IRM du bassin en coupe coronale objectivant une nécrose aseptique de la tête fémorale gauche. 30
- Figure 9** : IRM des fémurs en coupe coronale objectivant une infiltration diffuse diaphysométaphysaire de la moelle de manière bilatérale et symétrique ainsi qu'un remaniement diaphysaire sous forme de mottes. 31

Figure 10 : IRM des tibias en coupe coronale objectivant une infiltration diffuse diaphyso-métaphysaire de la moelle de manière bilatérale et symétrique ainsi qu'un remaniement diaphysaire sous forme de mottes.....	32
Figure 11 : IRM du rachis en coupe sagittale objectivant un aspect infiltré de la moelle de manière diffuse.	33
Figure 12 : Réaction catalysée par la glucosylcéramidase.	46
Figure 13 : Transmission génétique de la maladie de Gaucher	47
Figure 14 : Cellule de Gaucher en microscopie optique.	49
Figure 15 : Physiopathologie classique de la Maladie de Gaucher.....	50
Figure 16 : Un impact plus large et plus complexe du déficit en glucocérébrosidase.	54
Figure 17 : Physiopathologie de l'atteinte osseuse	58
Figure 18 : Continuum clinique entre les phénotypes de la maladie de Gaucher en fonction des manifestations neurologiques	62
Figure 19 : Présentation d'un kit de dépistage de la maladie de Gaucher par Dried Blood Spots (DBS).....	73
Figure 20 : Scanner thoracique en coupe transversale montrant des opacités diffuses en verre dépoli.	84
Figure 21 : IRM corps entier d'un patient atteint de la maladie de Gaucher montrant une baisse de signal homogène au niveau de l'humérus, la colonne vertébrale, le pelvis, les membres inférieurs et l'arrière pied.	85
Figure 22 : Images de tomographie de cohérence optique (OCT) de l'oeil droit et gauche montrant des anomalies du segment postérieur.....	88
Figure 23 : Frottis sanguin et biopsie ostéo-médullaire montrant une infiltration par des blastes et des cellules de Gaucher dans le cadre d'une leucémie lymphoblastique aigue chez un patient atteint de la maladie de Gaucher.....	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales caractéristiques des trois observations colligées durant notre étude.....	35
Tableau 2 : Principales mutations dans la maladie de Gaucher de type 1 et corrélations génotype-phénotype.....	40
Tableau 3 : Proportions des individus porteurs de variants pathogènes du gène GBA et corrélations avec la sévérité du phénotype.....	75
Tableau 4 : Résumé des signes majeurs devant faire évoquer une maladie de Gaucher.....	97
Tableau 5 : Suivi des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, sans indication de traitement	118



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
Observation 1	7
Observation 2	19
Observation 3	23
DISCUSSION	36
I. DEFINITION	37
II. HISTORIQUE.....	37
II.1 Contexte historique	37
II.2 Découverte de Dr Brady.....	38
II.3 Avancées en biochimie structurale	38
II.4 Avancées en biologie moléculaire.....	39
II.5 Développement de l'enzymothérapie	41
II.6 Maladie de Gaucher avec atteinte neurologique	42
III. ÉPIDEMIOLOGIE	43
IV. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	45
IV.1 L'enzyme	45
IV.2 L'atteinte des différents organes	48
IV.2.1 Accumulation de glucosylcéramide	51

IV.2.2	Sous-population des cellules de Gaucher.....	51
IV. 2.3	Autres conséquences métaboliques.....	52
IV.2.4	Étapes de la synthèse de la glucocérébrosidase impliquées dans le déficit enzymatique	53
IV. 2.5	D'autres cellules sont également altérées.....	55
IV.2.6	Relation entre gène GBA1 et syndrome parkinsonien.....	55
IV.2.7	Métabolisme du fer altéré	56
IV.2.8	Physiopathologie de l'atteinte osseuse.....	56
IV.2.9	Rôle du complément.....	59
IV.2.10	Physiopathologie de l'asthénie chronique	60
V.	DIAGNOSTIC POSITIF ET EVALUATION INITIALE	61
V.1	Présentations cliniques.....	61
V.1.1	Le type 1 chronique non neurologique.....	61
V.1.1.1	Organomégalie :.....	63
V.1.1.2	Syndrome hémorragique:	63
V.1.1.3	Atteintes osseuses :.....	63
V.1.1.4	Asthénie:	66
V.1.1.5	D'autres manifestations sont rares :.....	66
V.1.1.6	Formes asymptomatiques	68
V.1.2	Le type 2 aigu neurologique	68
V.1.3	Le type 3 subaigu neurologique ou forme juvénile	69

V.1.4 La forme fœtale	70
V.2 Examens complémentaires.....	71
V.2.1 Biologie.....	71
V.2.1.1 Mesure de l'activité de la Gcase.....	71
V.2.1.2 Recherche des mutations du gène GBA.....	72
V.2.1.3 Hémogramme et numération plaquettaire	74
V.2.1.4 Bilan d'hémostase : TQ et TCA	76
V.2.1.5 Protéines totales, électrophorèse des protéines sériques et immunofixation	76
V.2.1.6 Bilan hépatique	77
V.2.1.7 Bilan rénal.....	77
V.2.1.8 Bilan phosphocalcique	77
V.2.1.9 Bilan lipidique.....	77
V.2.1.10 Biomarqueurs de la MG	77
V.2.1.11 Génotypage du cytochrome CYP2D6 :.....	79
V.2.1.12 Autres :.....	80
V.2.2 Imagerie	80
V.2.2.1 L'échographie abdominale :	80
V.2.2.2 IRM hépatosplénique :	81
V.2.2.3 IRM osseuse (rachis, bassin, fémurs, tibias et de toute autre localisation symptomatique)	81

V.2.2.4 Ostéodensitométrie (rachis lombaire et col fémoral).....	82
V.2.2.5 Radiographies osseuses :	82
V.2.2.6 Radiographie thoracique et scanner thoracique.....	83
V.2.2.7 Électrocardiogramme et écho doppler cardiaque	83
V.2.2.8 Autres examens (selon le contexte clinique ou le phénotype)	83
V.2.3 En cas de maladie de Gaucher de type 2 et 3	86
V.3 Évolution et complications.....	89
V.3.1 Syndrome hémorragique.....	89
V.3.2 Complications osseuses	89
V.3.3 Dysglobulinémies	89
V.3.4 Manifestations neurologiques	89
V.3.5 Hémopathies malignes et cancers :	90
V.3.6 Complications spécifiques de la splénectomie :	93
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	95
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	98
VII.1 Traitement spécifique	98
VII.1.1 Indications du traitement chez l'adulte:.....	98
VII.1.2 Principes et objectifs du traitement spécifique	100
VII.1.3 Moyens thérapeutiques	101
VII.1.3.1 Enzymothérapie substitutive (ES).....	101
VII.1.3.2 Les réducteurs de substrat	104

VII.1.3.3	Allogreffe de cellules souches	108
VII.1.3.4	Thérapie génique	109
VII.1.3.5	Les protéines chaperons	109
VII.1.3.6	Les inhibiteurs de l'histone déacétylase	110
VII.1.4	Cas particuliers	110
VII.1.4.1	Grossesse	110
VII.1.4.2	Allaitement	111
VII.1.4.3	Cancers et hémopathies	111
VII.1.4.4	Syndromes parkinsoniens	112
VII.1.4.5	Cas de la MG avec atteinte neurologique	112
VII.2	Traitement symptomatique	112
VII.2.1	Splénectomie.....	112
VII.2.2	Traitement orthopédique	113
VII.2.3	Traitements médicamenteux non spécifiques	114
VII.2.3.1	Antalgiques.....	114
VII.2.3.2	Métabolisme osseux.....	114
VII.2.3.3	Antiépileptiques.....	114
VII.2.3.4	Antibiothérapie	115
VII.2.3.5	La médecine physique et de réadaptation, kinésithérapie ..	115
VII.2.3.6	Correction auditive, oculaire et orthoptique par rééducation des troubles de l'oculomotricité	115

VII.2.3.7 Éducation thérapeutique.....	115
VIII. SURVEILLANCE ET EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :.....	116
IX. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL	122
IX.1 Conseil génétique	122
IX.2 Diagnostic prénatal.....	122
X. PARTICULARITES PEDIATRIQUES	124
X.1 Examen clinique	124
X.2 Examens paracliniques.....	124
X.2.1 Biologie.....	124
X.2.2 Imagerie	124
X.3 Traitement	125
X.4 Suivi	125
X.5 Ajustements posologiques.....	126
X.6 Particularités des formes neurologiques	126
CONCLUSION.....	128
RESUMES	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	135



La maladie de Gaucher (MG) est la plus fréquente des maladies de surcharge lysosomale. Il s'agit d'une maladie génétique rare, à transmission autosomique récessive, due à un déficit en glucosylcéramidase (Gcase), également appelée bêta-glucosidase acide ou bêta-glucocérébrosidase [1-3]. Le déficit peut plus rarement concerner son activateur, la saponine C [4-6]. Il en résulte donc une accumulation de son substrat, le glucocérébroside ou glucosylcéramide (Gcer) en particulier dans la rate, le foie et la moelle osseuse.

La prévalence de la MG dans la population générale est estimée à 1/60 000. Elle est cependant très variable selon les populations. Dans la population d'origine Ashkénaze, la prévalence est de l'ordre de 1/1 000 [7].

La MG est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, les manifestations cliniques pouvant être absentes à graves. Les signes cliniques et biologiques de la MG les plus fréquents sont l'hépto-splénomégalie, l'anémie, la thrombopénie et les atteintes osseuses.

Plusieurs phénotypes ont été identifiés : le type 1, le plus fréquent, associe essentiellement des troubles viscéraux, en particulier des troubles hématologiques et des troubles osseux. Le type 3 est caractérisé par une atteinte neurologique en plus des troubles du type 1. Le type 2 est caractérisé par une atteinte neurologique sévère et un pronostic sombre [8]. Cependant, la corrélation entre génotype et phénotype est parfois difficile à établir. Il semble plutôt exister un continuum entre ces différents phénotypes, basé sur la présence et l'intensité des manifestations neurologiques [9].

De ce fait, la prévalence de la MG est probablement sous-estimée vu le caractère asymptomatique de la pathologie qui reste alors ignorée. Le diagnostic de la MG est souvent retardé, compte tenu de la rareté de la maladie et de l'absence d'une symptomatologie spécifique [10].

La plupart des signes cliniques et biologiques se stabilisent sous enzymothérapie recombinante, sauf pour l'atteinte neurologique [11]. L'enzymothérapie permet également de retarder la survenue des complications, d'où l'importance pour les médecins de connaître les situations faisant évoquer une MG afin de limiter les retards diagnostiques et la survenue de complications irréversibles [12].

L'objectif de ce travail était d'analyser les modes de présentation et les profils évolutifs des patients atteints de la maladie de Gaucher à travers trois observations colligées au sein du service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser les actualités diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie rare, en s'appuyant sur les données de la littérature.



***Matériels
et méthodes***

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et analytique réalisée par analyse des dossiers de trois cas de patients atteints de la maladie de Gaucher et suivis au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat.

Les critères diagnostiques pour notre étude, regroupaient des éléments cliniques et paracliniques basés sur les données de la littérature et les recommandations internationales établies par consensus en 2019 pour le diagnostic précoce de la maladie de Gaucher [13].

Les informations recueillies dans les dossiers comportaient les données suivantes :

- Épidémiologiques :
 - L'âge de début de la symptomatologie
 - L'âge au moment du diagnostic
 - Le sexe
 - Les antécédents personnels et familiaux

- Cliniques :
 - La topographie et nombre des lésions
 - L'examen clinique complet

- Paracliniques :
 - Biologie :
 - Activité de la glucosylcéramidase
 - Hémoglobininémie
 - Ferritinémie
 - Anomalies de l'hémostase
 - Autres
 - Imagerie :
 - Radiographies standards
 - Échographie abdominale
 - Autres
- Thérapeutiques
- Évolutives :
 - Évolution sous traitement
 - Observance du traitement
 - Complications

Observation 1

➤ Identité :

Il s'agit de Mlle B.N, âgée de 23 ans, de nationalité marocaine, habitant à Sidi Kacem, scolarisée jusqu'à la troisième année du collège.

➤ Motif d'hospitalisation :

La patiente a été admise au service de médecine interne en septembre 2017 pour épistaxis et asthénie.

➤ Antécédents :

- Antécédents médicaux :

La patiente était suivie depuis l'âge de 4 ans à l'hôpital d'enfants de Rabat pour anémie chronique compliquée d'un retard staturo-pondéral. Le diagnostic de la maladie de Gaucher n'a été retenu qu'à l'âge de 13 ans devant les éléments suivants:

- Hépatomégalie et splénomégalie volumineuses
- Adénopathies
- Retard staturo-pondéral
- Pancytopénie
- Médullogramme objectivant une moelle riche en cellules de Gaucher
- Dosage de l'activité de la Gcase effondrée à 3nmol/h/mg (valeur normale : 6-25)

Le traitement substitutif n'a pas pu être démarré vu sa non disponibilité. Elle a donc été mise sous traitement symptomatique, à savoir un support transfusionnel et une cautérisation nasale réalisée en 2010.

- Antécédents gynéco-obstétricaux :
 - Ménarche à 17 ans
 - Spanioménorrhée

- Antécédents familiaux:
 - Consanguinité de 1er degré.
 - Pas de cas similaires dans la famille.

➤ **Histoire de la maladie**

La patiente s'est présentée au service de médecine interne en septembre 2017 dans un tableau d'épistaxis de grande abondance, une augmentation de la distension abdominale, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie persistante et d'altération de l'état général. Par ailleurs, la patiente a présenté une entorse de la cheville gauche le matin même de son admission.

➤ **Examen physique**

- Examen général:
 - Patiente consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace
 - Score de Glasgow à 15
 - Faciès dysmorphique
 - Poids : 33kg

- Taille : 146 cm
 - Indice de masse corporelle (IMC): 15,48 Kg/m²
 - Pression artérielle à 10/6 cmHg
 - Fréquence cardiaque à 86 battements/min
 - Fréquence respiratoire à 20 cycles/min
 - Saturation capillaire en oxygène à 100%
- Examen cutanéomuqueux:
 - Conjonctives décolorées
 - Ictère conjonctival
 - Ecchymoses aux membres inférieurs
 - Œdème en œuf de pigeon au niveau de la cheville gauche dû à l'entorse de la cheville
- Examen abdominal:
 - Abdomen très distendu avec un ombilic déplissé
 - Abdomen souple, sans sensibilité à la palpation
 - Flèche hépatique à 18cm
 - Splénomégalie arrivant jusqu'à la fosse iliaque gauche
- Examen cardiovasculaire:
 - B1 et B2 bien perçus à l'auscultation des quatre foyers cardiaques
 - Souffle systolique au niveau du foyer mitral.
 - Pouls périphériques présents et symétrique

- Examen pleuro-pulmonaire:
 - Pas de déformation thoracique
 - Vibrations vocales bien transmises
 - Murmure vésiculaire bien perçu, pas de râles

- Examen des aires ganglionnaires:
 - Adénomégalies cervicales et inguinales
 - Adénopathie axillaire droite mobile, indolore, mesurant 1,5 cm de diamètre

- Examen neurologique:
 - Boiterie en rapport avec l'entorse de la cheville gauche
 - Tonus musculaire normal
 - Force musculaire globale et segmentaire normale
 - Sensibilité conservée
 - Reflexes ostéo-tendineux présents et symétriques
 - Examen des paires crâniennes normal

➤ **Conclusion clinique**

Il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans suivie pour maladie de Gaucher depuis l'enfance sous transfusions itératives, admise au service de Médecine Interne dans un tableau d'épistaxis de grande abondance, une distension abdominale et une asthénie persistante, chez qui l'examen clinique trouvait un syndrome anémique avec hépato-splénomégalie, et une boiterie en rapport avec une entorse de la cheville.

➤ **Examens biologiques :**

- NFS: Pancytopénie
 - Hb : 5,7g/dl; VGM: 80fL; CCMH: 27,4g/dL
 - Leucocytes: 2, 35x10³ éléments/mm³
 - Plaquettes: 43x10³ éléments/mm³
- Taux de réticulocytes : 66 600/mm³
- Frottis sanguin normal
- Ferritinémie : 311 ng/ml (valeur normale entre 18 et 270 ng/ml)
- VS: 60mm à la première heure
- CRP: 1mg/l
- protéines sériques: 79 g/L
- Taux de prothrombine (TP) : 80%
- Temps de céphaline activée (TCA) : 1,38 x témoin
- Fibrinogène : 2,1g/L
- Électrophorèse des protéines : hypergammaglobulinémie importante à 27,4 g/L (valeur normale entre 8 et 13,5 g/L)
- Bilan hépatique : normal
 - ASAT: 29 UI/L
 - ALAT : 9 UI/L
 - GGT : 10 UI/L
 - PAL : 45 UI/L

- Bilan rénal: normal
 - Créatininémie : 5,5 mg/L
 - Urée : 0,42 mg/L
- Sérologie syphilitique : négative
- Sérologies hépatiques B et C : négatives

➤ **Examens morphologiques:**

- L'échographie abdominale objectivait:
 - Une hépatomégalie d'échostructure homogène avec une flèche hépatique à 18 cm et contours réguliers, normalement vascularisé au Doppler couleur.
 - Absence de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques.
 - Vésicule biliaire à paroi fine, alithiasique.
 - Tronc porte de calibre normal mesurant 11,6 mm de diamètre.
 - Splénomégalie mesurant 30 cm de grand axe englobant des zones d'infarcissement.
 - Reins de taille normale, de contours réguliers et bien différenciés.
 - Pas d'épanchement intra-péritonéal.
- Radiographie standard des genoux de face:

La radiographie standard des genoux de face a objectivé une perte de la concavité de la région métaphysaire des fémurs et un élargissement anormal de l'os à cet endroit, donnant un aspect en flacon d'Erlenmeyer (Figures 1 et 2).



Figure 1 : Radiographie standard des fémurs de face objectivant une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer.



Figure 2 : Radiographie standard des genoux de face objectivant une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer.

- Scintigraphie osseuse:

La scintigraphie osseuse (figure 3) montrait des atteintes articulaires prédominant sur les genoux en rapport avec la MG, à savoir :

- Une hyperfixation modérée épiphyso-métaphysaire des extrémités inférieures des fémurs et supérieures des tibias avec un aspect légèrement élargi
- Une hyperfixation des genoux plus intense au niveau des condyles fémoraux internes
- Un renforcement de la fixation des structures ostéo-articulaires des épaules, coudes, poignets et hanches

- Échocardiographie transthoracique sans anomalie

➤ **Histologie:**

Une biopsie ostéo-médullaire a été réalisée objectivant un aspect morphologique compatible avec la MG : espaces ostéo-médullaires infiltrés par des nappes d'histiocytes au cytoplasme lamellaire et aux noyaux refoulés en périphérie (figure 4).

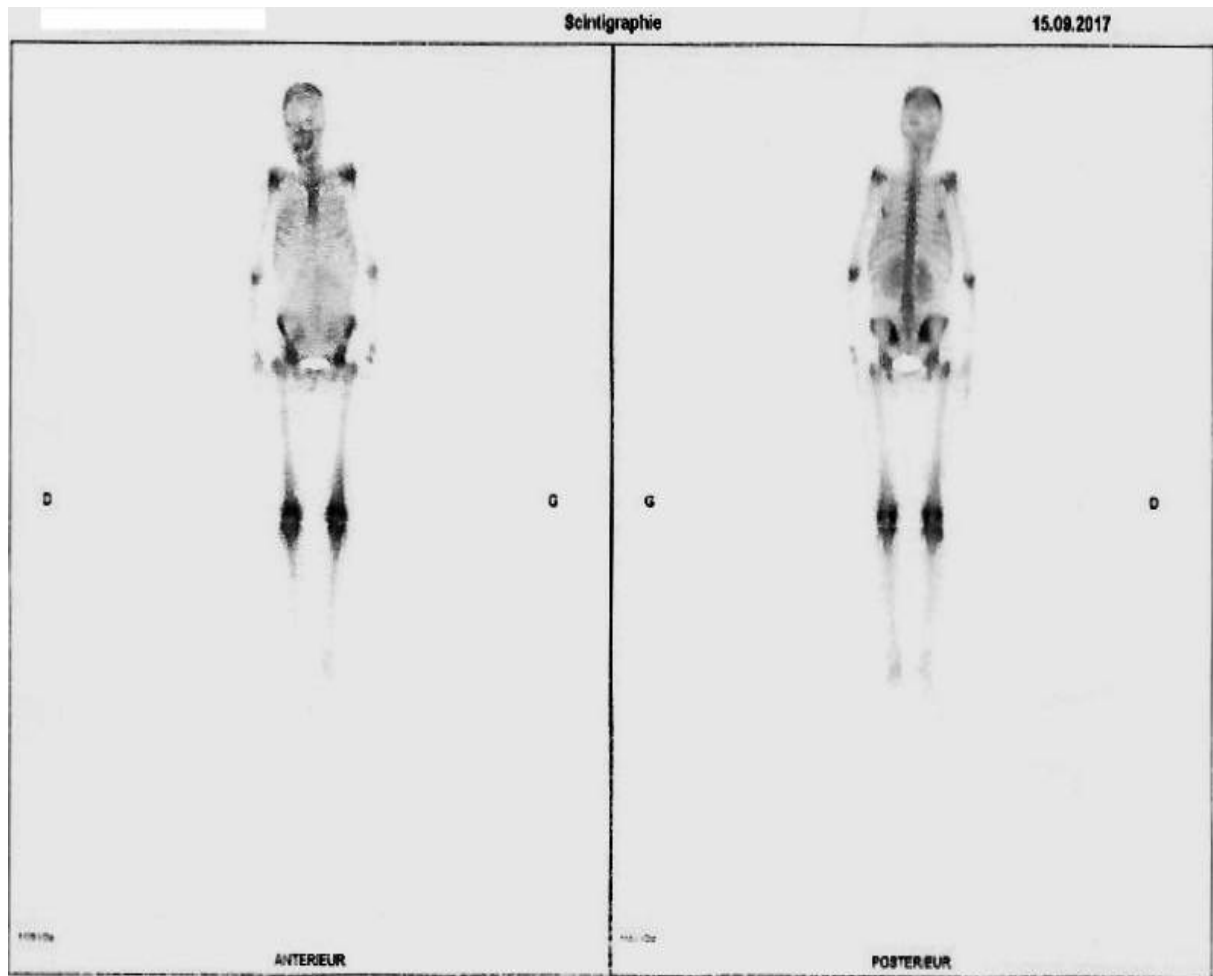


Figure 3 : Scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation épiphyso-métaphysaire des extrémités inférieures des fémurs et supérieures des tibias avec un aspect légèrement élargi, une hyperfixation des genoux plus intense au niveau des deux condyles fémoraux internes et un renforcement de la fixation des structures ostéo-articulaires des épaules, coudes, poignets et hanches.

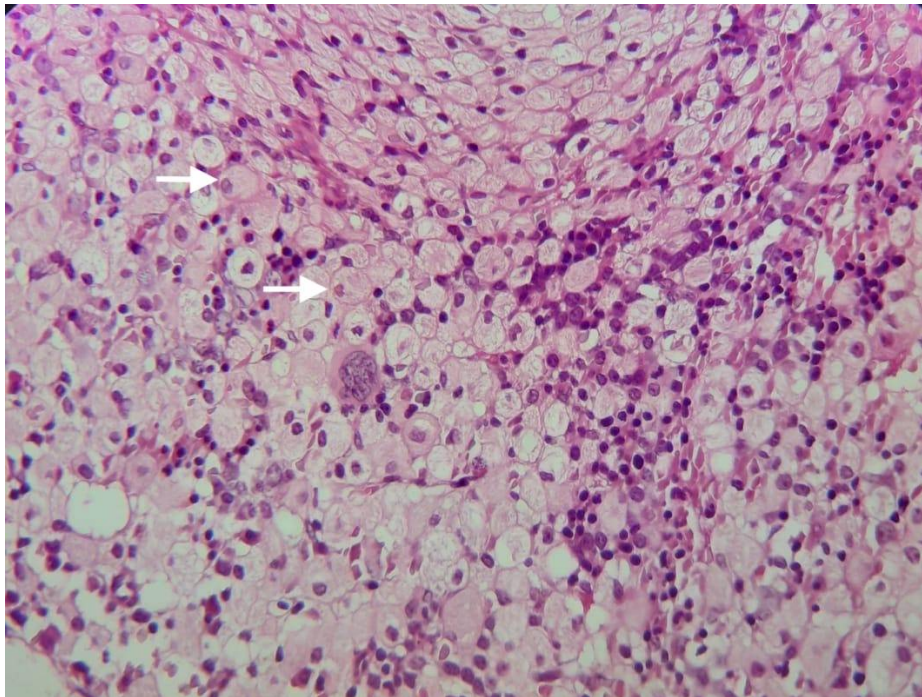
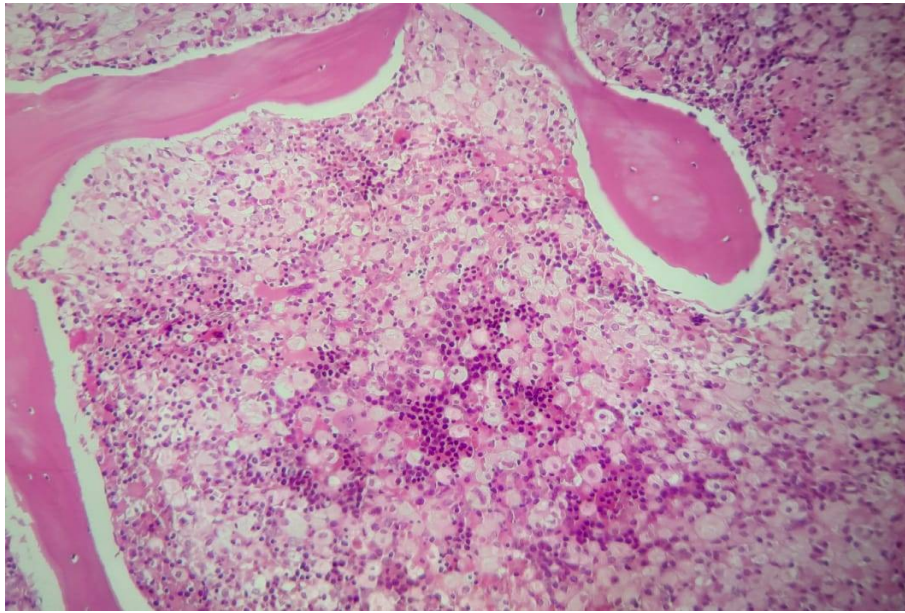


Figure 4 : Biopsie ostéo-médullaire objectivant des espaces ostéo-médullaires infiltrés par des nappes d’histiocytes au cytoplasme lamellaire et aux noyaux refoulés en périphérie (cellules de Gaucher). Image du laboratoire d’anatomopathologie de l’hôpital Ibn Sina (Pr Bernoussi).

➤ **Évolution :**

L'évolution était marquée par une persistance de la symptomatologie hémorragique, notamment des épistaxis et du syndrome anémique avec un besoin transfusionnel constant. De plus, la patiente rapportait des douleurs osseuses intéressant l'articulation coxo-fémorale droite et la cheville gauche rendant la marche impossible.

Après trois mois de suivi, malgré le traitement substitutif, la patiente est décédée suite à une insuffisance hépatocellulaire.

➤ **Traitement :**

Le diagnostic de la maladie de Gaucher de type 1 a été posé. Le traitement substitutif a été indiqué mais ce n'est qu'en Juillet 2018 qu'une cure de vélaglucérase alfa (Vpriv®) par voie intraveineuse a été entamée, à la dose de 60 unités/kg tous les 15 jours. La patiente a bénéficié de supports transfusionnels avec chélateur du fer (déférasirox : Exjade®).

Observation 2

➤ Identité :

Il s'agit de Mr. B.M, âgé de 42 ans, de nationalité marocaine et originaire d'Al Hoceima, sans antécédents pathologiques particuliers.

➤ Motif d'hospitalisation :

Asthénie et amaigrissement

➤ Histoire de la maladie :

L'histoire de la maladie remontait à 5 mois avant son hospitalisation par un syndrome anémique associé à un amaigrissement chiffré à 9 kg.

➤ Examen clinique à l'admission :

- Examen général :
 - Patient conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace
 - Score de Glasgow à 15
- Examen cutanéomuqueux : sans particularité
- Examen abdominal :
 - splénomégalie arrivant jusqu'à l'ombilic

- Examen cardiovasculaire :
 - B1 et B2 bien perçus à l'auscultation des quatre foyers cardiaques
 - Pas de souffle ni de bruits surajoutés
 - Pouls périphériques présents et symétriques

- Examen pleuro-pulmonaire :
 - Pas de déformation thoracique
 - Vibrations vocales bien transmises
 - Murmure vésiculaire bien perçu, pas de râles

- Examen des aires ganglionnaires : libres

- Examen neurologique :
 - Marche normale
 - Tonus musculaire normal
 - Force musculaire globale et segmentaire normale
 - Sensibilité conservée
 - Reflexes ostéo-tendineux présents et symétriques
 - Examen des paires crâniennes normal

➤ **Conclusion clinique :**

Il s'agit d'un patient âgé de 42 ans, sans antécédents pathologiques admis pour syndrome anémique, chez qui l'examen clinique mettait en évidence une splénomégalie arrivant jusqu'à l'ombilic.

➤ **Biologie :**

- L'hémogramme mettait en évidence une pancytopénie :
 - Hémoglobine: 6 g/dL
 - Leucocytes: 3,500 x10³ éléments/mm³
 - Plaquettes: 100 x10³ éléments/mm³
- Le médullogramme mettait en évidence des cellules de Gaucher
- Le bilan d'hémolyse était positif
- Le test de Coombs direct était négatif.
- Le dosage de l'activité de la Gcase, était diminué à 5 pmol/mn/mg (valeur normale : 6-25)

➤ **Examens morphologiques :**

- Il n'y avait pas d'atteinte osseuse à la scintigraphie osseuse.
- L'Échocardiographie transthoracique montrait un épanchement péricardique de moyenne abondance.

➤ **Analyse génétique :**

Le caryotype était normal.

➤ **Traitement :**

Le diagnostic de la maladie de Gaucher de type 1 a été posé. Le patient a été mis sous imiglucérase 60U/kg tous les 15 jours et il a bénéficié d'une transfusion de deux culots globulaires.

➤ **Évolution :**

Le patient poursuit sa prise en charge dans un autre centre hospitalier. Il est actuellement stable sur le plan clinique et biologique.

Observation 3

➤ **Identité :**

Il s'agit de Mr. E.Y, âgé de 46ans, de nationalité marocaine et père de 4 enfants, habitant la ville de Kénitra où il est cadre bancaire.

➤ **Motif de consultation :**

Douleurs articulaires

➤ **Antécédents :**

- Antécédents personnels :
 - Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche à l'âge de 19 ans
- Antécédents familiaux :
 - Pas de consanguinité
 - Pas de cas similaires dans la famille

➤ **Histoire de la maladie :**

Le patient a consulté pour des douleurs articulaires de type mécanique peu invalidantes, diffuses, évoluant depuis 1 an.

➤ **Examen clinique :**

- Examen général :
 - Patient conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace
 - Score de Glasgow à 15
- Examen cutanéomuqueux : sans particularité
- Examen abdominal :
 - Hépatomégalie : flèche hépatique à 15cm
 - splénomégalie volumineuse
- Examen cardiovasculaire :
 - B1 et B2 bien perçus à l'auscultation des quatre foyers cardiaques
 - Pas de souffle ni de bruits surajoutés
 - Pouls périphériques présents et symétriques
- Examen pleuro-pulmonaire :
 - Pas de déformation thoracique
 - Vibrations vocales bien transmises
 - Murmure vésiculaire bien perçu, pas de râles
- Examen des aires ganglionnaires : libres
- Examen neurologique :
 - Boiterie en rapport avec la nécrose de la tête fémorale gauche
 - Tonus musculaire normal

- Force musculaire globale et segmentaire normale
- Sensibilité conservée
- Réflexes ostéo-tendineux présents et symétriques
- Examen des paires crâniennes normal

➤ **Conclusion clinique :**

Il s'agit d'un patient âgé de 46 ans qui a un antécédent d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale gauche qui consultait pour des douleurs articulaires mécaniques diffuses et chez qui l'examen clinique trouvait une hépatosplénomégalie et une boiterie en rapport avec l'ostéonécrose de la tête fémorale gauche.

➤ **Examens biologiques :**

- NFS : Plaquettes : 90×10^3 éléments/mm³; Lymphocytes : 990 éléments/mm³; Hémoglobine : 12g/dl.
- TP : 73%
- Ferritinémie : 1438ng/ml
- Coefficient de saturation de la transferrine : 32,8%
- Bilan hépatique : normal
- Électrophorèse des protéines : normale
- Sérologies virales B et C : négatives
- Céruléoplasmine : normale
- Taux de triglycérides : normal
- LDH : normale
- Électrophorèse de l'hémoglobine : normale

➤ **Examens morphologiques :**

- La radiographie standard des genoux mettait en évidence une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer, à savoir une perte de la concavité de la région métaphysaire des fémurs et un élargissement anormal de l'os à cet endroit (figure 5).
- La radiographie standard du bassin mettait en évidence un aspect en faveur d'une nécrose aseptique de la tête fémorale gauche (figure 6).
- L'IRM abdominale objectivait une hépatomégalie sans anomalie de signal, une splénomégalie estimée à 18cm avec des nodules en hypo signal T1 et T2, tronc porte à 17mm (figure 7).
- L'IRM du bassin retrouvait un aspect de nécrose aseptique de la tête fémorale gauche (figure 8).
- L'IRM des fémurs (figure 9) et des tibias (figure 10) montraient un aspect d'infiltration diffuse diaphyso-métaphysaire de la moelle de manière bilatérale et symétrique ainsi qu'un remaniement diaphysaire sous forme de mottes en hypoT1 et T2 évocateur d'un infarctus.
- L'IRM du rachis trouvait un aspect infiltré de la moelle de façon diffuse (figure 11).

L'association d'une énorme splénomégalie, d'une nécrose aseptique de la tête fémorale, d'une thrombopénie et d'une ferritinémie élevée ainsi qu'une ébauche en flacon d'Erlenmeyer aux fémurs a fait évoquer la maladie de Gaucher de type 1.

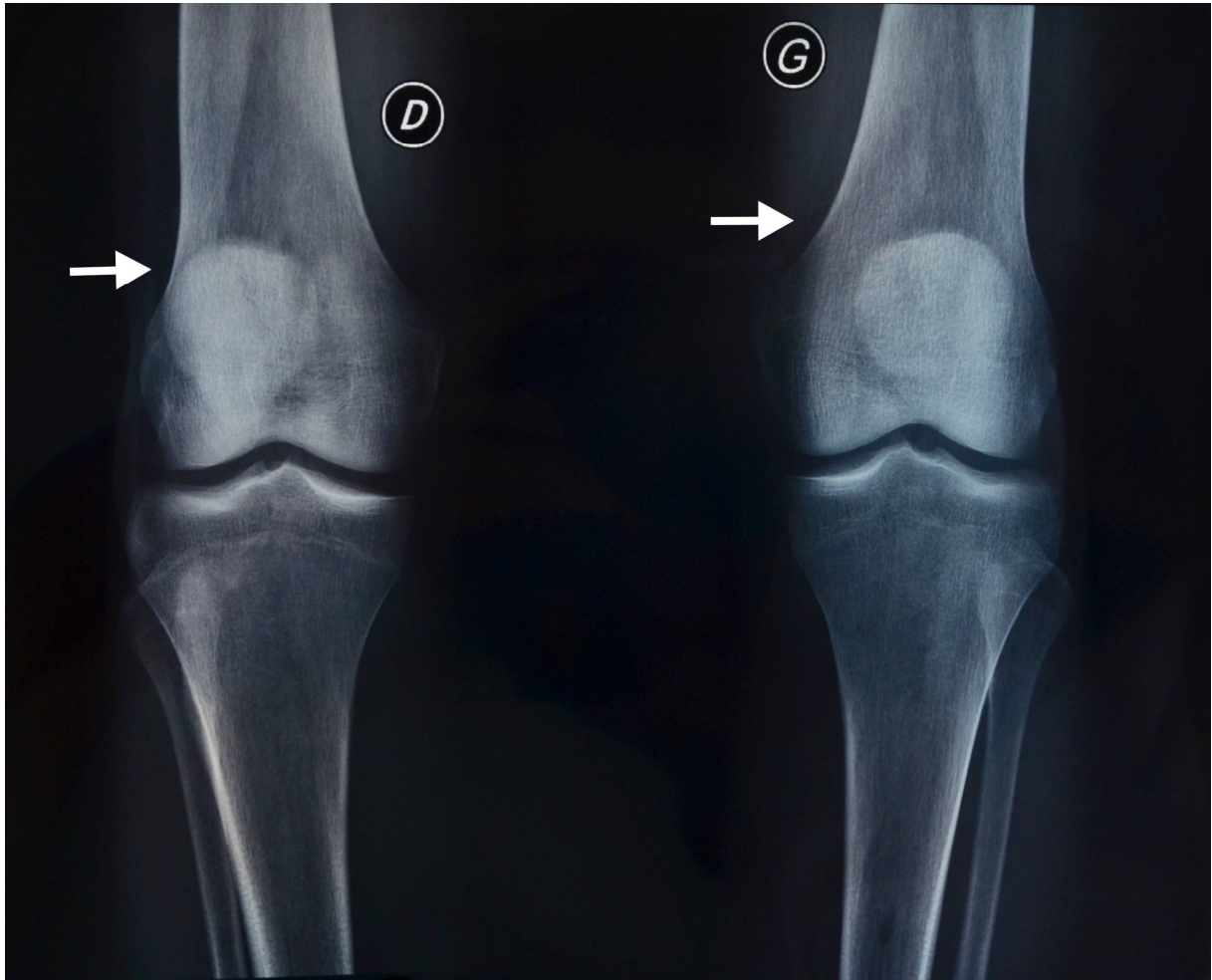


Figure 5 : Radiographie des genoux de face objectivant une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer.

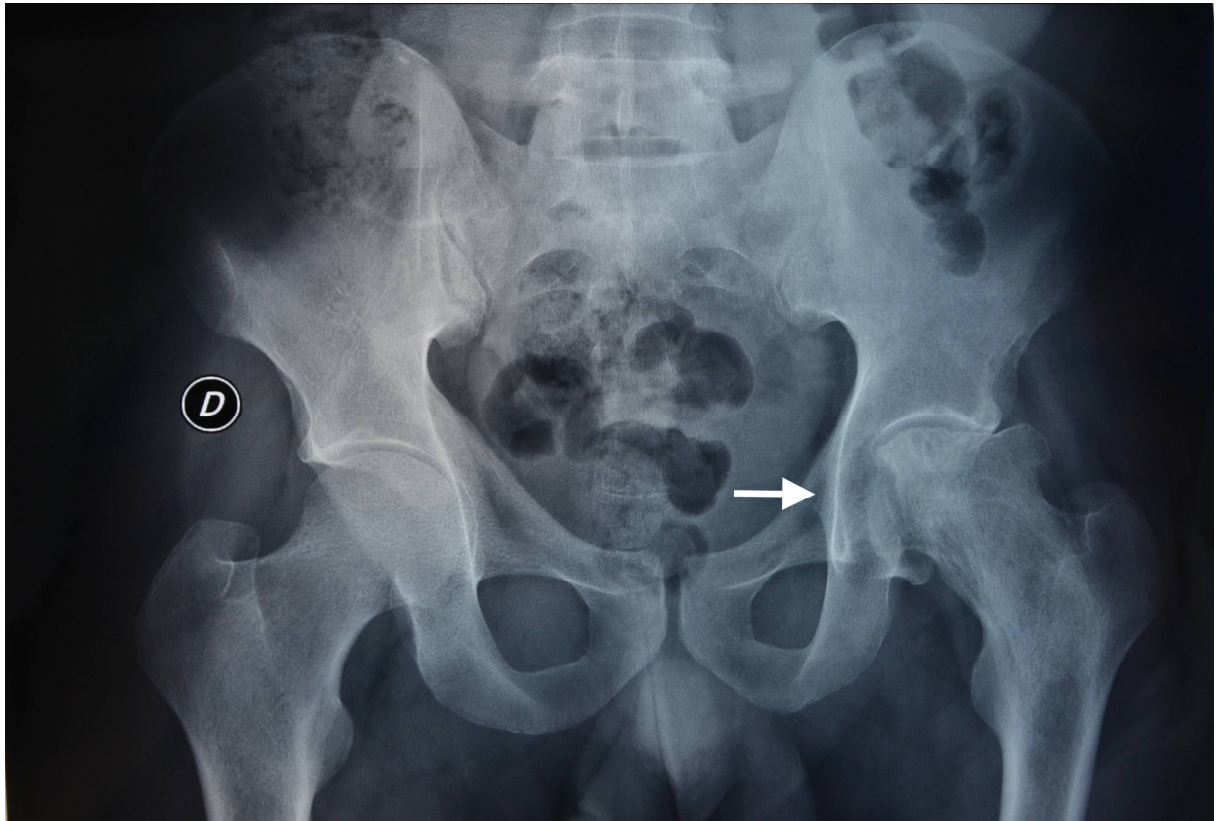


Figure 6 : Radiographie du bassin de face objectivant une ostéonécrose de la tête fémorale gauche.

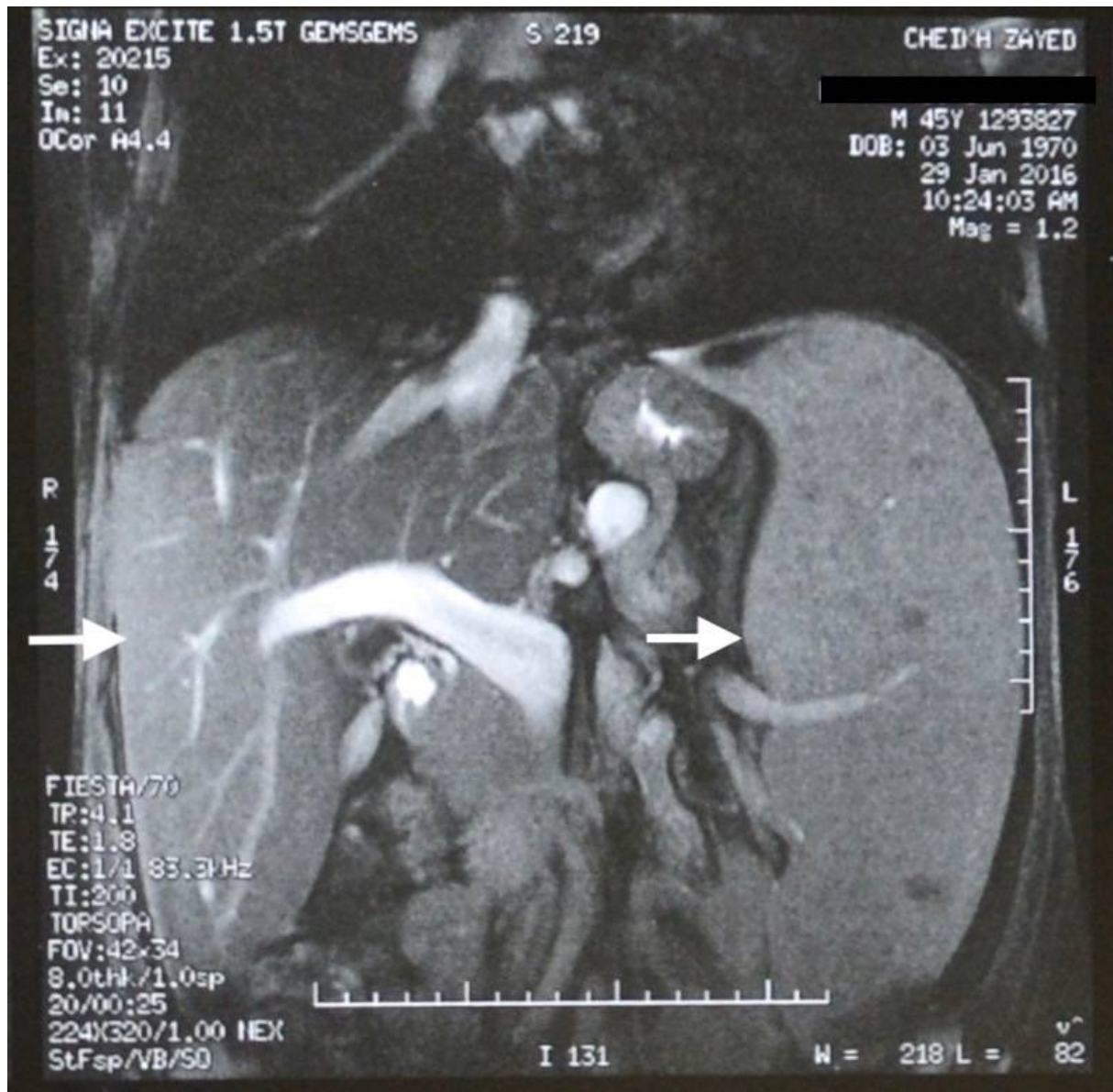


Figure 7 : IRM abdominale en coupe coronale objectivant une hépatomégalie sans anomalie de signal et une splénomégalie estimée à 18 cm avec des nodules en hypo signal T1 et T2.

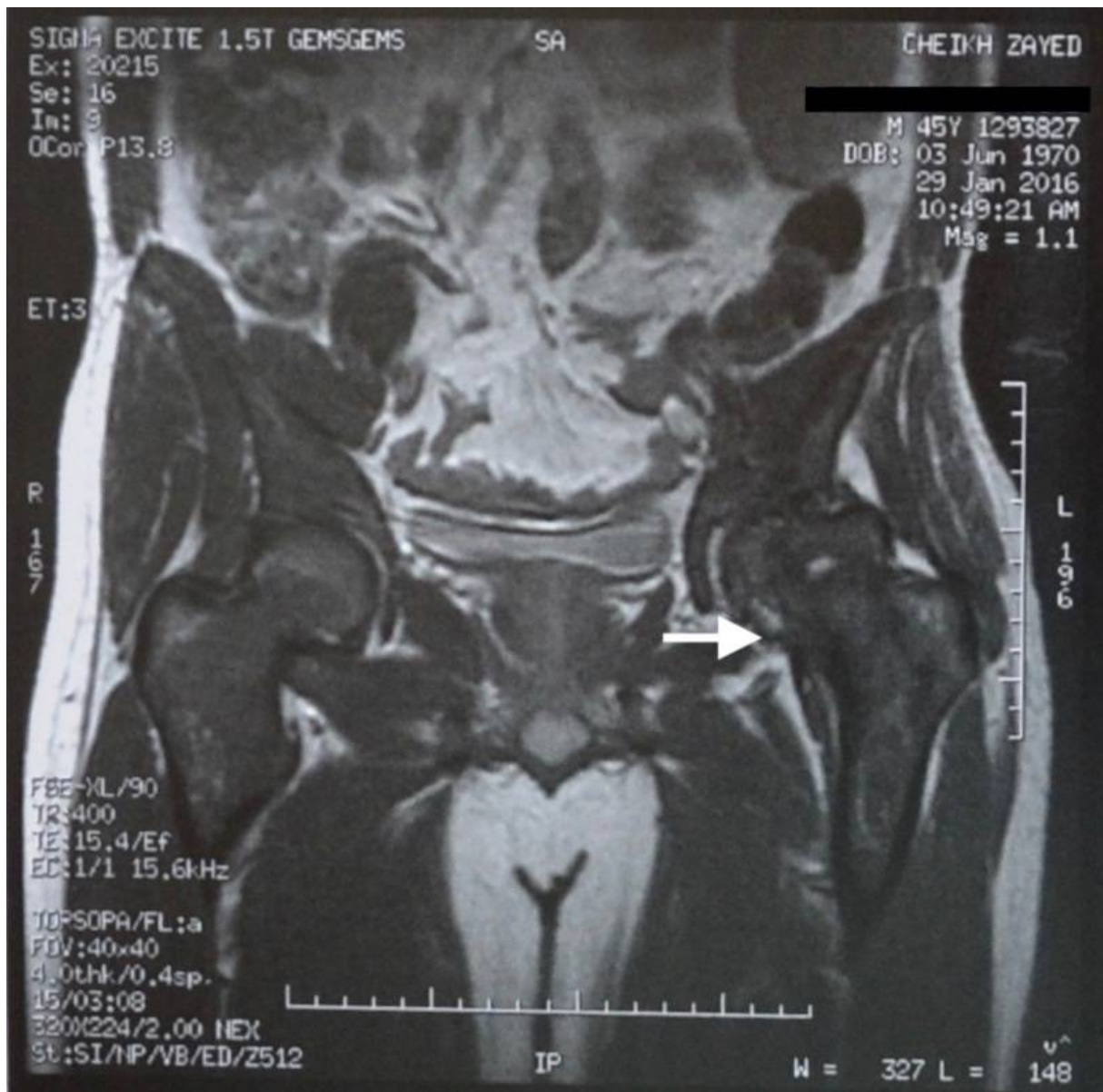


Figure 8 : IRM du bassin en coupe coronale objectivant une nécrose aseptique de la tête fémorale gauche.



Figure 9 : IRM des fémurs en coupe coronale objectivant une infiltration diffuse diaphyso-métaphysaire de la moelle de manière bilatérale et symétrique ainsi qu'un remaniement diaphysaire sous forme de mottes.

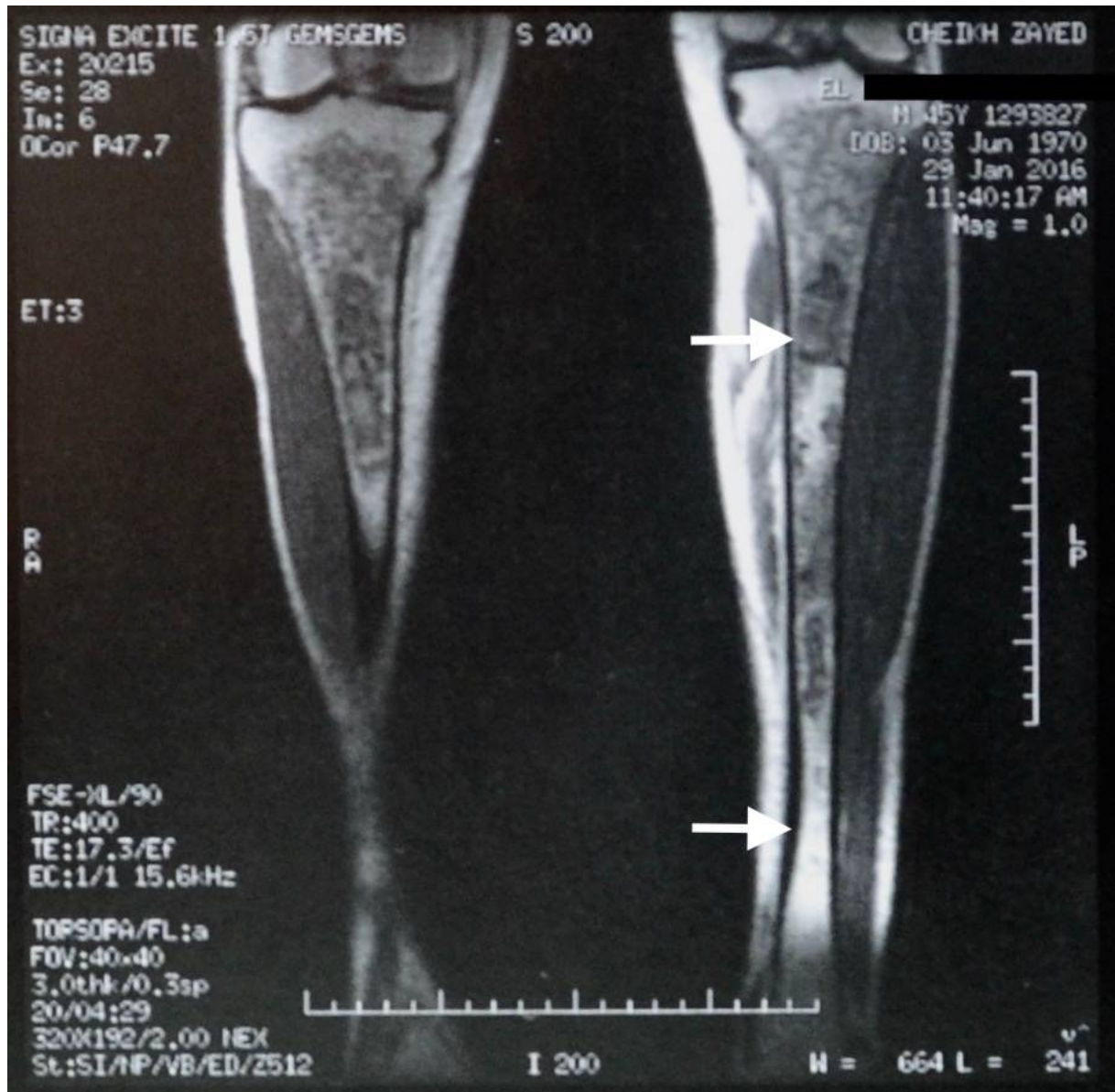


Figure 10 : IRM des tibias en coupe coronale objectivant une infiltration diffuse diaphyso-métaphysaire de la moelle de manière bilatérale et symétrique ainsi qu'un remaniement diaphysaire sous forme de mottes.

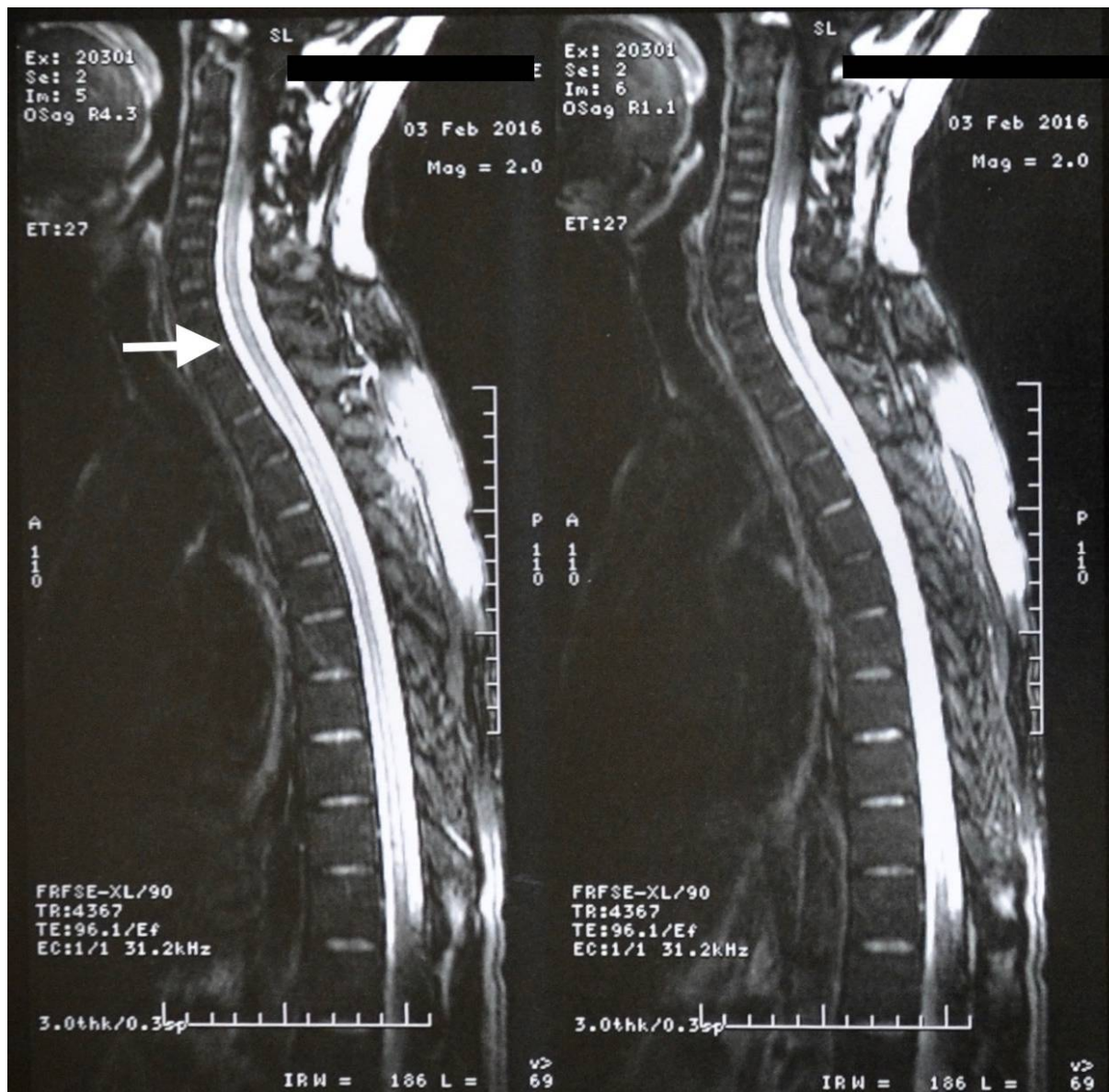


Figure 11 : IRM du rachis en coupe sagittale objectivant un aspect infiltré de la moelle de manière diffuse.

Le diagnostic est confirmé par le dosage de la Gcase qui était à 3,3 nmol/h/mg (valeur normale : 6-25).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est élevée à 196 U/l (valeur normale inférieure à 70 U/l).

Les biomarqueurs de la MG étaient élevés :

- Chitotriosidase sérique : 14 904 nmol/h/ml (Valeur normale inférieure à 100 nmol/h/ml),
- Enzyme de conversion de l'angiotensine : 204 UI/l
- Ferritinémie : 3044 ng/ml.

➤ **Étude génétique :**

L'étude génétique mettait en évidence la mutation N370S.

➤ **Traitement et évolution :**

Le diagnostic de la maladie de Gaucher de type 1 a été posé. Le patient a refusé de prendre un traitement substitutif. Il a été perdu de vue.

Les trois observations sont résumées dans le tableau 1.

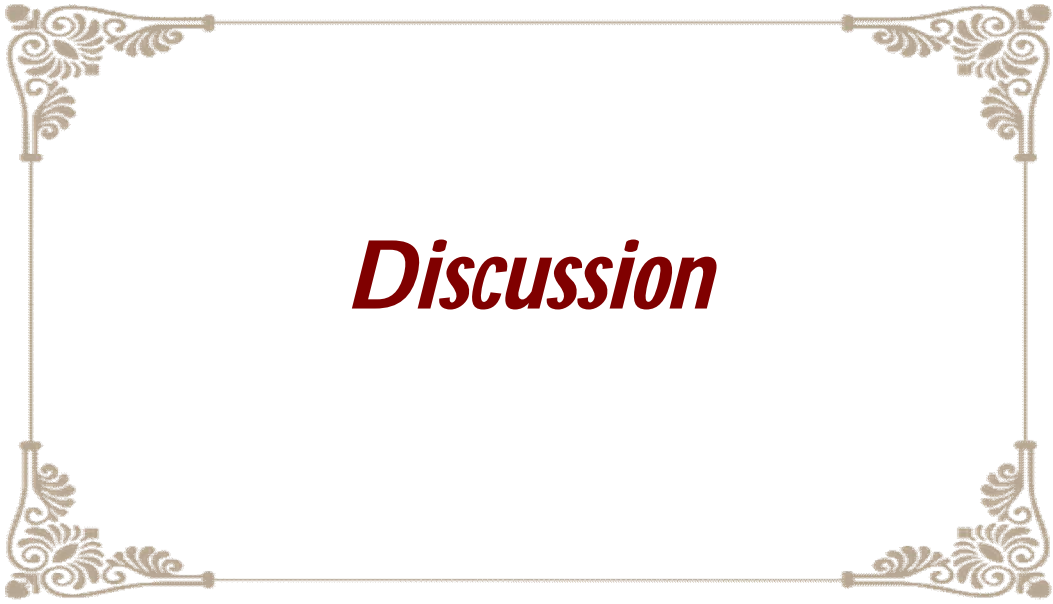
		Cas 1	Cas 2	Cas 3
Clinique	Âge de début (années)	4	42	19
	Âge au moment du diagnostic (années)	13	42	46
	Histoire familiale	-	-	-
	Hépatomégalie	+	-	+
	Splénomégalie	+	+	+
	Asthénie	+	+	-
	Syndrome hémorragique	+	-	-
	Atteinte osseuse	+	-	+
	Atteinte rénale	-	-	-
	Atteinte cardiaque (péricardite)	+	+	-
Biologie	Anémie	+	+	-
	Thrombopénie	+	+	+
	Leucopénie	+	+	+
	Activité de la Gcase (nmol/h/mg)	3	5	3,3
	Ferritinémie (ng/ml)	3788	Non disponible	1438
Étude génétique		Non faite	Non faite	mutation N370S
Évolution thérapeutique		Décès par insuffisance hépatocellulaire	Stabilité clinique et biologique	Refus du traitement

Tableau 1 : Principales caractéristiques des trois observations colligées durant notre étude.

+ Présente

- Absente

Gcase : glucosylcéramidase



I. DEFINITION

La MG est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive due au déficit en Gcase ou plus rarement de son activateur, la saposine C [1, 4-6]. Il en résulte donc une accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des macrophages. Ceux-ci adoptent alors une morphologie caractéristique : cellules de Gaucher.

II. HISTORIQUE

II.1 Contexte historique

En 1882, la MG a été décrite pour la première fois par le médecin Français Philippe Charles-Ernest Gaucher dans sa thèse en médecine [14]. Dans son ouvrage, Gaucher a décrit le cas d'une patiente âgée de 34 ans qui présentait une hépato-splénomégalie. L'étude histologique de la rate a retrouvé des cellules anormales. De plus, la patiente présentait un syndrome hémorragique associant épistaxis et gingivorragies, un syndrome anémique, une asthénie, et un retard pubertaire avec ménarche à l'âge de 20 ans. Au fil des années, l'identification de plusieurs patients ayant une symptomatologie similaire et les mêmes cellules à l'histologie a conduit à appeler ce regroupement de symptômes « maladie de Gaucher », et les cellules anormales « cellules de Gaucher ».

En 1901, Brill a conclu que la MG était une maladie héréditaire [15].

En 1927, les formes de MG avec atteintes neurologiques ont été reconnues [16].

En 1934, Aghion a découvert que les cellules de Gaucher résultaient d'une accumulation de glucocérébroside [17].

En 1955, Christian de Duve a découvert le lysosome [18].

II.2 Découverte de Dr Brady

En 1965, Dr Roscoe Brady a découvert que l'accumulation de glucocérébroside est due à la déficience de glucocérébrosidase, qui est de transmission héréditaire [2, 19, 20]. Dr Brady a prédit que l'administration d'enzyme exogène pourrait traiter la MG, et a proposé plusieurs approches pour cibler l'enzyme en question [21]. La découverte de l'enzyme déficiente a également permis de développer des tests diagnostiques fiables pour la MG [22], ainsi que le diagnostic prénatal de la MG [23].

En 1968, on a découvert que la Gcase ainsi que d'autres enzymes se trouvaient dans les lysosomes. On a reconnu alors que la MG ainsi que d'autres maladies dues aux déficits enzymatiques étaient des maladies de surcharge lysosomale [24].

II.3 Avancées en biochimie structurale

En 1973, Pentchev développa une méthode pour purifier la Gcase en quantité suffisante pour mener des essais cliniques [25]. Il s'agissait de la première enzyme purifiée à partir de placenta humain. Ceci a également permis de produire des anticorps permettant de déterminer la structure protéique et la localisation de chaînes hydrocarbonées de la Gcase [26].

En 1980, l'étude structurale de la Gcase a permis de déterminer plusieurs isoenzymes, qui pourraient corrélérer avec les différents types de MG [27]. On détermine également que les mutations du gène de la Gcase contribuent à la pathogénie et l'expression phénotypique de la MG [28].

II.4 Avancées en biologie moléculaire

En 1985, de nouvelles techniques en biologie moléculaire ont permis d'identifier le gène de la Gcase : le GBA1, localisé sur le bras long du chromosome 1 [29, 30].

Depuis, plusieurs mutations du gène GBA1 ont été identifiées [31-33]. Environ 300 mutations ont été rapportées dans le gène GBA, dont 203 mutations faux-sens, 18 mutations non-sens et 36 mutations par addition ou délétion aboutissant au décalage du cadre de lecture de l'ADN [33].

La corrélation entre le génotype et le phénotype est difficile à clarifier. Les principales mutations et les corrélations établies entre le génotype et le phénotype sont résumées dans le tableau 2 [34].

Le séquençage complet du GBA1 a permis la production de l'enzyme recombinante à usage thérapeutique [35].

Mutation	Impact biochimique	Sévérité du phénotype
N370S	Diminution de l'activité catalytique de l'enzyme	Modérée
84GG	Décalage du cadre de lecture sans production enzymatique	Sévère
L44P	Perte sévère de l'activité enzymatique	Très sévère
R496H	Perte modérée de l'activité enzymatique	Minime

Tableau 2 : Principales mutations dans la maladie de Gaucher de type 1 et corrélations génotype-phénotype [34].

II.5 Développement de l'enzymothérapie

Le processus de développement de l'enzymothérapie dura plus de 20 ans [36]. Dr Brady utilisait des extraits de placenta humain, ce qui nécessitait une méthode de purification, qui n'a été possible qu'en 1973 [25]. Ainsi, l'enzyme purifiée a été administrée à deux patients, avec une bonne tolérance. La comparaison du taux de glucocérébroside dans des biopsies hépatiques avant et après le début du traitement a objectivé une diminution de 26% du taux de glucocérébroside chez les deux patients [37].

Cette découverte a permis de pousser les recherches pour démontrer l'efficacité clinique de l'enzymothérapie recombinante. Il fallait encore trouver une méthode pour produire l'enzyme et de lui apporter des modifications afin de mieux cibler les macrophages car l'enzyme était métabolisée par les hépatocytes avant d'atteindre les macrophages [38].

La nouvelle enzyme, l'alglucérase, fut l'objet de deux essais cliniques, l'un pour déterminer son efficacité [39], et l'autre pour déterminer la dose à administrer [40]. L'alglucérase obtient l'AMM sous le nom commercial Ceredase[®] pour le traitement de la MG type 1 en 1991, mais cette enzyme d'origine placentaire fut retirée du marché en 1996 en raison du risque, non vérifié, de transmission d'agents pathogènes tels que les prions et suite à la découverte d'une enzyme recombinante, l'imiglucérase, produite par génie génétique, et dont l'effet était comparable à celui de l'alglucérase [41]. L'imiglucérase obtient l'AMM européenne en 1997 sous le nom commercial Cerezyme[®].

II.6 Maladie de Gaucher avec atteinte neurologique

Malgré les efforts pour distinguer les phénotypes de la MG avec et sans atteintes neurologiques sur le plan moléculaire, il fut établi que seul le phénotype détermine la forme de la MG [42].

L'enzymothérapie a été testée sur des patients atteints de la MG type 3, qui a mis en évidence une amélioration des manifestations hématologiques, viscérales et même osseuses sans amélioration suffisante des fonctions cognitives. On en déduit alors que l'enzyme ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et n'a donc pas d'action sur le plan neurologique [43, 44].

Dr Brady et ses collègues [45] ont essayé de contourner ce problème en injectant l'enzyme directement dans le LCR, étant donné que les neurones expriment des récepteurs pour la Gcase, mais sans succès [46, 47].

À ce jour, aucune enzymothérapie ne permet l'amélioration des manifestations neurologique de la MG [48].

III. ÉPIDEMIOLOGIE

La MG est une maladie génétique rare. Son incidence varie selon les pays entre 0,4 et 5,8 pour 100 000 habitants et sa prévalence moyenne est de l'ordre de 1/60 000 dans la population générale [49]. Elle est cependant très variable selon les populations : elle est de l'ordre de 1/1000 dans la population Ashkénaze et est estimée à 1/136 000 dans la population française [7].

En 2015, 502 patients vivants étaient enregistrés dans le registre français de la maladie de Gaucher (RFMG) : 444 adultes et 58 enfants dont 86 % de type 1, 0,2 % de type 2 et 3,3 % de type 3, le reste étant des formes indéterminées [7].

La MG de type 1 est la forme la plus fréquente et représente 95% des cas. En pratique, l'âge médian des premiers symptômes est de 15 ans et l'âge médian au diagnostic est de 22 ans [7]. Les trois patients décrits précédemment étaient atteints de cette forme de la MG. L'âge médian des premiers symptômes est de 21 ans, avec des extrêmes allant de 4 à 42 ans alors que l'âge médian au moment du diagnostic est de 33,6 ans avec des extrêmes allant de 13 à 46 ans.

La MG de type 2 est très rare (moins de 1% des cas) [7]. Elle débute généralement chez le nourrisson de 3 à 6 mois.

La MG de type 3 concerne moins de 5% des cas [7]. La majorité de ces patients présentent les premiers signes cliniques avant l'âge de 2 ans. Néanmoins, le type 3 regroupe des phénotypes très hétérogènes et parfois le diagnostic ne peut être posé qu'à l'âge adulte [50].

Au Maroc, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer de manière précise la prévalence de la MG. Toutefois, une étude rétrospective durant 11 ans concernant 11 patients atteints de la MG à l'hôpital d'enfants de Rabat entre 2003 et 2013 a noté que la prévalence la plus élevée de la MG (55%) dans cet échantillon se situait au nord du pays [51]. Parmi ces patients, dont l'âge variait entre 3 mois et 10 ans, 81% étaient atteints de la MG de type 1, mais on ne peut exclure des atteintes neurologiques futures chez les patients les plus jeunes. Le reste des patients (19%), présentaient une MG de type 2. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 4 ans, et on notait une consanguinité des parents dans 85% des cas. Cette étude a noté des difficultés diagnostiques et thérapeutiques. En effet, le diagnostic était retardé, la confirmation enzymatique par dosage de la Gcase n'a pu être faite que dans 42% des cas, et aucun patient n'a pu bénéficier du traitement spécifique.

IV. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

IV.1 L'enzyme

La bêta-glucocérébrosidase ou glucosylcéramidase (Gcase) est responsable de la dégradation de glucocérébroside ou glucosylcéramide (Gcer) membranaire en cérébroside (ou céramide) et le glucose (Figure 12). Le glucocérébroside est un glycolipide complexe issu de la dégradation des membranes cellulaires des éléments figurés du sang sénescents riches en sphingolipides.

Les mutations du gène de la bêta-glucocérébrosidase, qui se situe sur le bras long du chromosome 1 (GBA1) entraînent une diminution de la Gcase qui aboutit à une accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial, notamment les macrophages [52].

Cette mutation est de transmission autosomique récessive, et environ 300 mutations ont été décrites [33]. Le mode de transmission du gène est illustré dans la figure 13.

Exceptionnellement, la MG peut être causée par la mutation du gène PSAP, entraînant un déficit en saposine C, l'activateur de la Gcase [53], et un phénotype avec atteinte neurologique proche de la MG de type 3 [54]. Le dosage de la glucocérébrosidase est alors normal, rendant le diagnostic difficile.

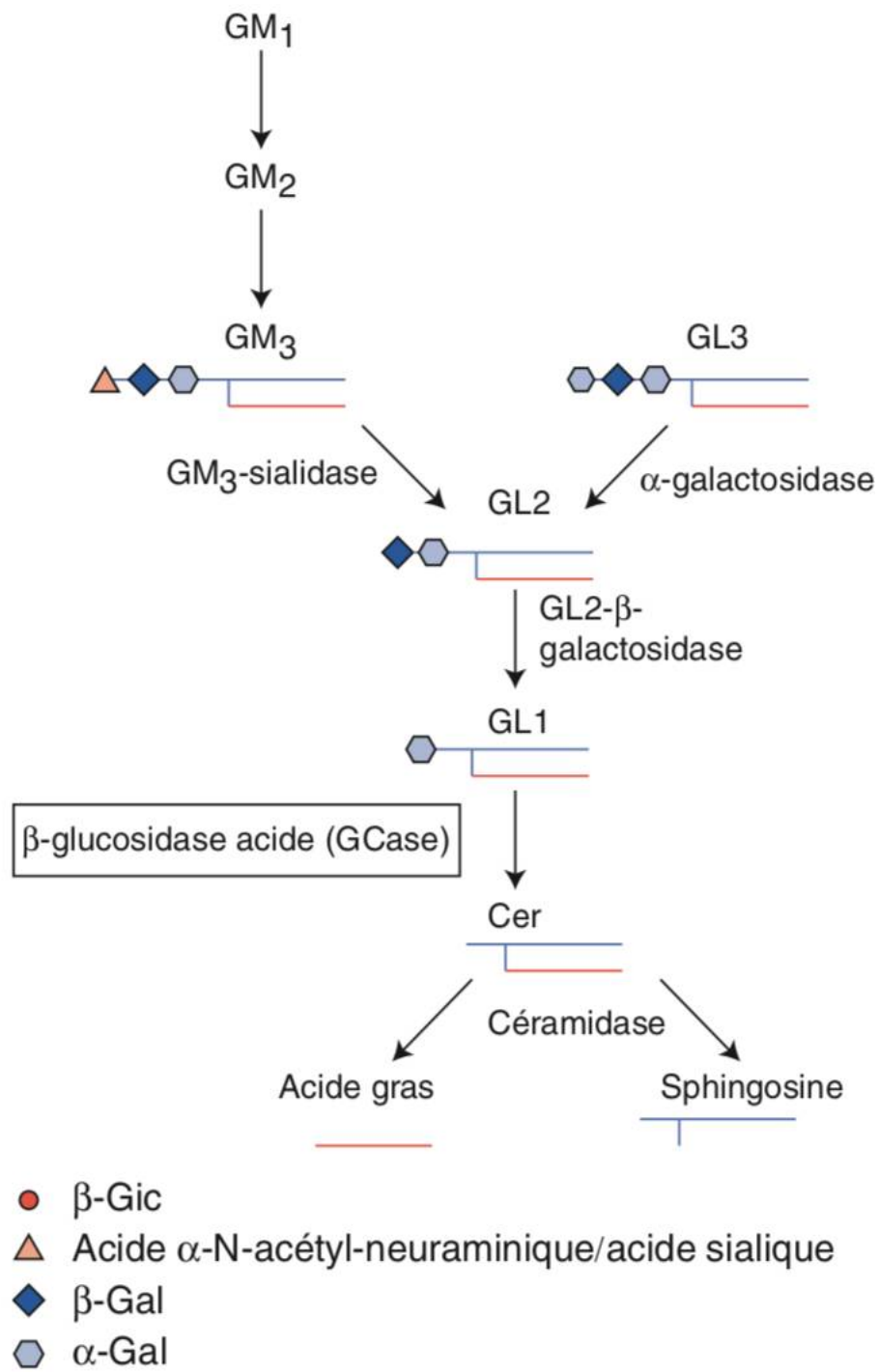


Figure 12 : Réaction catalysée par la glucosylcéramidase [55].

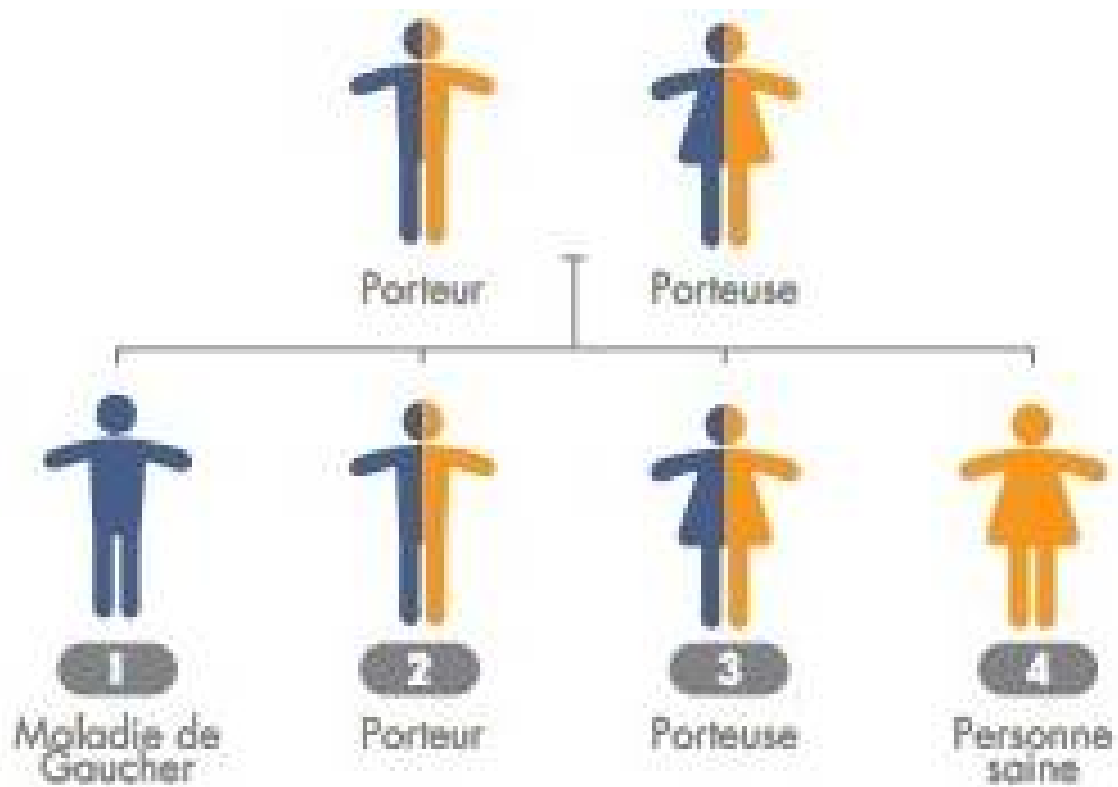


Figure 13 : Transmission génétique de la maladie de Gaucher [56].

IV.2 L'atteinte des différents organes

L'activité déficitaire de Gcase entraîne l'accumulation de Gcer dans les lysosomes des macrophages, qui prennent un aspect caractéristique en microscopie optique dit « en bulbe d'oignon » : cellules volumineuses, à noyau excentré, chromatine condensée et un cytoplasme hétérogène d'aspect lamellaire ou « froissé ». Elles sont appelées Cellules de Gaucher (Figure 14).

Ces cellules infiltrent la moelle osseuse, le foie et la rate. Il en découle alors une atteinte multi-systémique se manifestant par [7]:

- Une hépato-splénomégalie
- Une anémie qui est expliquée par deux mécanismes : la séquestration de globules rouges dans la rate et la diminution de la production de globules rouges suite à l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher.
- Un syndrome hémorragique qui est le plus souvent causé par une thrombocytopénie, qui serait due à la séquestration splénique, et peut être associé à une thrombopathie par anomalie d'adhésion ou d'agrégation plaquettaire. Des cas de déficits en facteurs de coagulation et une hyperfibrinolyse ont également été décrits [57, 58].
- Des manifestations osseuses (infarctus osseux, ostéonécroses, fractures pathologiques et ostéoporose).
- Des manifestations neurologiques, qui restent mal expliquées, seraient dues à l'accumulation de Gcer dans le système nerveux central [59].

La physiopathologie classique de la MG est résumée dans la figure 15.

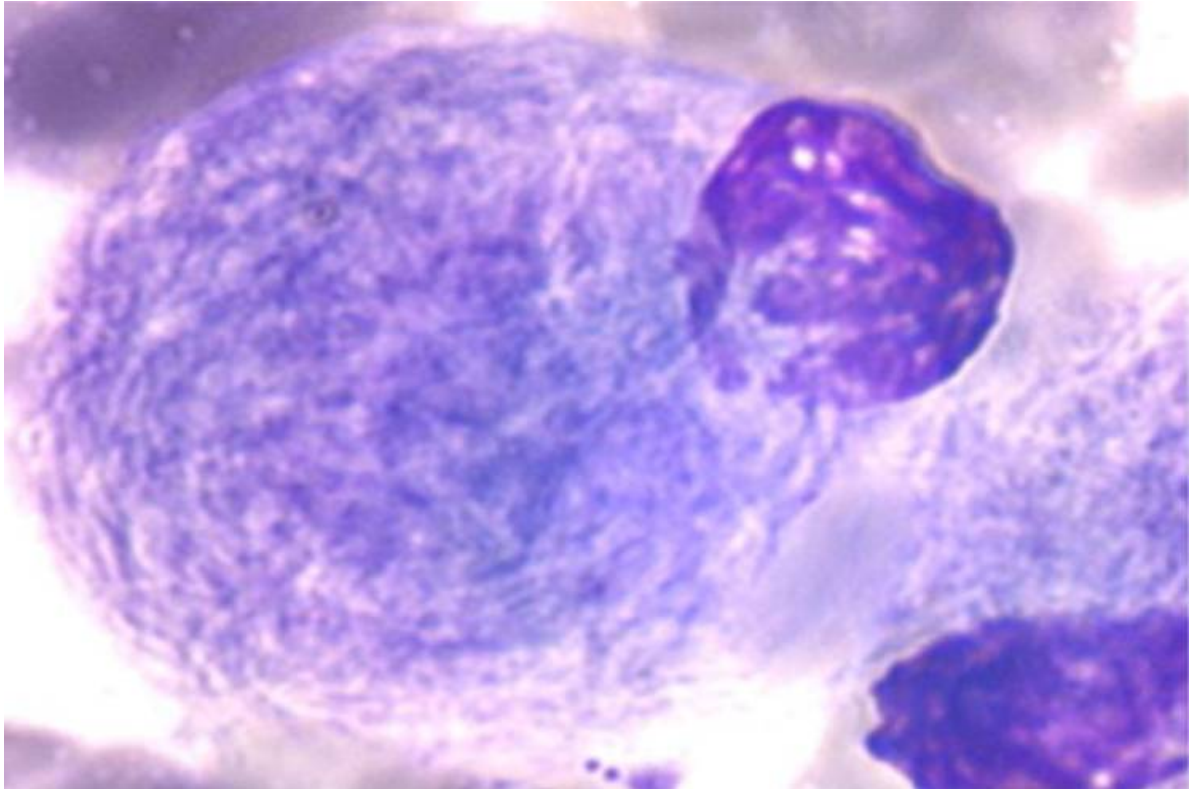


Figure 14 : Cellule de Gaucher en microscopie optique [60].

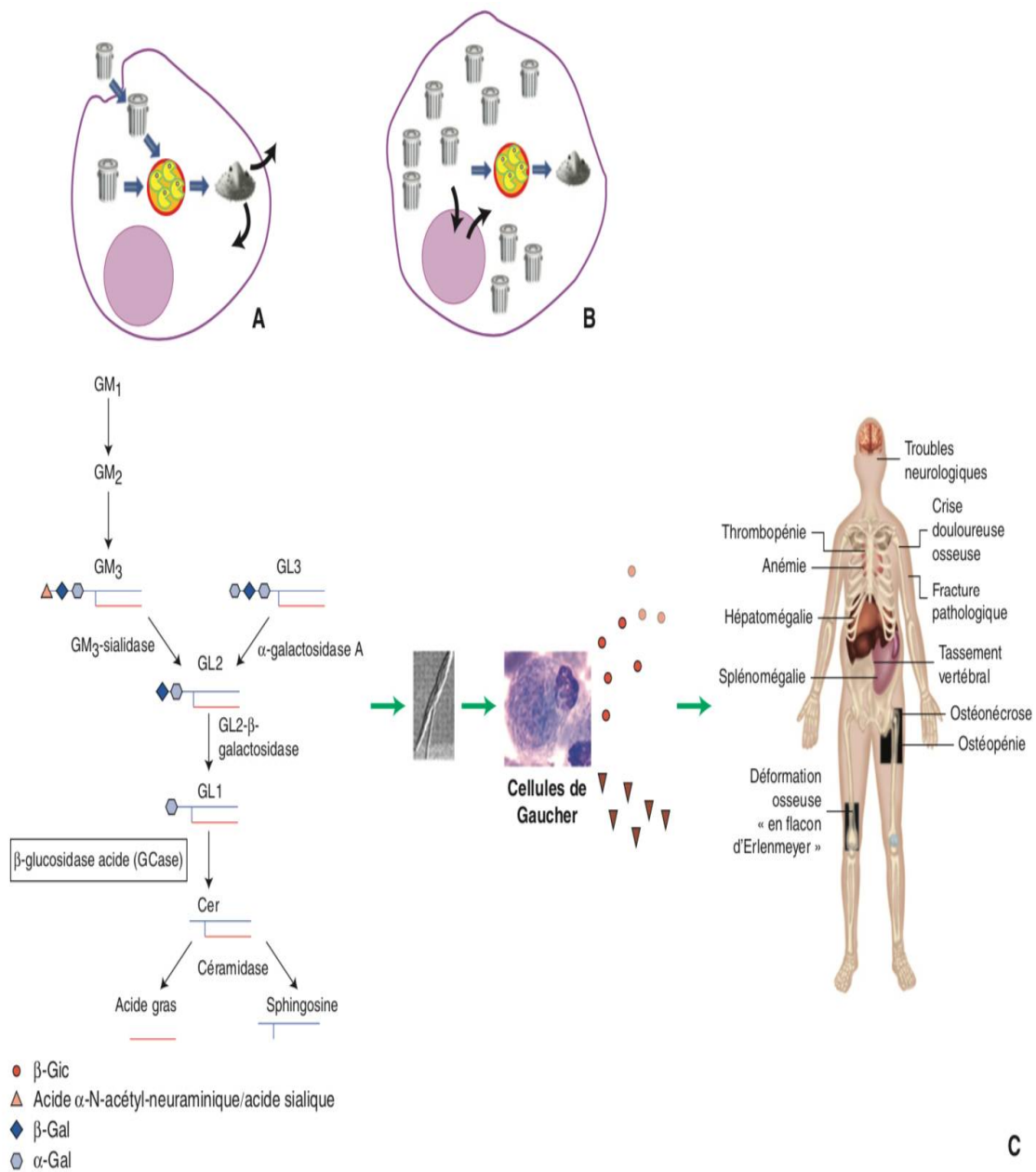


Figure 15 : Physiopathologie classique de la Maladie de Gaucher [55].

Le lysosome contient des enzymes actives à pH acide (A). Dans la MG, le déficit en Gcase entraîne l'accumulation de son substrat (Gcer) dans le cytoplasme du macrophage qui augmente de volume ; cet excès de métabolite va modifier le comportement de la cellule (B). Le Gcer forme des amas fibrillaires qui s'accumulent dans les macrophages et prennent un aspect « en papier froissé » et sont appelés cellules de Gaucher. Ces cellules de Gaucher infiltrent différents organes (moelle osseuse, rate, foie) et sont responsables des principaux signes de la maladie (C).

IV.2.1 Accumulation de glucosylcéramide

Le déficit enzymatique en glucocérébrosidase entraîne une accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des macrophages. Lorsque le lysosome est saturé, le relargage extra-lysosomal du glucosylcéramide forme un dépôt tubulaire organisé au niveau du réticulum endoplasmique, diffus et cytoplasmique. C'est cette accumulation lysosomale et extralysosomale de glucosylcéramide qui confère l'aspect lamellaire et volumineux des cellules de Gaucher [61].

IV.2.2 Sous-population des cellules de Gaucher

Les cellules de Gaucher sont issues d'une sous-population de cellules macrophagiques de type M2 issue d'une voie alternative de différenciation [62]. Ces dernières ont des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et qui ont pour fonction la réparation cellulaire, l'élimination des cellules hématopoïétiques et la phagocytose de noyaux érythroblastiques. Cependant, les monocytes (précurseurs de macrophages) présentent un déficit en Gcase homogène chez un même patient [63, 64]. On en conclut alors que des conséquences métaboliques dépendant de la différenciation cellulaire favorisent le phénotype « cellule de Gaucher ».

Des études indiquent la coexistence de cellules macrophagiques de type M1 inflammatoires à proximité des cellules de Gaucher et donnent l'aspect pseudo-inflammatoire décrit en microscopie optique [62].

L'étude du profil cytokinique plasmatique met en évidence que chez les patients atteints de la MG, on retrouve une élévation des cytokines, chimiokines ou d'autres molécules : interleukine (IL) IL-1b, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), macrophage inflammatory protein (MIP)-1b, IL-18, IL-10, transforming growth factor β (TGF- β), CCL18, chitotriosidase, CD14s, CD163s. Ces substances pourraient être impliquées dans la survenue de complications hématologiques et osseuses [65, 66]. L'ostéoporose serait liée à l'interleukine IL-10, qui inhibe l'activité ostéoblastique tandis que l'IL-1b, le M-CSF, le MIP-1a stimulent la résorption osseuse par augmentation de l'activité ostéoclastique [66, 67].

IV. 2.3 Autres conséquences métaboliques

Le groupe de P. Mistry [68] a identifié une voie métabolique différente du Gcer en excès et qui est privilégiée en cas de déficit en Gcase : Le Gcer en excès est déacétylé en glucosylsphingosine qui diffuse dans les liquides en raison de sa solubilité. Celle-ci est ensuite métabolisée en sphingosine et en sphingosine-1-phosphate (S1P) dans le cytoplasme sous l'action de la Gcase2 active à pH neutre et dépendante du gène GBA2 [69, 70].

L'accumulation de sphingosine serait responsable d'une toxicité osseuse. En effet, la délétion du gène GBA2 reverse le phénotype MG, en particulier sur le plan osseux [68].

L'atteinte neurologique serait également expliquée par l'accumulation de glucosylsphingosine qui entraînerait une dysfonction et une mort neuronale [59]. En effet, les cellules de Gaucher ne sont pas présentes dans le système nerveux

tandis que la glucosylsphingosine (normalement absente du cerveau humain) est détectable dans le cerveau de patients ayant une atteinte neurologique de la MG.

La glucosylsphingosine constituerait un biomarqueur plus spécifique et plus sensible que la chitotriosidase ou le CCL18 [69, 71].

La glucosylsphingosine représenterait également une source de S1P, qui influence la différenciation, la migration et la survie des lymphocytes et des macrophages [72].

IV.2.4 Étapes de la synthèse de la glucocérébrosidase impliquées dans le déficit enzymatique

Le déficit en Gcase est lié, en plus de l'atteinte directe de la fonction de la Gcase, à des anomalies d'adressage au lysosome ou de repliement moléculaire pendant le passage dans le réticulum endoplasmique. L'enzyme anormale est alors prise en charge par des molécules chaperonnes (telles que les systèmes Hsp70/90 et Hsp27) qui l'orientent vers le protéasome pour être dégradée [73, 74] (Figure 16).

L'adressage du Gcase, contrairement aux autres enzymes lysosomales, n'est pas dépendant du système du récepteur M6P cation dépendant, mais fait intervenir la lysosomal integral membrane protein 2 (LIMP-2), qui associée à des molécules adaptatrices (AP-1 et AP-3) permet à la Gcase de rejoindre le lysosome, où le pH acide permet de dissocier les molécules et d'activer la Gcase [75]. Des mutations de LIMP-2 associées à des troubles neurologiques ont été décrites [76, 77] et pourraient modifier le phénotype de la MG en l'orientant vers le type 3.

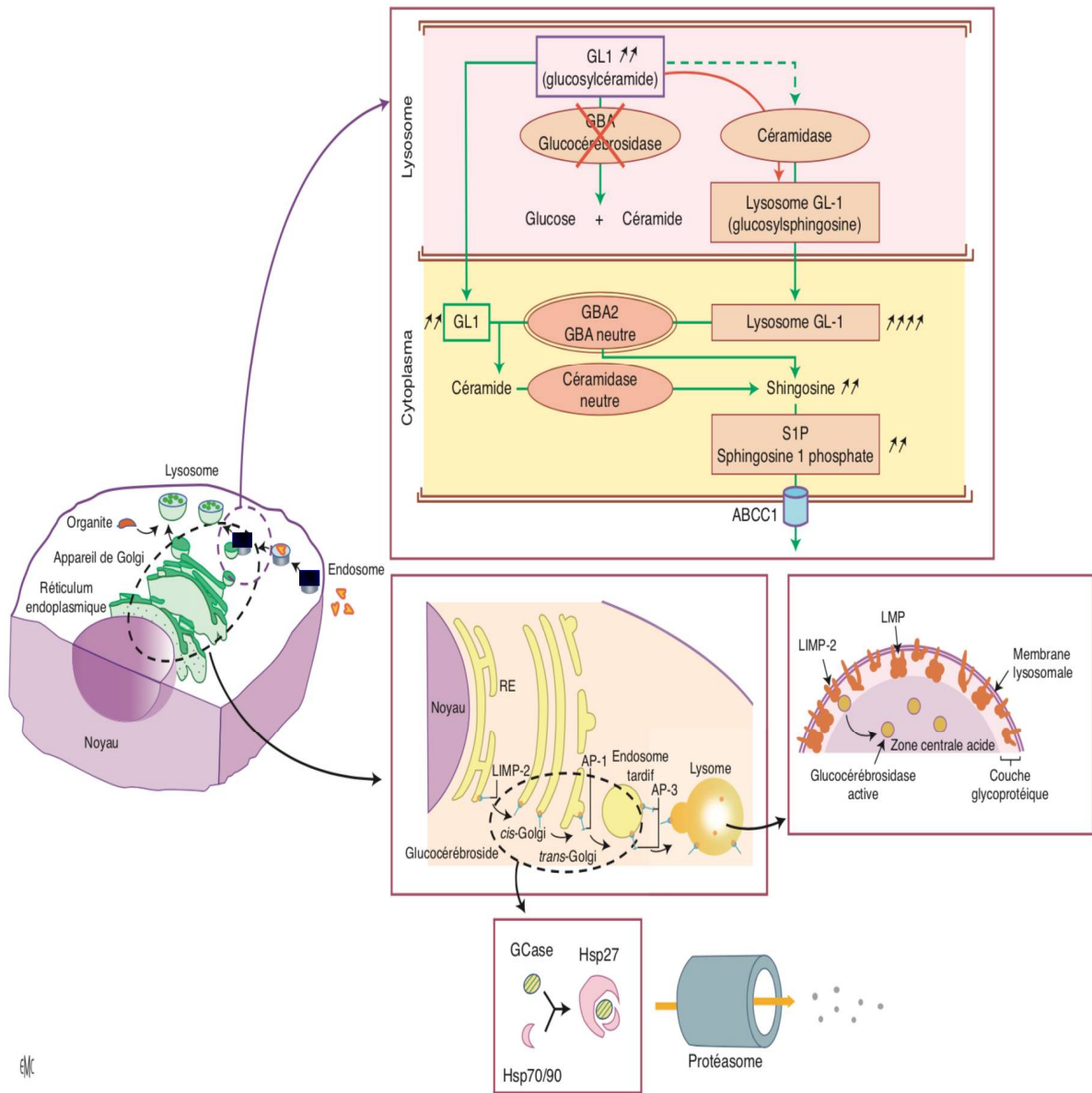


Figure 16 : Un impact plus large et plus complexe du déficit en glucocérébrosidase [55].

IV. 2.5 D'autres cellules sont également altérées

Le déficit en Gcase aurait un impact sur de nombreuses cellules dont les progéniteurs hématopoïétiques, les globules rouges, les cellules mésenchymateuses [63, 78, 79], les hépatocytes [80], ou les neurones chez les patients avec atteinte neurologique de la MG.

IV.2.6 Relation entre gène GBA1 et syndrome parkinsonien

Contrairement à la définition habituelle de la MG de type 1, certaines manifestations neurologiques ont été observées. En effet, chez les patients atteints de MG de type 1, le risque de maladie de Parkinson (MP) est augmenté de 6 à 17 fois par rapport à la population générale avec des formes plus précoces [81].

De plus, il existe une forte association entre les mutations du gène GBA et la MP. Une mutation du gène GBA, même à l'état hétérozygote et donc sans MG, engendre un déficit partiel de la Gcase aboutissant à un défaut de dégradation lysosomale de l'alpha-synucléine qui se polymérise pour former les corps de Lewy dans les neurones et qui sont caractéristiques de la MP [82]. Les mutations du gène GBA sont considérées comme facteurs de risque de syndrome parkinsonien [83, 84]. La prévalence des mutations hétérozygotes varie de 3 à 8% chez les patients parkinsoniens caucasiens [84, 85] et elle atteint 15 à 31% dans la population juive Ashkénaze [83].

Par ailleurs, l'excès de Gcer favorise l'agrégation des oligomères solubles en Corps de Lewy, qui eux-mêmes ont un effet inhibiteur de la Gcase [82, 86]. Des études plus récentes montrent que cet effet pourrait être modulé par la saposine C, ce qui pourrait expliquer la pénétrance limitée de cette atteinte neurologique chez les patients atteints de la MG [87, 88].

IV.2.7 Métabolisme du fer altéré

Le taux de ferritine, forme de stockage du fer, est augmenté dans les cellules de Gaucher. L'hépcidine, qui inhibe l'absorption intestinale du fer, est alors synthétisée par les cellules de Gaucher suite à leur stimulation par certaines cytokines, notamment l'IL-6 et l'IL-1. Ces cellules peuvent induire une rétention de fer par mécanisme autocrine [89] ainsi qu'une diminution des capacités de glycosylation, aboutissant à une baisse de la ferritine glycosylée [90]. Ainsi, la ferritine serait un biomarqueur intéressant pour évaluer l'activité de la maladie compte tenu de sa cinétique parallèle à l'activité de la MG [55]. En ce qui concerne les patients de notre série, le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez deux patients et a trouvé un taux de ferritinémie de 311ng/ml chez la première patiente, et un taux de 1438 ng/ml chez le troisième patient.

IV.2.8 Physiopathologie de l'atteinte osseuse

L'atteinte osseuse dans la MG est responsable d'une dégradation importante de la qualité de vie des patients. Les complications ostéo-articulaires peuvent être aiguës ou insidieuses et chroniques, parfois même révélatrices de la maladie. L'atteinte osseuse est présente chez trois quarts des patients. Elle n'est pas toujours corrélée à la sévérité hématologique ou à l'organomégalie [91], elle

est plus sévère chez les patients splénectomisés [92] et elle paraît moins fréquente chez les patients au génotype L444P/L444P [93].

L'atteinte osseuse dans la MG est expliquée par l'infiltration progressive de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher qui provoque une expansion volumique médullaire, une augmentation de la pression intra-médullaire à l'origine de douleurs et d'amincissement des corticales et des hémorragies sous-chondrales, favorisées par les troubles de la coagulation [91].

De plus, l'infiltration médullaire par les cellules de Gaucher aboutit à des phénomènes ischémiques locaux par compression extrinsèque des vaisseaux intra-osseux. Cette compression, associée à la modification du microenvironnement médullaire et les anomalies des globules rouges entraîne l'apparition de foyers de nécrose puis leur sclérose cicatricielle. Des effets généraux et focaux s'en suivent par la libération de cytokines notamment d'IL-1, d'IL-6 et de TGF ainsi que d'enzymes lysosomales activant les ostéoclastes, aboutissant à un trouble du remodelage osseux. Ainsi, le modelage métaphyse/diaphyse permettant la tubulation métaphysaire des os longs ne se fait pas (Figure 17).

Les conséquences radiologiques seront donc, en plus de l'aspect en flacon d'Erlenmeyer que l'on peut observer au niveau de l'extrémité inférieure du fémur, des images lytiques, un amincissement des corticales osseuses, une ostéopénie et une ostéoporose. Des zones localisées de condensation en volute de fumée peuvent être visualisées au niveau des diaphyses : ce sont des zones d'ostéosclérose serpentineuses représentant une séquelle calcifiée du pourtour des zones ischémiques métaphysaires ou diaphysaires [95].

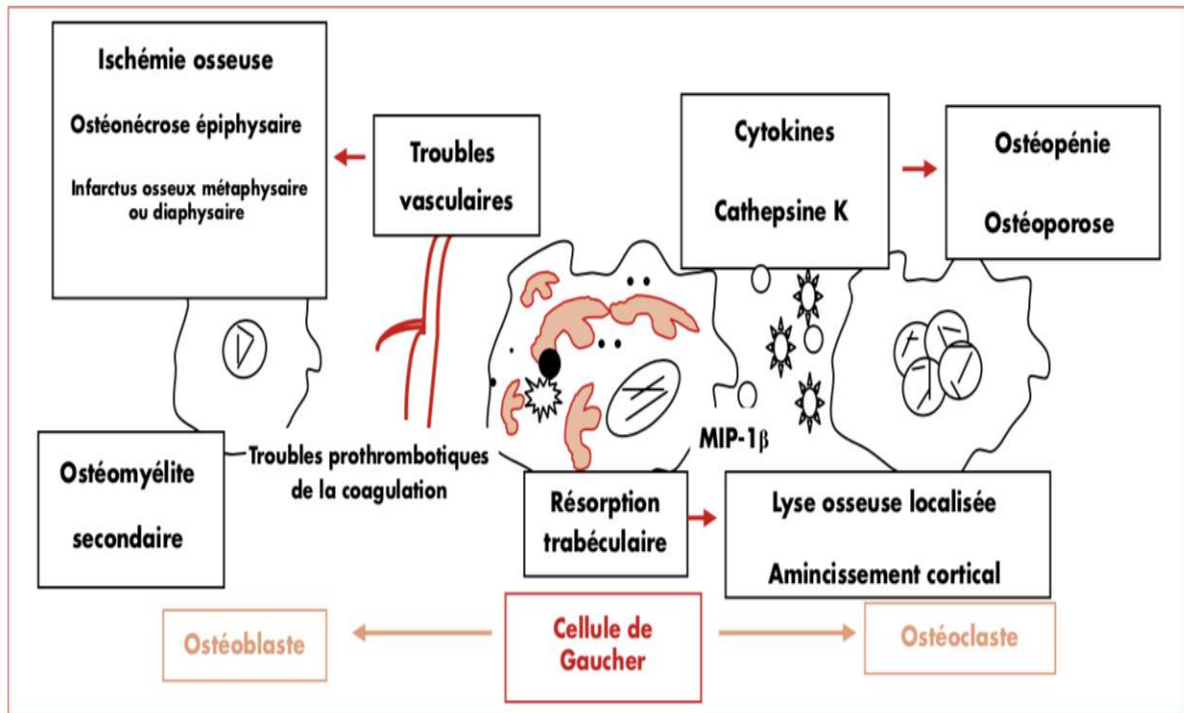


Figure 17 : Physiopathologie de l'atteinte osseuse [94].

Les atteintes ostéoarticulaires de la maladie de Gaucher peuvent être à l'origine d'arthrose, particulièrement de coxarthrose ou de gonarthrose, pouvant nécessiter la mise en place de prothèse [93]. Des complications neurologiques aiguës à type de compression médullaire ou de syndrome de la queue de cheval sur fracture vertébrale peuvent survenir [96].

La mise en évidence d'un composant monoclonal non exceptionnel au cours de la maladie de Gaucher peut être un signe annonciateur de myélome dont le risque est 6 fois supérieur comparativement à la population normale [97, 98].

IV.2.9 Rôle du complément

Dans la MG, l'accumulation de Gcer dans les macrophages aboutit à une inflammation chronique. Les mécanismes qui relient l'excès de Gcer à l'inflammation tissulaire restent inconnus. Dans un modèle expérimental de souris, il a été démontré que l'activation du complément C5a et de son récepteur C5aR1 contrôle l'accumulation de Gcer et la réponse inflammatoire dans la MG [99].

En effet, l'activation locale et systémique du complément chez les souris déficientes en Gcase ou chez lesquelles la Gcase a été inhibée pharmacologiquement entraîne une accumulation de Gcer, une inflammation tissulaire et la production de cytokines pro-inflammatoires.

Toutes les souris dont la Gcase a été inhibée sont mortes dans les 4-5 semaines, tandis que les souris déficientes en Gcase et en C5aR1 et les souris de type sauvage chez lesquelles Gcase et C5aR étaient inhibées

pharmacologiquement ont été protégées de ces effets indésirables et ont donc survécu.

Chez la souris et l'homme, le déficit en Gcase est associé à une formation d'auto-anticorps IgG spécifiques dirigés contre le Gcer conduisant à l'activation du complément et à la production de C5a. L'activation ultérieure de C5aR1 contrôle la production d'UDP-glucose céramide glucosyltransférase (enzyme catalysant la formation de Gcer), faisant ainsi basculer l'équilibre entre la formation et la dégradation de la Gcer.

Les traitements par substitution enzymatique et par réduction du substrat étant coûteux et menant à une amélioration incomplète et hétérogène de la symptomatologie [73], le ciblage de C5aR1 pourrait servir d'option thérapeutique pour les patients atteints de la MG et, éventuellement, d'autres maladies lysosomales [100].

IV.2.10 Physiopathologie de l'asthénie chronique

L'asthénie est attribuée à plusieurs facteurs, notamment aux troubles du métabolisme, la myopathie, ou l'augmentation de la concentration de cytokines. Toutefois, d'autres facteurs tels que l'anémie, la douleur, l'atteinte osseuse, la neuropathie périphérique, l'anxiété, les troubles du sommeil, la détresse émotionnelle, l'activité physique et les effets secondaires des médicaments peuvent être impliqués [101-103]. De plus, une faiblesse musculo-tendineuse pourrait être impliquée dans le développement de l'asthénie.

V. DIAGNOSTIC POSITIF ET EVALUATION INITIALE

L'objectif de l'évaluation initiale est de confirmer le diagnostic de la MG, d'évaluer son retentissement et sa sévérité, ainsi que de poser l'indication thérapeutique. Cette évaluation est pluridisciplinaire impliquant un interniste, hématalogue, pédiatre, rhumatologue, gastro-entérologue, radiologue, orthopédiste, généticien, et coordonnée par un médecin spécialiste hospitalier [10].

V.1 Présentations cliniques

On distingue trois formes cliniques de la MG selon l'absence (type 1) ou la présence (types 2 et 3) d'atteinte neurologique. On retrouve également des formes asymptomatiques et une forme fœtale exceptionnelle. Il semble plutôt exister un continuum entre ces différents phénotypes, basé sur la présence et l'intensité des manifestations neurologiques (Figure 18) [9].

V.1.1 Le type 1 chronique non neurologique

Il s'agit de la forme la plus fréquente (95% des cas) [7]. Elle est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique et par une atteinte exclusivement viscérale chez l'adulte :

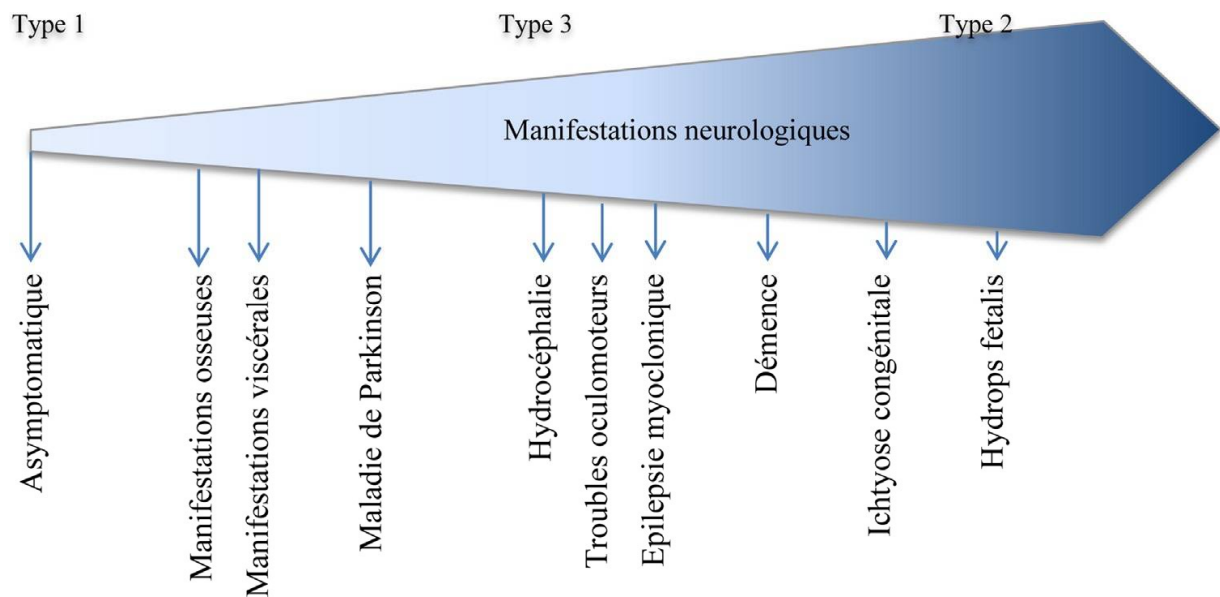


Figure 18 : Continuum clinique entre les phénotypes de la maladie de Gaucher en fonction des manifestations neurologiques [60].

V.1.1.1 Organomégalie :

La splénomégalie est souvent associée à une hépatomégalie. On a noté une splénomégalie chez les trois patients, tandis que seul un patient présentait une hépatomégalie associée. L'organomégalie peut s'accompagner de douleurs de l'hypochondre droit ou gauche, qui peuvent être très intenses en cas d'infarctus hépatique ou splénique. Les ruptures spléniques restent exceptionnelles [104]. La splénomégalie, associée à une thrombopénie évoque des diagnostics différentiels plus fréquents : hypertension portale, infections virales, hémopathies lymphoïdes, maladies auto-immunes... Ainsi, certains patients sont splénectomisés avant que le diagnostic de la MG soit évoqué, exposant aux complications de la splénectomie et l'aggravation de la MG [12, 105].

V.1.1.2 Syndrome hémorragique:

Les hémorragies sont le plus souvent modérées, elles peuvent se manifester sous forme d'épistaxis, gingivorragies, hématomes spontanés, pétéchies ou d'hémorragies plus graves à l'occasion de gestes chirurgicaux ou traumatismes [106]. Le syndrome hémorragique n'a été rapporté que chez la première patiente, qui consiste en épistaxis de moyenne abondance évoluant depuis l'enfance.

V.1.1.3 Atteintes osseuses :

L'atteinte osseuse dans le registre international de la maladie de Gaucher se manifeste par [93]:

- Des douleurs osseuses chroniques plus ou moins invalidantes dans 63% des cas.
- Des crises douloureuses aiguës dans 33% des cas : ce sont des crises douloureuses aiguës hyperalgiques prédominant au bassin et aux membres inférieurs, plus rarement aux membres supérieurs. Ces crises peuvent être associées à un syndrome inflammatoire qui se manifeste cliniquement par un gonflement accompagné d'une fièvre, et biologiquement par une hyperleucocytose avec vitesse de sédimentation élevée. Les crises douloureuses peuvent parfois révéler un processus d'ostéonécrose.
- 94% des patients ont des anomalies radiologiques ou ostéoarticulaires, dont certaines peuvent être asymptomatiques et uniquement dépistées par l'imagerie :
 - Une infiltration médullaire a été retrouvée dans 40% des cas.
 - Une ostéopénie a été objectivée dans 42% des cas.
 - Des déformations des extrémités inférieures des fémurs en flacon d'Erlenmeyer ont été décrites dans 46% des cas.
 - Des infarctus osseux ont été détectés dans 25% des cas : Ils concernent les os plats, les os longs ou les os courts.
 - Une ostéonécrose aseptique a été diagnostiquée dans 25% des cas: Les ostéonécroses surviennent au niveau des épiphyses (têtes fémorales, humérales, condyles fémoraux, plateaux tibiaux et plus rarement au niveau des pieds (astragales, calcanéum), des métacarpes, des corps vertébraux et de la mâchoire.

Les ostéonécroses épiphysaires peuvent mener à une arthrose pouvant justifier un remplacement prothétique de l'articulation.

- La survenue de fracture a été notée dans 15% des cas, pouvant être traumatique ou spontanée.
 - Des lésions lytiques ont été décrites dans 8% des cas.
 - Une prothèse articulaire a été nécessaire dans 8% des cas: ce geste nécessite des hospitalisations et des séances de rééducation avec des répercussions socio-professionnelles lourdes chez les sujets jeunes.
- L'ostéomyélite est rare actuellement et peut être d'origine infectieuse iatrogène. Elle peut compliquer une biopsie ostéo-médullaire, qui est déconseillée dans la MG, vu la disponibilité de méthodes diagnostiques performantes et moins invasives. La biopsie ostéo-médullaire expose également au risque de saignements suite à la thrombopénie et aux troubles de la coagulation. Néanmoins, elle est souvent pratiquée avant le diagnostic de la MG [107, 108]. L'ostéomyélite peut aussi compliquer une chirurgie orthopédique. Ce risque peut être prévenu par une antibioprofylaxie [109].

L'atteinte osseuse a été notée chez deux patients de notre série, prédominant au bassin (ostéonécrose de la tête fémorale) et aux membres inférieurs, se manifestant par une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer aux radiographies standards chez deux patients. Dans la série de 11 cas de l'hôpital d'enfants de Rabat, les manifestations osseuses ont été notées chez 56% des patients, dont 33,5% rapportaient des douleurs osseuses et 22,5% présentaient des fractures osseuses [51].

V.1.1.4 Asthénie:

L'asthénie chronique est le symptôme le plus fréquent dans la MG, pouvant retentir sur la vie scolaire ou socio-professionnelle [110]. Elle est évaluée par l'échelle visuelle analogique (EVA) et la qualité de vie peut être évaluée par une échelle type SF36 ou EQ-5D [111]. L'asthénie a été rapportée par deux patients de notre série.

V.1.1.5 D'autres manifestations sont rares :

- Atteinte Cutanée :

Une pigmentation brun-jaune prédominant sur le visage et en regard des tibias a été décrite [112].

- Atteintes oculaires :

Des troubles oculomoteurs, des opacités cornéennes et un amincissement de la rétine ont été notés chez des patients atteints de la MG [113, 114]. L'atteinte ophtalmologique serait un marqueur précoce de l'atteinte neurologique dans la MG, notamment chez la population pédiatrique, où la reclassification de la maladie en MG de type 3 ne se fait que tardivement [115]. Des lésions vitréo-rétiniennes peuvent être retrouvées dans 25% des cas de la MG de type 3, et des lésions sous-rétiniennes avec atrophie rétinienne ont été observées dans des formes plus avancées de la MG de type 3. Le pic de vitesse des saccades verticales serait le marqueur le plus prometteur de l'atteinte neurologique car son évolution est la mieux corrélée à la symptomatologie neurologique [116].

- Troubles salivaires :

Une diminution de la sécrétion salivaire avec parfois syndrome sec a été notée [117].

- Atteintes cardiaques :

Une péricardite, pouvant être hémorragique voire constrictive, peut se voir chez certains patients. La péricardite a été diagnostiquée chez deux patients de notre série. Des infiltrats myocardiques et des calcifications valvulaires ont également été rapportés [118, 119].

- Manifestations pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire peut être infra-clinique ou se manifester bruyamment par une symptomatologie sévère [120]. Les manifestations les plus souvent rapportées sont des épisodes de toux, des épisodes de wheezing récurrents, une dyspnée pouvant être liée à une pneumopathie interstitielle, et une hypertension artérielle pulmonaire [121, 122]. Ces manifestations sont dues à l'infiltration des espaces alvéolaires et/ou des septas intra-lobulaires par les cellules de Gaucher [123]. Un syndrome restrictif et une hypoplasie pulmonaire peuvent apparaître progressivement suite aux déformations du rachis et à l'hépatosplénomégalie [124].

- Atteintes gastro-intestinales :

Elles peuvent se manifester par des varices œsophagiennes, une entéropathie exsudative, des adénopathies mésentériques, une hyperplasie lymphoïde iléale, une hémorragie digestive ou une infiltration colique [125, 126].

- Affections biliaires :

Les lithiases vésiculaires chez les patients atteints de la MG sont 5 fois plus fréquentes que dans la population générale. Elles sont composées de cholestérol et de glucosylcéramide [80, 127, 128] .

- Atteintes rénales :

Une hyperfiltration glomérulaire a été observée chez des patients atteints de la MG en particulier ceux présentant une activité plus importante, mais ce phénomène ne semble pas être associé à un déclin ultérieur de la fonction rénale [129]. Des cas de syndrome néphrotique ont également été rapportés, régressant sous traitement enzymatique [129].

V.1.1.6 Formes asymptomatiques

Le dépistage des formes asymptomatiques de la MG est possible par la recherche de mutations dans le gène GBA1. Néanmoins, une étude prospective sur deux ans portant sur 68 cas asymptomatiques a établi qu'il n'y avait pas d'aggravation de la symptomatologie, que l'évolution était stable, et que la qualité de vie était similaire à la population générale. Ainsi, les formes asymptomatiques ne requièrent pas de suivi régulier et ne justifient pas un traitement enzymatique « prophylactique » [130].

V.1.2 Le type 2 aigu neurologique

C'est la forme la plus rare et la plus sévère : elle représente moins de 1% des cas et est caractérisée par la présence de troubles neurologiques d'apparition précoce et d'évolution rapide [7]. Les manifestations neurologiques débutent dès

l'âge de 3 mois par une hépato-splénomégalie associée à une atteinte neurologique sévère. Elle débute par une atteinte des nerfs crâniens (paralysie oculomotrice horizontale ou un strabisme fixé bilatéral), puis évolue vers une encéphalopathie rapidement progressive associant des signes d'atteinte du tronc cérébral (stridor, apnée centrale, troubles de la déglutition, accès d'opisthotonos), mais l'éveil et le contact restent longtemps normaux.

Plus rarement et tardivement, on retrouve une spasticité progressive, des mouvements choréo-athétosiques et une épilepsie myoclonique rebelle aux traitements antiépileptiques. L'évolution est fatale en deux ans en moyenne.

À l'hôpital d'enfants de Rabat, deux cas de la MG de type 2 ont été diagnostiqués à l'âge de 3 et 18 mois [51]. En plus des manifestations viscérales comprenant une hépato-splénomégalie, des cytopénies et un retard de croissance, des symptômes neurologiques ont été notés, se manifestant par des convulsions pour le premier cas et un retard psychomoteur, une hypertonie et un strabisme pour le second cas. Le traitement était purement palliatif pour les deux cas car l'évolution était fatale en un mois pour le premier cas et en trois mois pour le second cas.

V.1.3 Le type 3 subaigu neurologique ou forme juvénile

Cette forme représente moins de 5% des cas. Elle débute avant l'âge de 2 ans comme une maladie purement viscérale similaire au type 1 puis s'ajoutent des signes neurologiques à l'adolescence ou plus rarement à l'âge adulte. Cette forme évolue moins rapidement par rapport au type 2 [7, 50, 96, 131].

L'atteinte neurologique dans le type 3 est de sévérité très variable. En effet, on peut retrouver une ophtalmoplégie isolée, un syndrome cérébelleux, ou une encéphalopathie progressive conduisant au polyhandicap dans les formes les plus sévères. Cette encéphalopathie débute généralement par une apraxie oculomotrice et associe une épilepsie myoclonique, des myoclonies non épileptiques, spasticité et démence.

On peut retrouver une cyphose thoracique inexplicée, non reliée aux tassements vertébraux [132, 133].

V.1.4 La forme fœtale

Elle est exceptionnelle et se manifeste par une anasarque fœto-placentaire, un retard de croissance intra-utérin, une microcéphalie, une hépatosplénomégalie, une ichtyose, un immobilisme fœtal conduisant à une arthrogrypose [134].

Son évolution est fatale par une mort fœtale in utero ou un décès néonatal précoce.

V.2 Examens complémentaires

V.2.1 Biologie

V.2.1.1 Mesure de l'activité de la Gcase

Après un examen clinique complet et en l'absence d'étiologie, la MG doit être recherchée par le dosage de l'activité de la Gcase dans les leucocytes obtenus par prélèvement sanguin (méthode de référence).

Le dosage de la Gcase est indiqué dans les situations suivantes [107] :

- Avant toute splénectomie.
- En cas d'ostéonécrose de la tête fémorale ou de crise douloureuse osseuse, voire en cas de douleurs des extrémités ou de douleurs diffuses inexplicables.
- En cas d'hyperferritinémie associée à une thrombopénie inexplicée
- Devant une hyperferritinémie associée à une splénomégalie d'étiologie non évidente.
- Devant une hypergammaglobulinémie associée à une thrombopénie modérée.
- Devant des dyscrasies plasmocytaires. En effet, ce dosage s'est révélé anormal dans 7% des cas étudiés [135].

La mise en évidence du déficit enzymatique confirme le diagnostic de la maladie de Gaucher. Le diagnostic a été confirmé chez les trois patients de notre étude avec une activité de la Gcase effondrée.

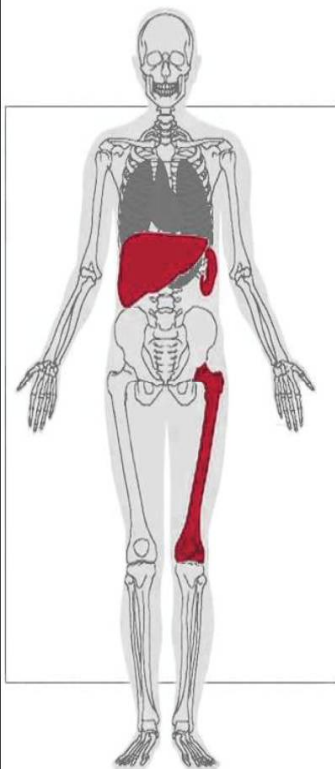
Très exceptionnellement, l'activité enzymatique peut être normale et il peut s'agir d'un déficit en son activateur, la saposine C [5].

Le dépistage de la MG peut être réalisé par dosage de l'activité enzymatique en déposant des tâches de sang (Dried Blood Spots : DBS) obtenues par prélèvement simple ou prélèvement capillaire sur papier buvard (Figure 19). Toutefois, ce test doit être répété afin d'éviter les faux négatifs, et doit être confirmé par la méthode de référence [136-138].

V.2.1.2 Recherche des mutations du gène GBA

L'analyse du gène *GBA1* doit être réalisée chez tous les patients afin d'identifier les variants pathogènes des deux allèles. Plus de 300 mutations ont été décrites. Le génotype peut apporter des informations sur le pronostic et sur le phénotype. Les seules corrélations significatives entre le génotype et le phénotype concernent les mutations suivantes :

- N370S (ou c.1226A>G) : présente à l'état homozygote (25 à 30% des patients) ou hétérozygote, elle exclut le risque de maladie de Gaucher de type 2 ou de type 3, mais ne prédit pas la sévérité de l'atteinte osseuse ou viscérale [139]. Cette mutation a été retrouvée chez le troisième patient.
- L444P (ou c.1448T>C) : présente à l'état homozygote (6% des patients), elle est associée à un très haut risque de développer une maladie de Gaucher de type 3 [140-142].



DRIED BLOOD SPOT (DBS) TEST

DBS kits are available to assist you with proper collection, handling, and shipping of DBS cards to a designated laboratory.



WHOLE BLOOD SAMPLING

Alternatively, designated laboratories can perform a GBA1 assay on a whole blood sample.



Figure 19 : Présentation d'un kit de dépistage de la maladie de Gaucher par Dried Blood Spots (DBS) [143].

- Dans le type 3, l'homozygotie de la mutation D409H (exceptionnelle) expose à la survenue de calcifications valvulaires mitrales et aortiques et d'opacités cornéennes [119, 144, 145].
- Les patients porteurs de deux mutations « nulles », c'est-à-dire responsables d'une absence totale d'activité enzymatique (ex : RecNciI, c.84dupG...) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (formes fœtales et de type 2 incompatibles avec la vie).

Les variations phénotypiques intra familiales (avec un même génotype) sont fréquentes et mal expliquées pour l'instant [146, 147]. Il est aussi important de noter que les différentes combinaisons d'allèles aboutissent à des phénotypes variables (Tableau 3) [148].

Dans le cas d'un exceptionnel déficit en saposine C, le diagnostic est posé après le séquençage du gène *PSAP* [6].

V.2.1.3 Hémogramme et numération plaquettaire

La thrombopénie est présente dans 90% des cas et de degré variable [93]. L'anémie est présente dans 56% des cas, souvent modérée [149]. Une leucopénie peut rarement être observée.

Ces cytopénies sont attribuées à la séquestration splénique et à l'infiltration médullaire, mais un impact direct sur les cellules souches hématopoïétiques a été décrit [63, 79]. En effet, une atteinte des trois lignées a été objectivée chez les trois patients.

En cas de splénectomie, l'hémogramme doit être interprété en conséquence.

Variant pathogène	Individus atteints (%)	Âge moyen de début (ans)	Hépatomégalie massive (%)	Splénomégalie massive (%)	Ostéopénie (%)	Lésions osseuses (%)	Douleurs osseuses (%)
N370S/N370S	29	30,1	Rare <5	10-15	83,3	86,9	36,2
N370S/autre	20	17,4	Rare <5	≈30	70,5	83,8	36,8
N370S/L444P	16	18,6	Rare ≈5	≈30	75,7	77,7	40,6
N370S/84GG	12	10,9	≈70	≈65	81,5	96,3	44,1
L444P/L444P	6	2,7	>50	>50	≈80	≈80	35-40
L444P/autre	3	7,4	>50	>50	≈80	≈0	35-40

Tableau 3 : Proportions des individus porteurs de variants pathogènes du gène GBA et corrélations avec la sévérité du phénotype [34, 148].

V.2.1.4 Bilan d'hémostase : TQ et TCA

En plus de la numération plaquettaire, le temps de céphaline + activateur et le temps de quick peuvent être allongés [150, 151]. Ceci peut être lié à un déficit en facteur X, en facteur V, ou en thrombine [151].

Un déficit en facteur XI est fréquent chez les Ashkénazes, en général sans conséquence hémorragique propre et une thrombopathie peut y être associée [152, 153].

Le bilan d'hémostase était perturbé chez la première patiente suite à une insuffisance hépatocellulaire, avec un TP et TCA allongés, et une activité déficitaire du facteur XI.

V.2.1.5 Protéines totales, électrophorèse des protéines sériques et immunofixation

Une hypergammaglobulinémie polyclonale peut être détectée sur l'électrophorèse des protéines comme chez la première patiente. Ce bilan peut être complété ultérieurement par une immunofixation. Plus rarement, ces examens mettent en évidence une gammopathie monoclonale de type MGUS.

La recherche d'une hypergammaglobulinémie s'est révélée pertinente dans le cas d'une patiente suivie pour une thrombopénie isolée et qui présentait secondairement une splénomégalie. Le myélogramme a permis de poser le diagnostic de la MG type 1. Rétrospectivement, la présence initiale d'éléments biologiques évocateurs, notamment l'hyperferritinémie, et l'hypergammaglobulinémie auraient pu orienter vers le diagnostic [154].

V.2.1.6 Bilan hépatique

Ce bilan est souvent perturbé, et inclut le dosage des transaminases, gamma glutamyl transférase (GGT), les phosphatases alcalines et la bilirubine totale [155].

V.2.1.7 Bilan rénal

Un ionogramme sanguin ainsi qu'un dosage de l'urée et de la créatinine sanguines avec estimation de la clairance de la créatinine sont recommandés [107]. Une hyperfiltration glomérulaire peut être objectivée, notamment chez les patients présentant une élévation des biomarqueurs de la MG [129].

V.2.1.8 Bilan phosphocalcique

Un dosage de la calcémie, phosphorémie, et du taux de 25-OH vitamine D₃ peut être demandé pour détecter un trouble du métabolisme osseux [107].

V.2.1.9 Bilan lipidique

Le taux de cholestérol HDL peut être diminué, mais ceci n'entraîne pas de risque cardiovasculaire évident et se corrige sous traitement [156].

V.2.1.10 Biomarqueurs de la MG

Le dosage des phosphatases acides tartrate résistantes et l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont devenus obsolètes car ils sont peu spécifiques [157]. Actuellement, quatre biomarqueurs sont recommandés :

- L'activité plasmatique de la chitotriosidase :

Comme chez le deuxième patient, la chitotriosidase est classiquement augmentée sans traitement. Elle est produite par les cellules de Gaucher, permet le suivi de l'efficacité thérapeutique et aurait une valeur pronostique [158]. Toutefois, son intérêt peut être diminué compte tenu de l'hétérogénéité génétique de son gène CH1T1 dans la population générale. En effet, une éventuelle mutation de ce gène (duplication de 24 pb) conduit à un déficit total en chitotriosidase dans 6% de la population générale en cas d'homozygotie, ou un déficit partiel dans 30% de la population générale en cas d'hétérozygotie [159, 160]. Des polymorphismes sont également susceptibles de modifier le niveau d'activité. Une augmentation modérée de la chitotriosidase est observée dans d'autres maladies de surcharge lysosomale telles que la maladie de Niemann-Pick A et B, la maladie de Wolman, et aussi dans d'autres pathologies telles que l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer, le cancer du sein, la sarcoïdose, la bêta-thalassémie ou le paludisme [161-167].

- Le dosage plasmatique du CCL18 :

Il s'agit d'une chimiokine produite par différents types cellulaires, mais en particulier les macrophages et les cellules dendritiques. Dans la MG, le taux de CCL18 est augmenté et sa cinétique est similaire à celle de la chitotriosidase, et la variabilité interindividuelle serait moins importante par rapport à la chitotriosidase car aucun polymorphisme génétique n'est connu à ce jour [62, 168]. Ce marqueur est aussi augmenté dans d'autres pathologies comme l'athérosclérose, la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde, certains cancers et la bêta-thalassémie [169-173].

- La glucosylsphingosine ou lysoglucosylcéramide ou Lyso-Gb1:

Comme décrit précédemment, ce biomarqueur serait le plus performant pour évaluer l'activité et le suivi de la MG [69, 71, 174-176].

- La ferritine :

Ce biomarqueur est moins spécifique que les précédents, mais son suivi est recommandé car il pourrait être prédictif de la survenue de complications osseuses [177]. La ferritinémie est fréquemment augmentée en cas de MG du fait de l'activation macrophagique par l'accumulation de glucosylcéramide ou d'une dérégulation de l'hepcidine par les cytokines secrétées par le macrophage [178, 179]. L'hyperferritinémie dans la MG est associée à un taux de fer sérique et un coefficient de saturation de la transferrine normaux. Dans le cas d'une carence martiale, le coefficient de saturation de la transferrine est abaissé [158]. La ferritinémie a été dosée chez deux patients de notre série, et était très augmentée.

L'hyperferritinémie ne pose pas l'indication des saignées sauf en cas d'hémochromatose associée. Dans ce cas le coefficient de saturation de la transferrine est augmenté [178, 179].

V.2.1.11 Génotypage du cytochrome CYP2D6 :

Il est nécessaire avant toute prescription d'éliglustat (voir chapitre VI).

V.2.1.12 Autres :

- Médullogramme :

Fréquemment réalisé devant le tableau habituel de splénomégalie avec thrombopénie, il oriente le diagnostic en mettant en évidence les cellules de Gaucher. Parfois, le médullogramme peut être normal alors qu'il s'agit d'une MG, car les lésions sont segmentaires et focales. Il faut aussi distinguer les cellules pseudo-Gaucher observées dans certaines hémopathies comme le myélome multiple et certains lymphomes, dont les manifestations cliniques peuvent être similaires à la MG. La confirmation enzymatique est donc obligatoire.

Une fois que le diagnostic de la MG est établi, le myélogramme n'est indiqué qu'en cas de pic monoclonal nécessitant une exploration.

- CRP :

Elle peut être élevée en cas de crises osseuses, d'infarctus osseux ou de complications infectieuses (ostéomyélite).

V.2.2 Imagerie

V.2.2.1 L'échographie abdominale :

Elle est largement utilisée en première intention devant le tableau d'hépatosplénomégalie.

V.2.2.2 IRM hépatosplénique :

C'est l'examen de choix pour évaluer les dimensions de la rate et du foie ainsi que leur morphologie. La rate peut contenir des nodules en rapport avec des « gaucheromes » devant faire éliminer une hémopathie [55].

La TDM abdominale peut être utilisée mais son utilisation est déconseillée à long terme compte tenu des effets indésirables des irradiations répétées.

V.2.2.3 IRM osseuse (rachis, bassin, fémurs, tibias et de toute autre localisation symptomatique)

L'IRM osseuse est l'examen de choix pour évaluer le tissu osseux. Elle permet de :

- Quantifier le degré d'infiltration osseuse par les cellules de Gaucher, apparaissant en hyposignal en T1 et T2.
- Apprécier l'extension des lésions, leur caractère récent (œdème d'un infarctus récent) ou ancien.
- Suivre le degré d'infiltration au cours de la maladie et sous traitement [180, 181].
- Objectiver des lésions d'ostéocondensation ou d'ostéosclérose des os plats (en faveur d'un infarctus osseux antérieur) ou des os longs, un amincissement de la corticale, des lésions lytiques, une déformation fémorale en flacon d'Erlenmeyer.

Plusieurs scores sont utilisés dans la littérature [182]. Quelle que soit la méthode utilisée, le radiologue doit pouvoir quantifier le degré d'infiltration osseuse.

V.2.2.4 Ostéodensitométrie (rachis lombaire et col fémoral)

La diminution de la minéralisation osseuse, fréquente dans la MG, est corrélée au génotype et à l'hépatosplénomégalie [183]. Elle est définie de la façon suivante :

- Ostéopénie : T-score > -2 avant l'âge de 50 ans et avant la ménopause ou T-score entre -1 et $-2,5$ après l'âge de 50 ans et après la ménopause
- Ostéoporose : T-score ≤ -2 avant l'âge de 50 ans et avant la ménopause ou T score $\leq -2,5$ après l'âge de 50 ans et après la ménopause

V.2.2.5 Radiographies osseuses :

L'évaluation initiale comprend des radiographies du bassin, du rachis, des fémurs, des tibias et des humérus. Ces radiographies ne sont pas renouvelées systématiquement ensuite dans le suivi, en dehors d'une surveillance spécifique [184]. Elles permettent de rechercher :

- Des lésions lytiques sans ostéocondensation périphérique
- Des séquelles de fractures traumatiques ou pathologiques
- Des ostéonécroses ou infarctus osseux
- Une déformation des fémurs en flacon d'Erlenmeyer

V.2.2.6 Radiographie thoracique et scanner thoracique

Elle permet de détecter un syndrome interstitiel, même en l'absence de symptomatologie respiratoire [121, 122]. Les anomalies radiologiques les plus fréquentes sont l'aspect en verre dépoli, suivi de l'infiltrat réticulo-nodulaire. Des cas de piégeage d'air et de bronchectasie ont également été rapportés. Dans ces cas, un scanner thoracique est nécessaire afin de mieux étudier les lésions radiologiques pulmonaires. Il met en évidence des régions hyperdenses en verre dépoli avec des épaissements des septas intra et inter lobulaires donnant un aspect en mosaïque (figure 20) [122].

V.2.2.7 Électrocardiogramme et écho doppler cardiaque

Ces examens sont utiles pour rechercher les manifestations cardiaques de la MG, notamment les calcifications valvulaires et la péricardite [118, 119].

V.2.2.8 Autres examens (selon le contexte clinique ou le phénotype)

- Échographie (ou tomodensitométrie) abdominale: En cas d'impossibilité de réaliser une exploration par IRM.
- IRM corps entier: Disponible dans certains centres, elle permet de réaliser en un seul temps une IRM viscérale et osseuse (figure 21) [185].
- Scintigraphie osseuse au Technétium 99m: Elle est utile en cas d'indisponibilité ou de contre-indication à l'IRM. Elle permet la détection précoce des ostéonécroses ou de fractures occultes [186].

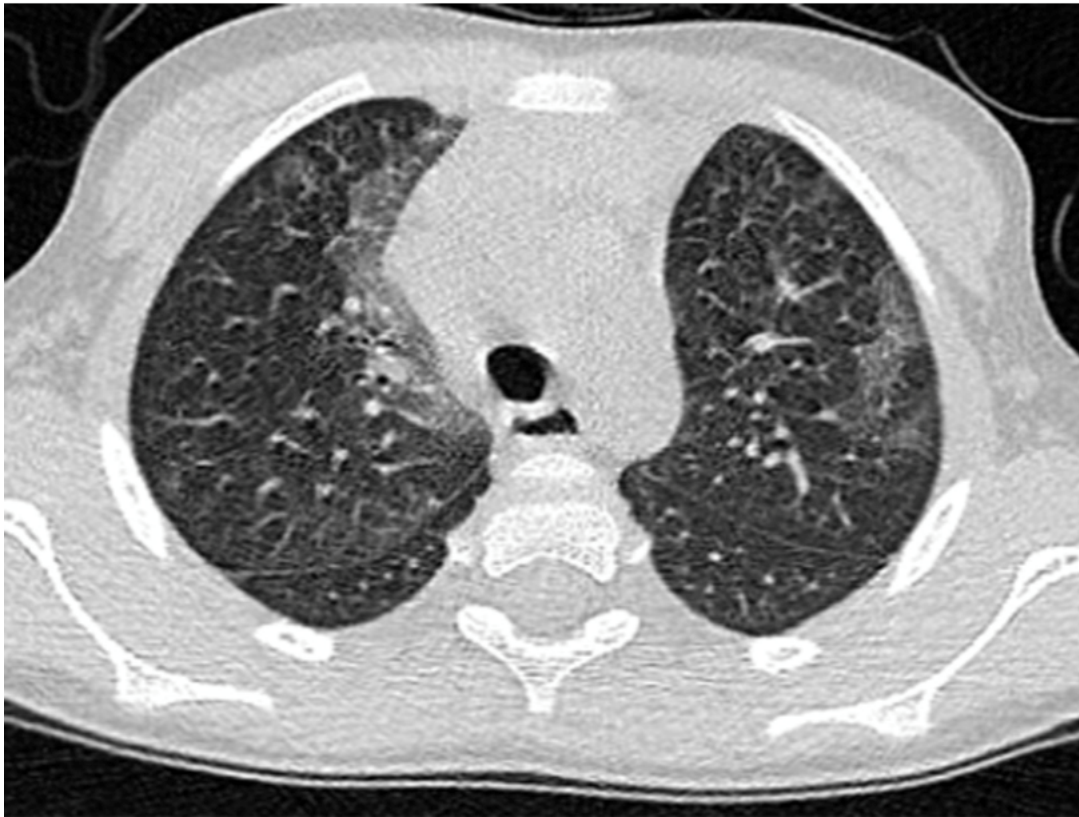


Figure 20 : Scanner thoracique en coupe transversale montrant des opacités diffuses en verre dépoli [122].

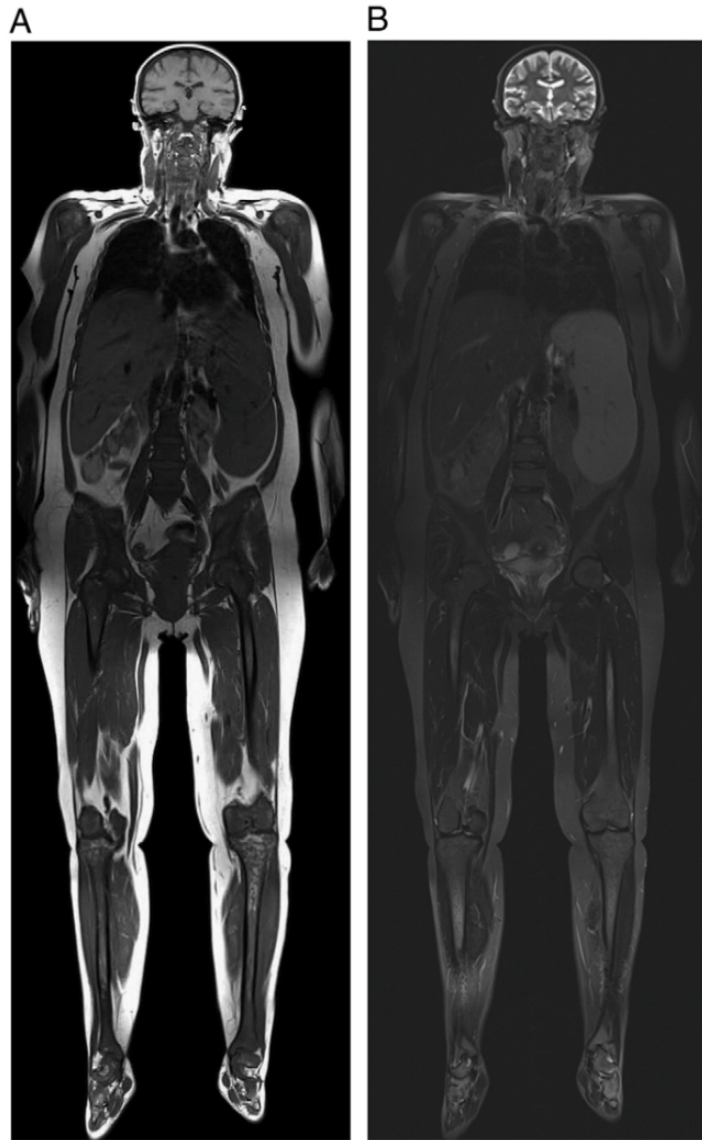


Figure 21 : IRM corps entier d'un patient atteint de la maladie de Gaucher montrant une baisse de signal homogène au niveau de l'humérus, la colonne vertébrale, le pelvis, les membres inférieurs et l'arrière pied.

A: séquence coronale T1

B: séquence coronale STIR (Short T1 Inversion Recovery)

- Tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG PET-scan) : Un rapport préliminaire a montré que cet examen serait très sensible dans la détection de l'infiltration de la moelle osseuse dans la MG [187].
- Élastométrie du foie par fibroscanner : cet examen non invasif serait utile pour quantifier la fibrose hépatique et la stéatose en mesurant l'atténuation des signaux ultrasonores par le foie. Le fibroscanner peut être réalisé chez les patients présentant un indice de masse corporelle élevé, en particulier ceux présentant un syndrome métabolique car ils sont plus à risque de développer une maladie hépatique [188].
- D'autres examens peuvent être nécessaires en fonction de la symptomatologie (scanner thoracique, exploration fonctionnelle respiratoire...).

V.2.3 En cas de maladie de Gaucher de type 2 et 3

En plus d'un examen clinique neurologique complet, réalisé de préférence par un neurologue expérimenté dans la MG avec atteinte neurologique, certains examens paracliniques sont nécessaires chez tout patient ayant été nouvellement diagnostiqué. Un suivi régulier est également recommandé chez tout patient atteint de la MG qui a des facteurs de risques de développer une atteinte neurologique [189]:

- Fratrie d'un patient atteint de la MG neurologique.
- Génotypes à haut risques : L444P/L444P, L444P/L444P, D409H/D409H ou L444P/D409H.
- MG avec atteinte viscérale sévère avant l'âge de 2 ans.

Ce bilan comprend :

- Un examen des mouvements oculaires, si possible par électro-oculographie afin d'avoir des mesures objectives et de rechercher un ralentissement des saccades non visible par l'examen clinique seul [190].
- Un examen ophtalmologique, incluant une ophtalmoscopie et une tomographie de cohérence optique (OCT) car l'amincissement de la rétine serait un marqueur précoce de l'atteinte neurologique chez les patients atteints de la MG (Figure 22) [191].
- Un audiogramme et un examen des potentiels évoqués auditifs afin d'explorer l'atteinte du tronc cérébral [192].
- Une IRM cérébrale, qui pourrait être normale ou non spécifique, ou mettre en évidence des anomalies au niveau des thalami ou des noyaux dentelés [193].
- Un électroencéphalogramme (EEG), pouvant mettre en évidence un ralentissement du rythme de base associé à des décharges épileptiformes généralisées, une photosensibilité marquée et de multiples décharges qui prédominent sur les régions postérieures [194, 195].
- Des tests neuropsychologiques adaptés à l'âge du patient, mettant en évidence chez certains patients un retard psychomoteur, des difficultés d'apprentissage, un déficit intellectuel et une démence [196]. Des tests spécifiques peuvent être demandés selon les besoins de chaque patient tels que les tests de langage, de la mémoire, de l'habileté visuo-spatiale [189].

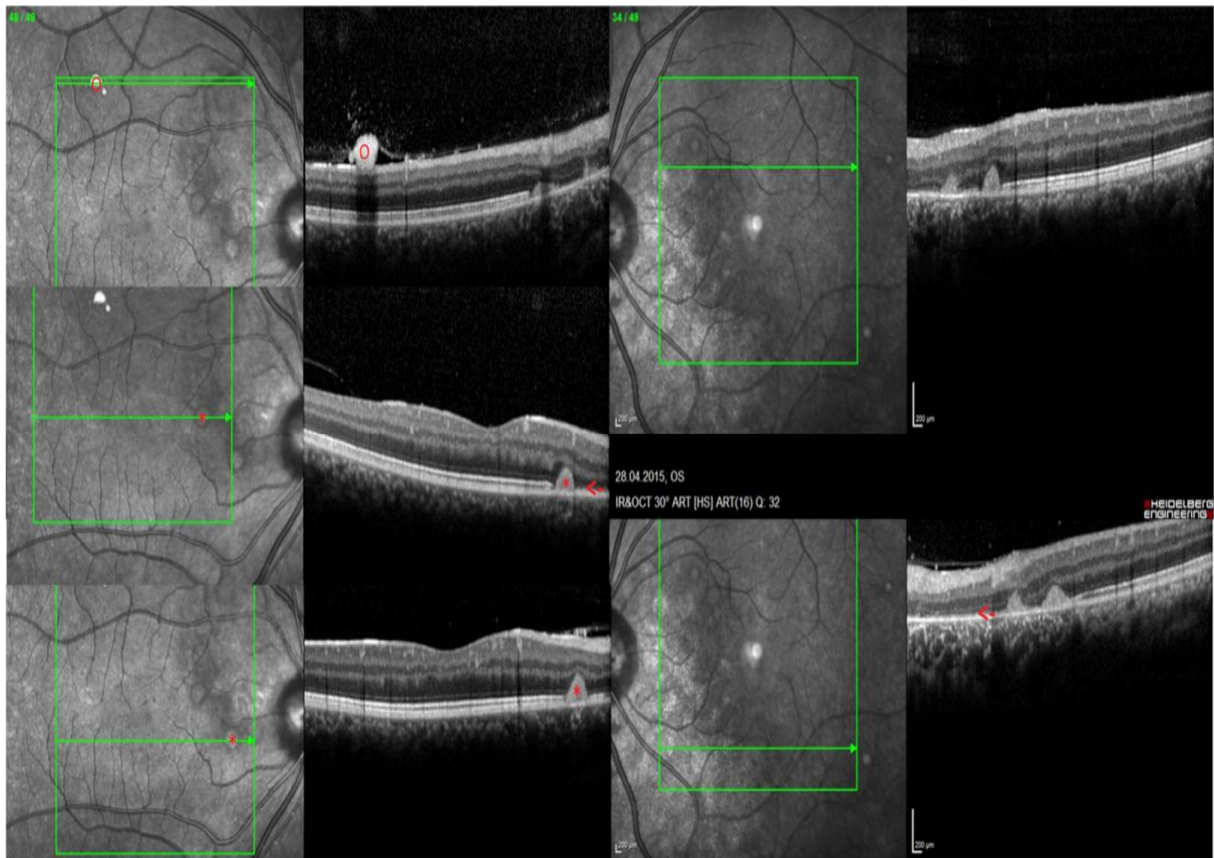


Figure 22 : Images de tomographie de cohérence optique (OCT) de l'œil droit et gauche montrant des anomalies du segment postérieur [116].

- * : Dépôts sous-rétiens en dôme
- ← : Atrophie rétinienne adjacente de la couche de photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien
- : Opacité vitréenne

Indices de qualité : œil droit 28/34/34, œil gauche 32/36

V.3 Évolution et complications

L'évolution de la MG peut être compliquée par:

V.3.1 Syndrome hémorragique

Il est lié à la thrombopénie, à une thrombopathie par un défaut d'adhésion plaquettaire [153] et/ou aux troubles de la coagulation [197].

V.3.2 Complications osseuses

Elles laissent des séquelles pouvant être invalidantes [177], comme pour le troisième patient de notre série.

V.3.3 Dysglobulinémies

Une hypergammaglobulinémie polyclonale ou une gammopathie monoclonale de type MGUS peuvent être détectées [198-200].

V.3.4 Manifestations neurologiques

La MG de type 1 se caractérise par une atteinte fréquente et sous-estimée du système nerveux central et/ou périphérique, avec notamment un syndrome parkinsonien et une neuropathie périphérique [201].

- Syndrome parkinsonien :

Le risque est accru en cas de la MG de type 1. En général, il s'agit de patients présentant une symptomatologie de la MG légère mais qui présentent précocement un syndrome parkinsonien agressif, dont le premier signe moteur

est le plus souvent un tremblement de repos unilatéral. Le syndrome parkinsonien associe alors un déclin cognitif avec des hallucinations, des troubles moteurs et olfactifs [82, 85, 196, 202-204].

- Neuropathies périphériques :

Le risque de neuropathie périphérique est plus élevé en cas la de MG de type 1. Elle semble faire partie de l'évolution naturelle de la MG de type 1 [96, 205]. Elle peut se manifester par une mononeuropathie ou une polyneuropathie. Les signes rapportés sont des sciatalgies, des paresthésies, des faiblesses musculaires, des crampes musculaires, des fourmillements des extrémités, des tremblements, une neuropathie ulnaire, un syndrome du canal carpien [206].

V.3.5 Hémopathies malignes et cancers :

Plusieurs études ont noté l'incidence élevée d'hémopathies malignes et de cancers chez les patients atteints de la MG [97, 98, 207-211]. Ceci serait la conséquence d'une stimulation chronique du système immunitaire par l'accumulation de Gcer [212].

Le myélome multiple est le cancer plus fréquent. En effet, l'incidence de myélome multiple est six fois plus augmentée chez les patients atteints de la MG, et les manifestations cliniques des deux maladies se chevauchent : les douleurs osseuses, l'asthénie et les douleurs neuropathiques sont les principaux signes du myélome multiple. Ceci justifie une attention particulière à l'électrophorèse des protéines, la protéinurie, la calcémie et aux lésions osseuses peu communes chez les patients âgés de plus de 50 ans [98, 213]. Inversement,

il serait bénéfique de réaliser un dépistage de la MG devant des dyscrasies plasmocytaires [135].

L'incidence d'autres hémopathies malignes, en particulier les lymphomes de type B est augmentée au cours de la MG. Plusieurs théories ont été avancées afin de déterminer le lien entre les deux pathologies, mais celui-ci reste inconnu [97, 214].

Des cas de syndromes myélodysplasiques (SMD) et de cytopénies idiopathiques de signification indéterminée (ICUS) associés à la MG ont été décrits. Ces patients présentaient des cytopénies disproportionnées par rapport au volume splénique et l'hypersplénisme anticipé dans le contexte de la MG. La biopsie ostéo-médullaire étant rarement réalisée dans la MG, le diagnostic de SMD peut être manqué. De plus, l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules de Gaucher rend le diagnostic encore plus difficile [215].

Une leucémie aigue lymphoblastique peut exceptionnellement compliquer l'évolution de la MG, avec ou sans traitement. Dans ce cas, le frottis sanguin révèle la présence de blastes (Figure 23 a) et la biopsie ostéo-médullaire montre une hypercellularité et une infiltration de la moelle par des cellules immatures et des cellules de Gaucher (Figure 23 b, c et d). L'immunohistochimie (Figure 23 e et f) et la cytométrie de flux permettent de déterminer les caractéristiques de ces cellules [216, 217].

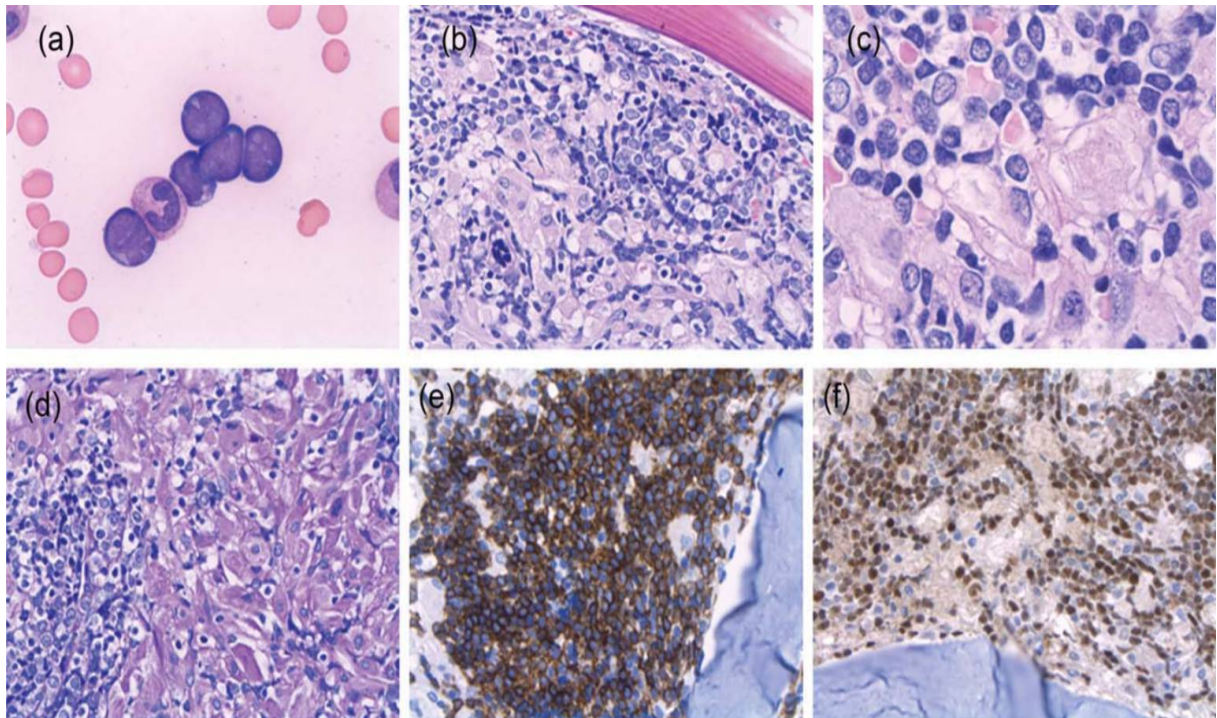


Figure 23 : Frottis sanguin et biopsie ostéo-médullaire montrant une infiltration par des blastes et des cellules de Gaucher dans le cadre d'une leucémie lymphoblastique aigue chez un patient atteint de la maladie de Gaucher [217].

- (a) Frottis sanguin montrant des blastes à noyaux nucléolés
- (b) Myélogramme montrant une hypercellularité composée de blastes et de macrophages à cytoplasme « en papier froissé » (Cellules de Gaucher)
- (c) Augmentation du pouvoir de résolution de (b)
- (d) Coloration PAS (Periodic Acid Schiff) des cellules de Gaucher
- (e) Coloration CD19 des blastes lymphoïdes
- (f) Coloration TdT (Terminal deoxynucleotidyl transferase) montrant les nucléoles des blastes lymphoïdes

L'incidence de carcinome hépatocellulaire est également augmentée, avec une mortalité plus élevée par rapport à la population générale. La splénectomie serait un facteur de risque de développer un carcinome hépatocellulaire car tous les cas décrits avaient été splénectomisés [97, 209].

D'autres cancers, en particulier le carcinome rénal ont été décrits dans la littérature [97].

V.3.6 Complications spécifiques de la splénectomie :

La splénectomie chez la population générale expose à plusieurs risques, notamment [218]:

- au risque infectieux, en particulier aux pneumonies à *pneumocoque*, méningites et septicémies.
- au risque thromboembolique. En effet, le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est 2 fois plus élevé suite à une thrombocytose transitoire et un état d'hypercoagulabilité.
- au risque carcinologique. Le risque relatif de développer un cancer suite à une splénectomie est de 1,5.

En plus des complications citées plus haut [219], les patients atteints de la MG splénectomisés sont exposés à une aggravation de leur maladie [220] par l'augmentation du risque d'apparition d'atteintes osseuses [221], de fibrose hépatique [147], voire de cirrhose, de carcinome hépatique et d'hypertension artérielle pulmonaire [222, 223]. Dans le registre français de la maladie de Gaucher, 104 patients ont été splénectomisés, dont seulement 14 ont bénéficié

de la chirurgie après le diagnostic de la MG et après l'avènement de l'enzymothérapie substitutive. Les indications étaient un purpura idiopathique thrombopénique réfractaire au traitement (2 cas), une rupture splénique (2 cas), un hypersplénisme majeur (2 cas), un infarctus splénique sévère (2 cas), un hématome splénique (2cas) et des indications inconnues ou erronées (4 cas). Seuls trois patients étaient sous traitement spécifique lors des complications spléniques indiquant une splénectomie [7].

L'évaluation de la sévérité de la MG de type 1 se fait par l'utilisation du score DS3 si la mesure des volumes splénique et hépatique sont disponibles. Ce score inclut les manifestations osseuses, hématologiques et viscérales, représentant respectivement 42%, 32% et 26% du score total pour un total maximum de 19 [111, 224]. Les patients atteints de la MG sévère étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir des antécédents de splénectomie et un âge plus jeune au moment du diagnostic par rapport aux patients atteints de la MG modérée ou légère [224]. Il n'existe pas de score consensuel pour la pédiatrie.

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La symptomatologie de la MG n'est pas spécifique. Dans un sondage réalisé auprès de 406 hématologues et oncologues, seuls 20% ont évoqué le diagnostic de la MG devant la symptomatologie classique de cette pathologie. Les diagnostics les plus fréquemment évoqués étaient la leucémie, le lymphome ou encore le myélome multiple [12].

Effectivement, devant une symptomatologie associant une splénomégalie et des cytopénies, les diagnostics à évoquer incluent non seulement les hémopathies malignes, mais également d'autres maladies de surcharge telles que la maladie de Niemann-Pick. Les patients atteints de cette maladie peuvent présenter des symptômes similaires tels qu'une hépato-splénomégalie, une thrombopénie et une atteinte neurologique [225, 226]. La maladie de Pompe et la maladie de Tay-Sachs peuvent également être évoquées [227].

Les atteintes osseuses, comme l'ostéonécrose aseptique, peuvent survenir dans d'autres maladies : les hémoglobinopathies, l'hypercholestérolémie, et l'hypercorticisme. L'ostéopénie oriente aussi vers une ostéoporose ou une hyperparathyroïdie [34]. L'IRM osseuse, de plus en plus pratiquée, peut montrer une image anormale dans la moelle osseuse et peut orienter vers des pathologies malignes telles que le myélome multiple et impose un bilan plus approfondi [228].

Au stade du myélogramme, des cellules pseudo-Gaucher peuvent être détectées : elles ressemblent aux cellules de Gaucher mais ont un aspect fibrillaire au lieu de l'aspect typique d'inclusions tubulaires [229]. Les cellules

pseudo-Gaucher peuvent être retrouvées dans la leucémie myéloïde chronique [230], les myélodysplasies [231], les hémopathies lymphoïdes telles que la maladie de Hodgkin [232], le lymphome de bas grade [233], le lymphome de haut grade [234] ou encore la leucémie aigue lymphoblastique [235]. Elles sont également retrouvées dans les infections par des pathogènes intracellulaires comme *Mycobacterium avium intracellulaire* [236] et les gammopathies monoclonales [237]. Dans ce dernier cas, la présence de cellules pseudo-Gaucher peut mener à un retard diagnostic de myélome multiple, d'où l'importance du dosage de l'activité de la Gcase et du génotypage pour écarter une MG [238].

Ainsi, un consensus a été établi sur les critères devant faire évoquer le diagnostic de la MG et nécessitant une confirmation par le dosage de l'activité de la Gcase. Ces critères sont résumés dans le tableau 4 [13].

Signes et antécédents majeurs faisant évoquer une maladie de Gaucher	
Signes abdominaux	Splénomégalie ¹ Hépatomégalie ²
Signes orthopédiques	Douleur osseuse ³ Cyphose
Signes biologiques	Hyperferritinémie ²
Signes hématologiques	Anémie ² Thrombopénie ² Gammopathie
Signes neurologiques ⁴	Saccades horizontales lentes avec vision intacte Anomalie du développement psychomoteur Épilepsie myoclonique
Antécédents	Ascendance juive Antécédents familiaux de MG

Tableau 4 : Résumé des signes majeurs devant faire évoquer une maladie de Gaucher [13].

La MG doit être évoquée dans le diagnostic différentiel si au moins deux signes sont présents et inexplicables. La suspicion de MG augmente avec le nombre de signes présents.

1. En règle générale, il s'agit d'une splénomégalie importante avec une taille 3 fois supérieure à la normale, mais une splénomégalie moins importante n'exclut pas le diagnostic de la MG.
2. Ces signes sont en général modérés dans la MG, mais une déviation sévère par rapport à la normale n'exclut pas le diagnostic de la MG.
3. Les douleurs osseuses sont plus fréquentes au début de la maladie. Des atteintes osseuses plus sévères telles que l'ostéonécrose ou les fractures indiquent une MG à un stade plus avancé.
4. Dans la MG avec atteinte neurologique : l'atteinte neurologique est souvent précédée par l'atteinte viscérale décrite précédemment.

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Actuellement, le ministère de la santé s'est engagé à travers l'action 46 de son « Plan Santé 2025 » à développer un programme national pour les maladies rares. Une convention-cadre de partenariat avec les laboratoires pharmaceutiques Sanofi-Aventis d'une durée de 3 ans a été signée le 16 Juillet 2019 afin d'améliorer la prise en charge des maladies rares au Maroc [239]. Cette convention s'articule autour de 3 axes :

- La mise en place de centres de référence pour la prise en charge de patients atteints de maladies rares au niveau des centres hospitaliers universitaires
- La mise en place d'un registre national des maladies rares dès 2020
- La formation continue et la sensibilisation des professionnels de santé

VII.1 Traitement spécifique

VII.1.1 Indications du traitement chez l'adulte:

Le traitement n'est pas systématique. En effet, la décision de la mise en route d'un traitement de la MG doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, en particulier chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques [240]. Une cohorte assez importante avec un long suivi confirme que les patients légèrement affectés par la MG peuvent rester stables pendant de nombreuses années sans traitement spécifique [240]. Une fois l'indication posée et le traitement débuté, celui-ci est généralement maintenu à vie tant que des critères d'arrêt de traitement ne sont pas validés. Ainsi, les

indications du traitement spécifique dans la MG de type 1 sont les suivantes [107]:

- Thrombopénie symptomatique ou taux de plaquettes inférieur à 50×10^3 éléments/mm³. Le traitement n'est pas indiqué en cas de taux de plaquettes à 100×10^3 éléments/mm³ en l'absence de signes hémorragiques. Entre 50 et 100×10^3 éléments/mm³ l'indication est définie au cas par cas par une réunion multidisciplinaire.
- Anémie symptomatique et/ou taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL.
- Hépatomégalie et/ou splénomégalie symptomatique.
- Atteinte osseuse cliniquement symptomatique en rapport avec : crises douloureuses osseuses, ostéonécrose, infarctus osseux, fractures pathologiques.
- Atteinte osseuse radiologique :
 - Infarctus, ostéonécrose, fracture pathologique, lésions lytiques, amincissement de la corticale
 - Ostéoporose (T score $\leq -2,5$)
- Atteinte d'autres organes liée à la MG (après exclusion de toute autre étiologie): pneumopathie interstitielle, fibrose hépatique, atteinte cardiaque ou toute autre atteinte viscérale.

En l'absence de traitement spécifique, le patient doit avoir une surveillance clinique et biologique systématique (voir chapitre VIII).

VII.1.2 Principes et objectifs du traitement spécifique

Le but du traitement spécifique est de diminuer l'accumulation de Gcer, afin de ralentir l'évolution et de prévenir les complications handicapantes et irréversibles de la MG. Deux types de traitements spécifiques sont disponibles [241]:

- L'enzymothérapie substitutive (ES) est le traitement de référence. Il consiste à administrer l'enzyme sous sa forme modifiée afin de métaboliser le Gcer [39].
- La réduction de substrat, qui inhibe l'enzyme glucosylcéramide synthase qui est à l'origine de la production de Gcer [242].

Les objectifs thérapeutiques sont les suivants :

- Diminuer l'asthénie et normaliser la vie scolaire et socioprofessionnelle.
- Diminuer voire stabiliser les volumes splénique et hépatique, et faire disparaître le retentissement de l'hépto-splénomégalie (distension et douleur abdominale), éviter l'évolution vers une fibrose hépatique et l'hypersplénisme [243].
- Améliorer les paramètres hématologiques par:
 - Augmentation du taux d'hémoglobine au-dessus de 11 g/dL chez la femme et au-dessus de 12 g/dL chez l'homme.
 - Disparition du syndrome hémorragique.
 - Correction du dysfonctionnement plaquettaire [244]. Certains patients conservent une thrombopénie modérée malgré une ES à dose standard. Les cytopénies peuvent également s'améliorer sans se corriger [149, 243, 245].

- Contrôler l'amélioration par la diminution des marqueurs biologiques, à savoir chitotriosidase, CCL18, ferritinémie, glucosylsphingosine. L'absence de diminution ou la ré-augmentation de ces paramètres biologiques doivent être considérées comme des signes d'alerte en faveur d'une insuffisance ou d'une baisse d'efficacité du traitement [246-248].
- Diminuer voire éliminer les crises douloureuses osseuses, augmenter la densité minérale osseuse et diminuer l'infiltration osseuse à l'imagerie [249-252].
- Prévenir ou diminuer l'atteinte pulmonaire interstitielle et l'HTAP.
- Accélérer la croissance chez l'enfant.
- Dans le cas de mutation faisant craindre une MG de type 3, l'ES pourrait ralentir l'apparition des signes neurologiques mais n'améliore pas significativement l'atteinte neurologique si elle est présente [253-255].

VII.1.3 Moyens thérapeutiques

VII.1.3.1 Enzymothérapie substitutive (ES)

Les deux molécules disponibles sont l'imiglucérase (Cerezyme[®]) et la vélaglucérase alfa (Vpriv[®]). Il existe une 3^{ème} enzymothérapie substitutive destinée uniquement au patient de la MG adulte : la taliglucérase alfa. Elle est enregistrée aux USA sous la dénomination Elelyso[®] [256].

- Indications:

L'imiglucérase et la vélaglucérase alfa sont indiquées en première intention pour le traitement à long terme des patients adulte et enfant atteints de la MG de type 1. En ce qui concerne la MG de type 3, seule l'imiglucérase est indiquée [107].

- Mode d'action, efficacité

L'imiglucérase et la vélaglucérase alfa compensent la diminution de l'activité de la Gcase, réduisant ainsi les conséquences cellulaires du déficit conduisant à une correction des signes de la MG.

D'après les données de la littérature, l'efficacité et la tolérance des deux molécules sont similaires [257, 258].

- Posologie et mode d'administration chez l'adulte:

La posologie initiale recommandée est de 60 U/kg de poids tous les 14 jours, par perfusion intraveineuse périphérique pendant au moins une heure.

Les premières perfusions sont administrées sous surveillance médicale en milieu hospitalier. Une administration à domicile supervisée par un professionnel de santé peut être envisagée chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions à l'hôpital sans incidents [107].

- Ajustement posologique et espacement des doses:

Des posologies de 30 à 45 unités/kg toutes les deux semaines ont été proposées dans les formes sans atteinte osseuse [259].

Une fois que les objectifs thérapeutiques ont été atteints et que le patient est stable depuis plusieurs années, certaines équipes proposent une diminution de la posologie de l'ES [260]. Tout changement de dose doit être précédé d'une évaluation de la maladie et suivi d'une surveillance régulière (Voir chapitre VIII).

Un espacement des perfusions toutes les 3 ou 4 semaines sous couvert d'une surveillance clinique et biologique peut être proposé chez certains patients adultes ayant une maladie stabilisée [259-261].

- Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- Effets indésirables (EI)

Le traitement est généralement bien toléré [258, 262].

Les EI les plus graves sont: réactions d'hypersensibilité, exceptionnels chocs anaphylactoïdes.

Les EI les plus fréquents sont: céphalée, vertige, arthralgie, dorsalgie, réactions liées à la perfusion (asthénie, fièvre, hypotension, hypertension, nausées, tachycardie, rash, urticaire).

Des anticorps anti-imiglucérase et anti-velagluérase peuvent apparaitre dans 5 à 15% des cas mais ils ne sont pas neutralisants; leur recherche n'est plus recommandée sauf à titre systématique en cas de manifestations d'allure immuno-allergique ou d'inefficacité du traitement [263].

VII.1.3.2 Les réducteurs de substrat

Les molécules disponibles sont l'eliglustat (CERDELGA[®]) [264] et le miglustat (ZAVESCA[®]) [265].

- Eliglustat

- Indications

L'eliglustat est indiqué pour le traitement à long terme des patients adultes atteints de la MG de type 1, qui sont métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides du cytochrome 2D6 [242].

- Mode d'action, efficacité

L'eliglustat est un analogue de la céramide qui inhibe la glucocéramide synthase.

L'eliglustat a été évalué uniquement dans la MG de type 1 de l'adulte, dans un essai de phase 2 et dans trois essais de phase 3 regroupant globalement près de 400 malades et avec un suivi publié après 4 ans [266-269]. Ces études ont montré une efficacité significative par rapport au placebo et une non infériorité par rapport au traitement de référence par imiglucérase avec une tolérance satisfaisante. La phase d'extension à 4 ans de l'étude de phase 2 montre également un effet sur le plan osseux [270]. Ainsi, par son mode

d'administration par voie orale, l'éliglustat serait une alternative thérapeutique intéressante pouvant améliorer la qualité de vie des patients en réduisant les contraintes liées aux perfusions. Toutefois, aucune étude ne plaide pour une supériorité de l'éliglustat par rapport au traitement de référence, et les critères d'inclusion des études publiées (absence de splénectomie, de crise osseuse dans les 3 à 12 mois, d'infarctus osseux dans les 12 derniers mois) ne permettent pas d'avoir un recul suffisant pour toutes les formes cliniques.

Dans le cas où la maladie est mal contrôlée, la prudence incite à conserver l'enzymothérapie pour laquelle les changements de posologie sont aisés et le recul suffisant [107].

- Posologie et pharmacologie

Ce médicament est administré par voie orale. L'éliglustat est principalement métabolisé par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 hépatique (CYP2D6), et dans une moindre mesure par le CYP3A4 [264].

Son activité est variable d'un individu à l'autre (polymorphisme génétique) ce qui conditionne le métabolisme et par conséquent la concentration plasmatique du produit. Un génotypage du CYP2D6 est donc nécessaire avant toute prescription afin de déterminer le statut métaboliseur du patient et déterminer la posologie: une gélule de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour pour les métaboliseurs rapides et intermédiaires, et une gélule par jour pour les métaboliseurs lents.

L'éliglustat n'est pas indiqué chez les métaboliseurs ultra-rapides ou de génotype indéterminé.

D'éventuelles interactions médicamenteuses sont à anticiper pour éviter les surdosages ou baisses d'efficacité, et des précautions diététiques sont recommandées : éviter le pamplemousse et l'infusion de millepertuis [107, 264].

- Contre-indications et précautions d'emploi

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

De plus, la prise concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré de CYP2D6 avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A contre-indique la prise d'éliglustat chez les patients métaboliseurs intermédiaires ou rapides du CYP2D6. Il est également contre-indiqué chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. L'administration d'éliglustat dans ces conditions entraîne une augmentation importante des concentrations plasmatiques de cette molécule.

Il est préférable d'éviter l'utilisation d'éliglustat pendant la grossesse ou en cas de cardiopathie préexistante car il y a risque d'allongement des intervalles de l'ECG [269].

- Effets indésirables

Des évènements indésirables (EI) ont été observés au cours des essais cliniques, dont les plus fréquents sont : céphalées, arthralgies, pharyngite, infection respiratoire haute, diarrhée, vertiges.

Les EI considérés comme des effets secondaires imputables au médicament sont: étourdissements, céphalées, troubles gastro-intestinaux, arthralgie, fatigue [271].

- Miglustat

- Indication

Le miglustat est un médicament de seconde intention, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée [272, 273]. Le miglustat ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels l'ES ne convient pas.

- Mode d'action

Le miglustat permet de diminuer la synthèse de Gcer en inhibant la glucosylcéramide synthase, enzyme responsable de la première étape de synthèse de la plupart des glycosphingolipides [272].

- Posologie

La posologie est de 100 mg trois fois par jour, per os. Il est conseillé de l'introduire progressivement pour diminuer le risque de problèmes digestifs [265].

- Contre-indication

Hypersensibilité à la substance active et/ou à l'un des excipients.

- Effets indésirables

Des troubles digestifs, notamment des diarrhées dans plus de 80% des cas (souvent peu sévères), et une perte de poids (6 à 7% du poids corporel) a été observée chez 60% des patients. La tolérance digestive peut être améliorée par des modifications diététiques, notamment par la diminution de la consommation de sucrose, maltose et de lactose [274].

Des tremblements des extrémités, une neuropathie périphérique à prédominance sensitive, des étourdissements, des céphalées, des crampes dans les jambes, des troubles visuels ont fréquemment été rapportés [265].

VII.1.3.3 Allogreffe de cellules souches

Les résultats de l'allogreffe de cellules souches ont été décevants chez certains patients : la moelle osseuse était toujours infiltrée par les cellules de Gaucher [275], et aucune amélioration n'a été notée sur le plan neurologique, viscéral et biochimique [276]. De plus, l'évolution fut fatale dans les deux cas suite à une septicémie.

Depuis l'avènement de l'enzymothérapie substitutive et de la réduction de substrat, et compte tenu des risques infectieux de l'allogreffe de moelle osseuse, celle-ci est exceptionnellement proposée, notamment en cas de la MG de type 3 chez l'enfant [277, 278].

VII.1.3.4 Thérapie génique

La thérapie génique consiste à transférer le gène GBA1 dans les cellules hématopoïétiques. Elle s'est révélée décevante chez des patients atteints de la MG de type 3 [279].

VII.1.3.5 Les protéines chaperons

Les protéines chaperons sont de petites molécules permettant d'assister d'autres protéines dans leur configuration structurale et fonctionnelle. Elles pourraient ainsi restaurer l'activité de la Gcase [280]. Cette méthode est toujours en cours de développement, son effet pourrait être bénéfique comme le montrent les études préliminaires de l'ambroxol [281, 282]. Cette molécule, habituellement utilisée comme expectorant dans les infections des voies aériennes basses, augmente l'activité enzymatique de la Gcase mutante en améliorant le repliement de l'enzyme dans le réticulum endoplasmique, restaurant ainsi sa fonction [281, 283]. De plus, l'ambroxol traverse la barrière hémato-encéphalique, ce qui constitue une option prometteuse pour la MG de type 3. En effet, l'administration de doses élevées d'ambroxol chez cinq patients a abouti à une amélioration significative des manifestations neurologiques de la MG [284]. Une autre étude chez deux patients atteints de la MG de type 3 rapporte une amélioration de la locomotion, de la qualité de vie, et une diminution notable de la glucosylsphingosine sous traitement enzymatique substitutif associé à l'ambroxol. Néanmoins, les convulsions n'ont pas pu être complètement contrôlées [285].

VII.1.3.6 Les inhibiteurs de l'histone désacétylase

Des études préliminaires ont montré que les inhibiteurs de l'histone désacétylase, tels que l'acide suberoylanilide hydroxamique (Vorinostat®) et une molécule expérimentale appelée LB-205, pourraient augmenter la quantité et l'activité catalytique de la Gcase mutante en affectant la protéostase [286, 287]. Les résultats sont suffisamment prometteurs pour évoluer en phase d'essai pré-clinique sur des modèles animaux. Par ailleurs, le vorinostat est déjà approuvé dans le traitement du lymphome cutané à cellules T entre autres [288], et des résultats prometteurs ont été obtenus dans le myélome multiple [289]. Ce traitement pourrait être efficace en tant que bithérapie dans la MG neuropathique et la MG de type 1 compliquée de myélome multiple ou d'un autre cancer [290].

VII.1.4 Cas particuliers

VII.1.4.1 Grossesse

La grossesse peut aggraver les signes de la MG, et la MG peut retentir sur la grossesse et l'accouchement. En effet, l'aggravation de la thrombopénie et des troubles de l'hémostase peuvent contre-indiquer l'anesthésie péridurale et provoquer une hémorragie du post-partum. De plus, l'apparition de crises douloureuses osseuses, d'ostéopénie, de fracture pathologique pendant la grossesse est possible. Une césarienne peut être discutée en cas d'ostéonécrose des têtes fémorales ou de prothèse de hanche.

Le rapport bénéfice/risque de l'ES étant très favorable, la poursuite du traitement pendant la grossesse est conseillée [291, 292]. Chez une patiente présentant une MG peu symptomatique non traitée, l'ES est à discuter pour prévenir les conséquences de la grossesse. L'éliglustat n'est pas indiqué au cours de la grossesse compte tenu de l'absence d'études dans ce sens, et le miglustat, tératogène chez l'animal, est contre-indiqué au cours de la grossesse [265].

VII.1.4.2 Allaitement

Des cas de grossesse et d'allaitement ont été rapportés chez des femmes sous ES. L'imiglucérase n'est excrétée qu'en faible quantité (0.016 nmol/h/mL) dans le lait maternel juste après la perfusion [293, 294].

VII.1.4.3 Cancers et hémopathies

L'ES peut être discutée si le patient n'est pas traité pour sa MG afin de limiter les effets cumulés de la chimiothérapie et de la maladie de Gaucher sur les cytopénies, l'organomégalie ou la lyse osseuse, mais le délai d'efficacité peut limiter l'apport thérapeutique dans ces circonstances.

Aucune étude n'a démontré formellement que le traitement par ES peut réduire l'incidence des cancers, notamment en cas de splénectomie. Celui-ci est donc discuté au cas par cas [97, 213].

VII.1.4.4 Syndromes parkinsoniens

La maladie de Gaucher peut devenir symptomatique chez un patient suivi pour une maladie de Parkinson. Le traitement de la MG n'a pas d'action sur une maladie de Parkinson installée [202, 295]. L'ambroxol pourrait agir sur la maladie de Parkinson chez les patients atteints de la MG [282, 296].

VII.1.4.5 Cas de la MG avec atteinte neurologique

L'enzymothérapie est efficace sur l'atteinte viscérale; en cas de mutation faisant craindre une MG de type 3, elle pourrait ralentir l'apparition des signes neurologiques mais n'améliore pas significativement l'atteinte neurologique [253-255].

L'enzymothérapie substitutive n'est pas indiquée dans la MG de type 2 [189]. En revanche, une étude recherchant des molécules capables de traverser la barrière hémato-encéphalique a identifié le tamoxifène comme étant capable d'inverser le phénotype dans un modèle in vitro de la MG de type 2. D'autres molécules ont également été identifiées, notamment le composé 31, pouvant constituer des options thérapeutiques potentielles pour la MG de type 2 [297].

VII.2 Traitement symptomatique

VII.2.1 Splénectomie

Avant l'introduction de l'ES, la splénectomie était indiquée en cas de splénomégalie massive pour améliorer la numération formule sanguine. Après splénectomie, outre la majoration du risque infectieux, de nombreux patients

développaient des complications osseuses, une hépatomégalie progressive avec fibrose, une hypertension artérielle pulmonaire [219].

À l'heure de l'ES, l'indication de la splénectomie en privilégiant la splénectomie partielle doit être exceptionnelle devant une absence de réponse à une enzymothérapie bien conduite avec cytopénie profonde persistante pouvant mettre en jeu le pronostic vital (généralement liée à une volumineuse splénomégalie nodulaire et fibreuse) ou rupture splénique, avant d'obtenir une efficacité du traitement spécifique [298].

Les patients splénectomisés doivent être informés du risque infectieux et suivre les recommandations du calendrier vaccinal des patients splénectomisés ou aspléniques. Le traitement par Oracilline® est administré chez les enfants jusqu'à l'adolescence et chez les adultes pendant 2 ans après la splénectomie [107].

VII.2.2 Traitement orthopédique

Les traitements orthopédiques sont encore beaucoup utilisés, notamment la mise en décharge avec port de béquilles en cas d'ostéonécrose des membres inférieurs, l'utilisation d'orthèses, de corsets ou de contentions, la réalisation d'arthrodèses ou d'arthroplasties [107].

Une collaboration entre le chirurgien orthopédique, le spécialiste de la MG et l'anesthésiste est souhaitable, pour prévenir les risques, notamment hémorragiques en cas d'intervention chirurgicale programmée [197].

VII.2.3 Traitements médicamenteux non spécifiques

VII.2.3.1 Antalgiques

Les antalgiques de niveaux I, II et III sont indiqués dans le traitement des douleurs osseuses chroniques et des crises douloureuses osseuses [107].

VII.2.3.2 Métabolisme osseux

Les bisphosphonates per os sont indiquées chez les adultes et en cas de tassements vertébraux et d'ostéoporose, en association au traitement spécifique qui participe à l'augmentation de la densité minérale osseuse en 2 à 4 ans [299]. Toutefois, aucune donnée n'est disponible quant à la diminution du risque fracturaire et ce traitement n'est pas indiqué chez la femme en âge de procréer.

En ce qui concerne l'apport calcique, l'apport alimentaire est en général suffisant.

Le taux de 25 OH vitamine D₃ doit être maintenu aux valeurs normales, la supplémentation en cholécalciférol ou ergocalciférol peut être bénéfique. Une supplémentation en vitamine D est fortement recommandée vu la fréquence plus élevée de la carence en vitamine D chez les patients atteints de la MG [300].

VII.2.3.3 Antiépileptiques

Ils sont indiqués en cas d'épilepsie dans la MG de type 2 et 3 [107].

VII.2.3.4 Antibiothérapie

Elle peut être utilisée à visée prophylactique avant la pose de prothèse articulaire ou de splénectomie chez l'enfant, ou curative en cas d'infection intercurrente chez un patient splénectomisé ou en cas d'ostéomyélite [107].

VII.2.3.5 La médecine physique et de réadaptation, kinésithérapie

Elles sont importantes dans la prise en charge adaptée aux handicaps fonctionnels persistants après traitement orthopédique. La gestion du polyhandicap est également de mise, en prévoyant des aménagements de la vie quotidienne et la prescription de dispositifs médicaux [107].

VII.2.3.6 Correction auditive, oculaire et orthoptique par rééducation des troubles de l'oculomotricité

Elles sont indiquées chez les patients atteints de la MG de type 3 [107].

VII.2.3.7 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est indispensable pour la bonne prise en charge de la MG [107]. Le patient doit être informé sur :

- Sa maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Les modalités de traitement, les effets indésirables du traitement et l'importance de l'observance thérapeutique.
- Le mode de transmission génétique de la MG, et l'importance du conseil génétique en cas de projet parental.
- La mise à jour des vaccinations en cas de splénectomie.

VIII. SURVEILLANCE ET EVOLUTION SOUS

TRAITEMENT :

Le suivi de la MG implique le médecin généraliste ou le pédiatre qui pourra identifier les situations où l'avis du médecin spécialiste référent est nécessaire.

Les objectifs du suivi de la MG sont :

- Évaluer la sévérité de la maladie.
- Détecter les complications.
- Évaluer la réponse de la maladie aux traitements, notamment la tolérance, l'observance, la posologie et les modalités d'administration (traitement à domicile, séjour à l'étranger, désir de grossesse...).
- Réévaluer l'abstention thérapeutique des patients non traités, par exemple en cas de désir de grossesse, d'intervention chirurgicale...
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie.

Le suivi comprend un examen clinique, des examens biologiques, la cinétique des biomarqueurs, notamment le glucosylsphingosine et des explorations d'imagerie à réaliser régulièrement et systématiquement avant et après la mise sous traitement afin de disposer d'un système de référence objectif tout au long de l'évolution de la maladie [71, 245, 301-303]. Les patients atteints de la MG de type 3 nécessitent un suivi neurologique, en plus du suivi proposé pour le type 1. Le suivi des adultes atteints de la MG de type 1 sous traitement est résumé dans le tableau 5.

La périodicité des consultations et des examens dépend de la présence ou non d'indication à un traitement spécifique. Avant chaque changement de posologie ou de thérapeutique, la maladie doit faire l'objet d'une évaluation complète [107].

La réponse à l'enzymothérapie substitutive (ES) est variable selon les individus et selon le degré de l'atteinte tissulaire : les lésions cicatricielles présentent une moins bonne réponse au traitement, surtout lorsque celui-ci est entamé tardivement [11, 257]. En ce qui concerne le traitement par réduction de substrat, son efficacité sur les paramètres hématologiques et biologiques est moins nette qu'avec l'ES et apparaît plus tardivement [304, 305].

Lorsque les objectifs thérapeutiques cités précédemment sont atteints, la modification de la posologie peut alors être envisagée selon les antécédents et la sévérité de la maladie [302]. En effet, chez les patients présentant des lésions osseuses sévères (ostéopénie modérée à sévère, crises osseuses aiguës ou chroniques, nécrose aseptique, fracture ou prothèse ostéoarticulaire), la réduction éventuelle de la dose ne peut être envisagée que si une amélioration significative est observée et maintenue pendant au moins un an.

	Diagnostic Bilan initial	Première année				An 2	An 3	An x ^a
		J0- M3	M3	M6	M 12			
Examen clinique	✓		✓	✓	✓	✓	1 fois/an	
Glucocérébrosidase ^b	✓							
Génotype	✓							
Myélogramme ^c	(✓)	Si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale, etc)						
Hémogramme	✓			✓	✓	Semestriel	Semestriel	
Bilan hémostase	✓				✓		✓	
Bilan biochimique ^d	✓				✓		✓	
Électrophorèse des protéines sériques → IF protéines ^e	✓				✓		✓	
Quantification Ig ^f		Si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale, etc.)						
Radio chaînes légères/k ^f		Si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale, etc.)						
Chitotriosidase	✓			✓	✓	✓	✓	
CCL18 ^g	(✓)			✓	✓	✓	✓	
Ferritine	✓			✓	✓	✓	✓	
Bilan radiologique								
IRM ou écho rate, foie ^h	✓						✓	
IRM rachis, fémur, bassin, tibia ou corps entier	✓						✓	
Radiographies standard (thorax, squelette)	✓	Si point d'appel						
Ostéodensitométrie	✓					✓		
EFR, TDM thoracique	Si point d'appel ⁱ							
Échographie cardio/Doppler, ECG	✓	Si point d'appel ⁱ						

Tableau 5 : Suivi des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1, sans indication de traitement [55].

EFR : examen fonctionnel respiratoire

TDM : tomodynamométrie

ECG : électrocardiogramme.

Ig : immunoglobulines

a Le calendrier correspond à une maladie stabilisée avec objectifs thérapeutiques atteints, il est modifiable selon l'évolution.

b Le dosage de la glucocérébrosidase permet d'établir le diagnostic. Dans de très rares cas, si la glucocérébrosidase est normale et s'il y a des signes de la maladie de Gaucher sans autre étiologie, il faut penser à un déficit en saposine C.

c Peut être réalisé devant le tableau clinicobiologique initial et mettre en évidence des cellules de Gaucher, mais cela ne permet pas d'affirmer le diagnostic.

d Bilan hépatique (aspartate aminotransférase ASAT, alanine aminotransférase ALAT, gamma-glutamyltranspeptidase GGT, phosphatase alcaline), rénal (ionogramme, urée, créatinine, avec clairance de Cockcroft), phosphocalcique, vitamine D, glycémie.

e En cas d'anomalie, réalisation d'une immunofixation (IF) des protéines.

f En cas d'immunoglobuline (Ig) monoclonale.

g Obligation si déficit en chitotriosidase (6 % de la population).

h Imagerie par résonance magnétique (IRM) de préférence et, à défaut, échographie abdominale.

i En particulier chez le patient splénectomisé, en cas de grossesse ou si signe d'appel.

Les patients peuvent être considérés comme en situation d'échec à la dose de maintien des objectifs thérapeutiques, s'ils présentent [306] :

- Une baisse de l'hémoglobine de plus de 1,25 g/dL pour les femmes et les enfants ou de 1,5 g/dL chez les hommes à deux semaines d'intervalle.
- Une réapparition de l'asthénie attribuable à l'anémie, ou une baisse de la numération plaquettaire en dessous de 25 % de la valeur basale avant la réduction de la dose, ou une baisse du taux de plaquettes en dessous de 80×10^3 éléments/mm³ à deux semaines d'intervalle.
- La réapparition d'un syndrome hémorragique qui n'est pas attribuable à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.
- Une augmentation du volume de la rate et/ou du foie de plus de 20 % du volume avant la réduction de la dose, l'augmentation du volume abdominal ou la perte de l'appétit.
- La mise en évidence de la progression de l'atteinte osseuse incluant un épisode de fracture, infarctus médullaire, lésion ostéolytique ou ostéonécrose.
- L'augmentation de plus de 20 % de l'activité de la chitotriosidase.

Ces critères nécessitent un retour à la posologie précédente, voire une augmentation de la posologie [302].

En cas d'interruption du traitement, une recrudescence des signes cliniques précédée d'une aggravation des paramètres biologiques a été notée.

En ce qui concerne la première patiente de notre étude, l'évolution sous ES était marquée par la persistance du syndrome anémique et hémorragique car le

traitement a été débuté tardivement. L'évolution était fatale par l'installation d'une insuffisance hépatocellulaire.

L'évolution sous ES chez le deuxième patient était favorable avec une stabilité clinique et hématologique. Il est actuellement suivi dans un autre centre hospitalier.

Le troisième patient, ayant refusé le traitement, a été perdu de vue.

En ce qui concerne le suivi neurologique, il est recommandé chez tout patient atteint de la MG qui a des facteurs de risques de développer une atteinte neurologique [189] :

- Fratrie d'un patient atteint de la MG neurologique
- Génotypes à haut risques : L444P/L444P, L444P/L444P, D409H/D409H ou L444P/D409H.
- MG avec atteinte viscérale sévère avant l'âge de 2 ans

Cette surveillance doit être régulière car l'atteinte neurologique peut être détectée ultérieurement. Ce bilan inclut [189]:

- Un examen clinique neurologique tous les 3 mois durant 1 an, puis tous les 6 mois. Un score de sévérité peut être utilisé pour un suivi objectif [307]. Dans le cas d'adolescents et d'adultes stables sur le plan neurologique, un examen clinique annuel est suffisant.
- Un examen des mouvements oculaires, et des examens paracliniques en cas de signes d'appel.
- Une audiométrie doit être répétée tous les 2 ou 3 ans.

- L'imagerie cérébrale n'est indiquée qu'en cas de signes d'appel cliniques. Néanmoins, l'imagerie cérébrale doit être réalisée régulièrement chez les patients présentant l'allèle D409H car ils sont à risque de présenter une hydrocéphalie [308].
- L'électroencéphalographie n'est indiquée qu'en cas de signes d'appel cliniques.
- Les examens neuropsychiatriques ne sont pas nécessaires, mais des évaluations sont souhaitables à l'âge scolaire, lors de la transition entre les études primaires et secondaires, puis avant l'accès aux études supérieures.

Une application mobile permettant aux patients de rapporter leurs symptômes et leur activité physique quotidienne a été testée dans le suivi de la MG. Elle pourrait être très utile pour faciliter la prise en charge et le suivi des patients de manière pro-active et obtenir une riche base de données pour des études ultérieures [309].

IX. CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL

IX.1 Conseil génétique

Au cours d'une consultation de génétique clinique, le but du conseil génétique dans la famille du patient atteint de la MG est de dépister la MG ou un possible statut hétérozygote ou porteur pour la maladie chez les ascendants, collatéraux, et descendants par l'établissement d'un arbre généalogique, la mesure de l'activité glucocérébrosidase et le génotypage (recherche des mutations du cas index, si possible). Le dosage de la Gcase seule ne permet pas le diagnostic des sujets hétérozygotes. À l'issue de ces bilans, il faut informer les couples à risque de la probabilité de transmettre la maladie sous une forme homozygote et des conséquences cliniques potentielles. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie pour la maladie chez les conjoints des sujets à risque est utile en cas de consanguinité ou si le conjoint est d'origine Ashkénaze.

IX.2 Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est indiqué chez les couples ayant eu un enfant atteint de la MG de type 2 ou 3, ou de la forme fœtale. Il est réalisé au cours d'une consultation de conseil génétique spécifique, après avoir étudié le cas index et ses deux parents sur le plan moléculaire et/ou enzymatique.

Si les mutations du cas index ont préalablement été identifiées, le diagnostic prénatal se fait par étude du génotype des cellules fœtales obtenues par biopsie trophoblastique (réalisée entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée) ou amniocentèse (à partir de 15 semaines d'aménorrhée).

Dans le cas où l'étude génétique n'est pas concluante ou n'a pas pu être effectuée, le diagnostic prénatal est réalisé par la mesure de l'activité de la Gcase dans les cellules trophoblastiques ou les cellules amniotiques cultivées [107].

X. PARTICULARITES PEDIATRIQUES

X.1 Examen clinique

Les manifestations cliniques de la MG de type 1 chez l'enfant sont semblables à celles de l'adulte. L'examen neurologique doit être minutieux car l'apparition de signes neurologiques confirme une MG de type 3.

En général, la précocité des symptômes est corrélée avec la sévérité de la maladie, mais il n'existe pas d'échelle de sévérité publiée pour l'âge pédiatrique. En l'absence de traitement, un retard de croissance et/ou pubertaire s'associe à la symptomatologie [310, 311]. L'évaluation de la douleur et de la qualité de vie est réalisée par les échelles adaptées à l'âge de l'enfant.

Une évaluation neurologique est également nécessaire.

X.2 Examens paracliniques

X.2.1 Biologie

Les examens biologiques sont identiques à ceux de l'adulte. Le dosage de la glucosylsphingosine doit également être inclus dans le suivi biologique [176].

X.2.2 Imagerie

Tant que les séquences spécifiques pour l'analyse de la moelle osseuse sont respectées, il n'y a pas d'âge minimum requis pour réaliser une IRM chez l'enfant. Son interprétation nécessite une expertise spécifique du fait de la transformation physiologique de la moelle rouge en moelle jaune chez l'enfant pouvant simuler une infiltration [312].

L'ostéodensitométrie est indiquée à partir de l'âge de 5 ans. Entre 5 et 18 ans, la densité osseuse est définie par le Z-score [313].

X.3 Traitement

Chez l'enfant, les critères de mise en route du traitement sont identiques à ceux de l'adulte. Actuellement, le seul traitement spécifique autorisé chez l'enfant est l'enzymothérapie substitutive [314]. Le traitement est formellement indiqué dès l'apparition de signes neurologiques [315].

X.4 Suivi

Le suivi des patients pédiatriques est plus étroit. Il doit être régulier et semestriel. Il inclut [107]:

- Un examen physique avec évaluation de la taille, du poids et de la courbe de croissance, des volumes hépatiques et spléniques, et un examen neurologique.
- Un bilan biologique complet avec réalisation d'un hémogramme
- Un bilan osseux à réaliser une ou deux fois par an : ostéodensitométrie, radiographies standards (ou IRM si possible) du rachis et des membres inférieurs.
- Certains patients atteints de la MG de type 3 nécessitent un suivi cardiovasculaire spécialisé.
- L'évaluation neurologique, comme cité précédemment, est effectuée à des âges clés en plus d'explorations orientées par d'éventuels points d'appel.

Le calendrier de suivi peut être modifié selon la réponse au traitement, si celui-ci est entamé.

Lors du passage à l'âge adulte, la transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes est une préoccupation majeure car cette étape est souvent associée à des problèmes de suivi et peut entraîner une aggravation de la maladie. Au cours de l'adolescence, les principaux objectifs sont d'assurer une croissance et une puberté normales. Chez les jeunes adultes, l'enjeu est de repérer à temps le moment où le traitement enzymatique est nécessaire, prévenir l'interruption du traitement et protéger les os et articulations [316]. Cette problématique a été posée chez la première patiente de notre série. Elle ne s'est présentée au service de Médecine Interne pour adultes qu'à l'âge de 23 ans.

X.5 Ajustements posologiques

La posologie initiale de l'ES recommandée est de 60 U/kg de poids idéal tous les 14 jours. Une fois les objectifs thérapeutiques atteints, une baisse prudente des doses peut être réalisée sous surveillance clinique et paraclinique [317]. L'augmentation de dose en cas d'aggravation de la maladie sous ES n'est pas bénéfique, y compris dans le type 3 [189, 318].

X.6 Particularités des formes neurologiques

En cas de la MG de type 3, l'efficacité de l'ES sur les cytopénies, les organomégalies et l'atteinte osseuse est comparable au type 1 [318]. Le traitement n'a pas d'effet sur l'atteinte neurologique et seule une stabilisation de l'ophtalmoplégie a été notée [319, 320]. L'ES ne permet pas d'améliorer les

formes sévères avec épilepsie myoclonique, et le pronostic est réservé. De plus, l'ES n'a pas d'efficacité sur l'évolution de la cyphose thoracique et de l'atteinte pulmonaire [321].

L'ES n'est pas efficace dans la MG de type 2, et le traitement est symptomatique et palliatif [189, 315, 322].



La MG est une maladie rare, tout en étant la plus fréquente des maladies de surcharge lysosomale. Elle se manifeste par une symptomatologie non spécifique et progressive. Par conséquent, les patients peuvent errer entre différentes spécialités, subir de nombreux examens complémentaires, voir même une splénectomie, sans diagnostic définitif. Le diagnostic doit être évoqué devant toute splénomégalie d'étiologie non évidente afin d'éviter une splénectomie pouvant être délétère. Ce long parcours diagnostique expose les patients aux complications de la MG, car elles peuvent être prévenues par la prise en charge thérapeutique. Celle-ci repose sur une enzymothérapie substitutive ou sur une thérapie par réduction de substrat ainsi que des mesures symptomatiques.

De plus, l'atteinte neurologique ne se limite pas qu'à la MG de type 2 et 3. En effet, l'atteinte neurologique est différente dans la MG de type 1 et nécessite une prise en charge globale par les médecins internistes et neurologues chez ces patients afin d'améliorer leur traitement et leur suivi.

L'étude génétique chez ces patients et leur famille est primordiale pour dépister la MG ou un possible statut hétérozygote. Ainsi, les personnes concernées ayant un désir de grossesse pourraient être informés des risques et des conséquences avant la conception. Le défi pour l'avenir, lorsque le dépistage prénatal pourra détecter tous les patients, est de pouvoir prédire lequel des patients diagnostiqués précocement est à risque de complications et donc bénéficier d'un traitement précoce, et lequel peut rester pauci ou asymptomatique sans besoin d'un traitement spécifique.

La connaissance de la physiopathologie de la MG a connu d'importants progrès. Néanmoins, les limites des connaissances actuelles des corrélations entre le génotype et le phénotype démontrent qu'il reste à déterminer si d'autres facteurs contribuent à l'hétérogénéité phénotypique de la MG.

Cette maladie rare reste sous diagnostiquée au Maroc. Une sensibilisation des professionnels de santé est nécessaire pour un dépistage précoce et une prise en charge adaptée permettant une amélioration du pronostic de ces patients. La création de centres référents, la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique dédié et le développement du partenariat avec les acteurs du secteur privé permettront probablement d'améliorer la prise en charge de ces patients et leur faciliter l'accès aux différentes thérapeutiques (Plan national santé 2025).



Résumé

Titre : La maladie de Gaucher : étude de trois cas et revue de la littérature

Auteur : Ouazar Sarah

Mots clés : Maladie de Gaucher, Maladies lysosomales, Traitement enzymatique substitutif, Conseil génétique

La Maladie de Gaucher (MG) est une maladie génétique autosomique récessive due au déficit en glucosylcéramidase (Gcase), entraînant l'accumulation de glucosylcéramide dans les macrophages, qui infiltrent la moelle osseuse, la rate et le foie. Cette atteinte viscérale est caractéristique de la MG de type 1. Dans la MG de type 2 et 3, elle est associée à une atteinte neurologique. Les manifestations de la MG sont très hétérogènes, exposant les patients au retard diagnostique et aux complications pouvant être prévenues par le traitement spécifique et un suivi régulier.

Cette étude observationnelle avec revue de la littérature commente trois observations de la MG colligées au service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina de Rabat. Les trois patients étaient atteints de la MG de type 1. L'âge médian des premiers symptômes était de 21 ans alors qu'il était de 33,6 ans lors du diagnostic. Les principaux signes cliniques étaient la splénomégalie, l'asthénie, les douleurs osseuses et le syndrome hémorragique. Le diagnostic de la MG a été confirmé par le dosage de l'activité de la Gcase. L'enzymothérapie substitutive a été indiquée chez les trois patients, mais n'a été démarrée que chez deux patients. L'évolution était variable. Elle est évaluée par l'amélioration clinico-biologique et la cinétique des biomarqueurs. À travers cette étude nous avons noté un retard diagnostique et thérapeutique engendrant des complications irréversibles.

Au Maroc, la MG n'est pas exceptionnelle et le type 1 est le plus fréquent. La prise en charge précoce et le traitement spécifique permettront d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital des patients. Dans le cas de la MG avec atteinte neurologique, le traitement spécifique n'agit que sur l'atteinte viscérale. Toutefois, des molécules telles que l'ambroxol et le tamoxifène se montrent prometteuses et feront l'objet d'études plus approfondies.

Abstract

Title : Gaucher's disease : report of three cases and literature review

Author : Ouazar Sarah

Key words: Gaucher disease, Lysosomal storage diseases, enzyme replacement therapy, genetic counseling

Gaucher's disease (GD) is an autosomal recessive genetic disorder due to glucosylceramidase (Gcase) deficiency, leading to the accumulation of glucosylceramide in organs and tissues throughout the body in characteristic storage cells, namely, "Gaucher cells," which are transformed macrophages. These cells infiltrate the bone marrow, spleen and liver. This visceral involvement is characteristic of type 1 GD. In type 2 and 3 GD, neurological disorders are added to the visceral involvement. The heterogeneity of symptoms in GD places patients at risk of delayed diagnosis and complications that can be prevented by specific treatment and regular monitoring.

This observational study with review of literature describes three cases of GD from the department of Internal Medicine of the Ibn Sina University Hospital in Rabat. All three patients had type 1 GD. The mean age of the first symptoms was 21 years compared to 33.6 years at time of diagnosis. The main clinical signs were splenomegaly, fatigue, bone pain and hemorrhagic syndrome. The diagnosis of GD was confirmed by enzymatic assay of Gcase activity. Enzymatic replacement therapy was indicated in all three patients, but only two patients underwent treatment, with variable outcomes. Monitoring of patients involves clinical and biological evaluation as well as kinetics of biomarkers. Through this study we noted diagnostic and therapeutic delays causing irreversible complications.

In Morocco, GD is not exceptional, and type 1 is the most common phenotype. Early care and specific treatment can improve the functional and vital prognosis of patients. In the case of neuropathic GD, specific therapy can only improve visceral involvement. However, promising molecules such as ambroxol and tamoxifen have been identified and will be further studied.

ملخص

العنوان: مرض غوشيه: بصدد 3 حالات و استعراض الأدبيات

الكاتب: وعزار سارة

الكلمات الأساسية: غوشيه، الخلايا المتخمة، بديل أنزيمي، استشارة ورثية

مرض غوشيه هو اضطراب وراثي أوتوزومي متنحي ناتج عن نقص في الكليكو سيربيروزداز، مما يؤدي الى تراكم ركيزته الكليكو زيلسراميد في البلاعم التي تتخذ مظهرا مميزا و تسمى "خلايا غوشيه". هذه الأخيرة تخترق النخاع العظمي والطحال والكبد. هذه الاضطرابات الحشوية تميز النوع 1 من المرض. النوعين 2 و 3 يتميزان باضطرابات عصبية اضافة الى الاضطرابات الحشوية. إن عدم تجانس الأعراض يعرض المرضى الى خطر التشخيص المتأخر والمضاعفات التي يمكن الوقاية منها عن طريق العلاج المحدد والمراقبة المنتظمة.

هذه الدراسة تصف ثلاث حالات من المرضى من قسم الطب الباطني في المستشفى ابن سينا الجامعي بالرباط، مصابين بالنوع 1 من المرض حيث كان العمر المتوسط عند ظهور الأعراض 21 سنة، بينما كان 36,6 عند التشخيص. كانت الأعراض الرئيسية تضخم الطحال، الوهن، آلام العظام والنزيف. تمت الإشارة الى العلاج عبر البديل الأنزيمي عند جميع المرضى لكن لم يخضع إلا اثنان للعلاج، مما أدى الى نتائج مختلفة. تتضمن المراقبة تقييما سريريا و بيولوجيا مع مقايسة حركات العلامات الحيوية. من خلال هذه الدراسة لاحظنا تأخرا في التشخيص والعلاج الذي تسبب في مضاعفات لا رجعة فيها.

إن مرض غوشيه ليس استثنائي في المغرب، والنوع 1 هو النمط الأكثر تداولاً. إن الرعاية والكشف المبكر يمكنان الوقاية من المضاعفات الحيوية والوظيفية للمرضى. في حالة الإصابة العصبية، البديل الأنزيمي يعالج الأعراض الحشوية فقط. مع ذلك، تم اكتشاف جزيئات واعدة مثل الأمبروكسول والتاموكسيفين وسيتم تعمق دراستها فيما بعد.



References
Bibliographiques

- [1] **Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D.** Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18:221-5.
- [2] **Patrick AD.** A Deficiency of Glucocerebrosidase in Gaucher's Disease. *Biochemical Journal.* 1965;97(2):17C-24C.
- [3] **Brady RO, Kanfer J, Shapiro D.** Metabolism of glucocerebrosides I. Purification and properties of a glucocerebrosidase from spleen tissue. *J Biol Chem.* 1965;240:39-43.
- [4] **Beutler E, Grabowski G.** The metabolic and molecular basis of inherited disease. Gaucher Disease. New York: McGraw Hill; 2001.
- [5] **Motta M, Camerini S, Tatti M, Casella M, Torrerri P, Crescenzi M, et al.** Gaucher disease due to saposin C deficiency is an inherited lysosomal disease caused by rapidly degraded mutant proteins. *Hum Mol Genet.* 2014;23(21):5814-26.
- [6] **Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Vanier MT, Poorthuis BJ, Groener JA, Lugowska A, et al.** Non-neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin Genet.* 2007;72(6):538-42.
- [7] **Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al.** The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:77.
- [8] **Sidransky E.** Gaucher disease: insights from a rare Mendelian disorder. *Discov Med.* 2012;14(77):273-81.
- [9] **Sidransky E.** Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder. *Mol Genet Metab.* 2004;83(1-2):6-15.
- [10] **Deriaz S, Serratrice C, Lidove O, Noel E, Masseau A, Lorcerie B, et al.** Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists. *Rev Med Interne.* 2019;40(12):778-84.

- [11] **Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al.** Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* 2002;113(2):112-9.
- [12] **Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M.** Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697-701.
- [13] **Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, Belmatoug N, Bembi B, Bright J, et al.** Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Intern Med J.* 2019;49(5):578-91.
- [14] **Gaucher P.** De L'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. 1882.
- [15] **Brill N.** Primary splenomegaly with a report of three cases occurring in one family. *American Journal of Medical Science* 1901.
- [16] **Oberling CWP.** *Rev Franc de Ped III.* 1927:475-1927.
- [17] **Aghion E.** La maladie de Gaucher dans l'enfance. *Faculté de Médecine; Paris* 1934.
- [18] **De Duve C.** Lysosomes revisited. *Eur J Biochem.* 1983;137(3):391-7.
- [19] **Brady RO, Kanfer J, Shapiro D.** Metabolism of glucocerebrosides I. Purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem.* 1965;240:39-43.
- [20] **Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D.** Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965;18:221-5.
- [21] **Brady RO.** The sphingolipidoses. *N Engl J Med.* 1966;275(6):312-8.

- [22] **Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN, Feld M, Shapiro D.** Diagnosis of gaucher's disease and niemann-pick disease with small samples of venous blood. *Science*. 1967;155(3758):86-8.
- [23] **Schneider EL, Ellis WG, Brady RO, Mcculloch JR, Epstein CJ.** Infantile (type II) Gaucher's disease: in utero diagnosis and fetal pathology. *J Pediatr*. 1972;81(6):1134-9.
- [24] **Weinreb NJ, Brady RO, Tappel AL.** The lysosomal localization of sphingolipid hydrolases. *Biochim Biophys Acta*. 1968;159(1):141-6.
- [25] **Pentchev PG, Brady RO, Hibbert SR, Gal AE, Shapiro D.** Isolation and characterization of glucocerebrosidase from human placental tissue. *J Biol Chem*. 1973;248(15):5256-61.
- [26] **Furbish FS, Blair HE, Shiloach J, Pentchev PG, Brady RO.** Enzyme replacement therapy in Gaucher's disease: large-scale purification of glucocerebrosidase suitable for human administration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(8):3560-3.
- [27] **Ginns EI, Brady RO, Stowens DW, Furbish FS, Barranger JA.** A new group of glucocerebrosidase isozymes found in human white blood cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1980;97(3):1103-7.
- [28] **Ginns EI, Brady RO, Pirruccello S, Moore C, Sorrell S, Furbish FS, et al.** Mutations of glucocerebrosidase: discrimination of neurologic and non-neurologic phenotypes of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(18):5607-10.
- [29] **Ginns EI, Choudary PV, Tsuji S, Martin B, Stubblefield B, Sawyer J, et al.** Gene mapping and leader polypeptide sequence of human glucocerebrosidase: implications for Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(20):7101-5.
- [30] **Barneveld RA, Keijzer W, Tegelaers FP, Ginns EI, Geurts Van Kessel A, Brady RO, et al.** Assignment of the gene coding for human beta-glucocerebrosidase to the region q21-q31 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. *Hum Genet*. 1983;64(3):227-31.

- [31] **Tsuji S, Choudary PV, Martin BM, Stubblefield BK, Mayor JA, Barranger JA, et al.** A mutation in the human glucocerebrosidase gene in neuronopathic Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1987;316(10):570-5.
- [32] **Tsuji S, Martin BM, Barranger JA, Stubblefield BK, Lamarca ME, Ginns EI.** Genetic heterogeneity in type 1 Gaucher disease: multiple genotypes in Ashkenazic and non-Ashkenazic individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(7):2349-52.
- [33] **Hruska KS, Lamarca ME, Scott CR, Sidransky E.** Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008;29(5):567-83.
- [34] **Orcel P, Javier R-M. 207 - Gaucher disease.** In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology (Sixth Edition).* Philadelphia: Content Repository Only!; 2015. p. 1705-10.
- [35] **Reiner O, Wilder S, Givol D, Horowitz M.** Efficient in vitro and in vivo expression of human glucocerebrosidase cDNA. *DNA (Mary Ann Liebert, Inc).* 1987;6(2):101-8.
- [36] **Brady RO. 1 Gaucher's disease: past, present and future.** *Baillière's Clinical Haematology.* 1997;10(4):621-34.
- [37] **Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS.** Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1974;291(19):989-93.
- [38] **Furbish FS, Steer CJ, Krett NL, Barranger JA.** Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. *Biochim Biophys Acta.* 1981;673(4):425-34.
- [39] **Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al.** Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med.* 1991;324(21):1464-70.

- [40] **Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Doppelt SH, Hill SC, Holder CA, et al.** Dose-dependent responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase in a child with Gaucher disease. *J Pediatr.* 1992;120(2 Pt 1):277-80.
- [41] **Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, Mckee MA, et al.** Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med.* 1995;122(1):33-9.
- [42] **Brady RO, Barton NW, Grabowski GA.** The role of neurogenetics in Gaucher disease. *Arch Neurol.* 1993;50(11):1212-24.
- [43] **Schiffmann R, Heyes MP, Aerts JM, Dambrosia JM, Patterson MC, Degraha T, et al.** Prospective study of neurological responses to treatment with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with type 3 Gaucher's disease. *Ann Neurol.* 1997;42(4):613-21.
- [44] **Benko W, Ries M, Wiggs EA, Brady RO, Schiffmann R, Fitzgibbon EJ.** The saccadic and neurological deficits in type 3 Gaucher disease. *PLoS One.* 2011;6(7):e22410.
- [45] **Zirzow GC, Sanchez OA, Murray GJ, Brady RO, Oldfield EH.** Delivery, distribution, and neuronal uptake of exogenous mannose-terminal glucocerebrosidase in the intact rat brain. *Neurochem Res.* 1999;24(2):301-5.
- [46] **Bembi B, Zanatta M, Bottega M, Pelos G, Gornatti R, Berna B.** Cerebrospinal fluid infusion of alglucerase in the treatment of acute neuronopathic Gaucher's disease. *European Society for pediatric research. European Society for Pediatric Research*1995.
- [47] **Lonser RR, Schiffman R, Robison RA, Butman JA, Quezado Z, Walker ML, et al.** Image-guided, direct convective delivery of glucocerebrosidase for neuronopathic Gaucher disease. *Neurology.* 2007;68(4):254-61.
- [48] **Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E.** The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):110-22.

- [49] **Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N.** Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22(2):65-73.
- [50] **Guimaraes J, Amaral O, Sa Miranda MC.** Adult-onset neuronopathic form of Gaucher's disease: a case report. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(5):261-4.
- [51] **Essabar L, Meskini T, Lamalmi N, Ettair S, Erreimi N, Mouane N.** Gaucher's disease: report of 11 cases with review of literature. *Panafrican medical journal*. 2015.
- [52] **Ginzburg L, Kacher Y, Futerman AH.** The pathogenesis of glycosphingolipid storage disorders. *Semin Cell Dev Biol*. 2004;15(4):417-31.
- [53] **Vaccaro AM, Motta M, Tatti M, Scarpa S, Masuelli L, Bhat M, et al.** Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Hum Mol Genet*. 2010;19(15):2987-97.
- [54] **Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E.** The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):257-63.
- [55] **Berger M,** Stirnemann J. *Maladie de Gaucher*. 2016.
- [56] **Gaucher France. Ressource électronique:**
<https://www.gaucherfrance.fr/ma-maladie/testez-vos-connaissances-sur-transmission-genetique-maladie-gaucher/>
- [57] **Deghady A, Marzouk I, El-Shayeb A, Wali Y.** Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(5):411-7.
- [58] **Komninaka V, Repa K, Marinakis T, Pouliakis A, Koutsouri T, Tsokanas D, et al.** Platelet function defects in patients with Gaucher disease on long term ERT-implications for evaluation at bleeding challenges. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;80:102371.

- [59] **Hong YB, Kim EY, Jung SC.** Down-regulation of Bcl-2 in the fetal brain of the Gaucher disease mouse model: a possible role in the neuronal loss. *J Hum Genet.* 2004;49(7):349-54.
- [60] **Nguyen Y, Stirnemann J, Belmatoug N.** Gaucher disease: A review. *Rev Med Interne.* 2019;40(5):313-22.
- [61] **Lee RE.** The fine structure of the cerebroside occurring in Gaucher's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968;61(2):484-9.
- [62] **Boven LA, Van Meurs M, Boot RG, Mehta A, Boon L, Aerts JM, et al.** Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(3):359-69.
- [63] **Berger J, Lecourt S, Vanneaux V, Rapatel C, Boisgard S, Caillaud C, et al.** Glucocerebrosidase deficiency dramatically impairs human bone marrow haematopoiesis in an in vitro model of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2010;150(1):93-101.
- [64] **Berger J, Stirnemann J, Bourgne C, Pereira B, Pigeon P, Heraoui D, et al.** The uptake of recombinant glucocerebrosidases by blood monocytes from type 1 Gaucher disease patients is variable. *Br J Haematol.* 2012;157(2):274-7.
- [65] **Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al.** Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw.* 1999;10(2):205-10.
- [66] **Allen MJ, Myer BJ, Khokher AM, Rushton N, Cox TM.** Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Qjm.* 1997;90(1):19-25.
- [67] **Van Breemen MJ, De Fost M, Voerman JS, Laman JD, Boot RG, Maas M, et al.** Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha and MIP-1beta levels in type 1 Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(7):788-96.

- [68] **Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, Mcgrath J, Jain D, et al.** Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(45):19473-8.
- [69] **Dekker N, Van Dussen L, Hollak CE, Overkleeft H, Scheij S, Ghauharali K, et al.** Elevated plasma glucosylsphingosine in Gaucher disease: relation to phenotype, storage cell markers, and therapeutic response. *Blood.* 2011;118(16):e118-27.
- [70] **Gonzalez A, Valeiras M, Sidransky E, Tayebi N.** Lysosomal integral membrane protein-2: a new player in lysosome-related pathology. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):84-91.
- [71] **Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al.** Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One.* 2013;8(11):e79732.
- [72] **Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, Lesneski MJ, Xu Y, Brinkmann V, et al.** Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature.* 2004;427(6972):355-60.
- [73] **Ron I, Horowitz M.** ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum Mol Genet.* 2005;14(16):2387-98.
- [74] **Yang C, Wang H, Zhu D, Hong CS, Dmitriev P, Zhang C, et al.** Mutant glucocerebrosidase in Gaucher disease recruits Hsp27 to the Hsp90 chaperone complex for proteasomal degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(4):1137-42.
- [75] **Reczek D, Schwake M, Schroder J, Hughes H, Blanz J, Jin X, et al.** LIMP-2 is a receptor for lysosomal mannose-6-phosphate-independent targeting of beta-glucocerebrosidase. *Cell.* 2007;131(4):770-83.

- [76] **Schroen B, Leenders JJ, Van Erk A, Bertrand AT, Van Loon M, Van Leeuwen RE, et al.** Lysosomal integral membrane protein 2 is a novel component of the cardiac intercalated disc and vital for load-induced cardiac myocyte hypertrophy. *J Exp Med.* 2007;204(5):1227-35.
- [77] **Berkovic SF, Dibbens LM, Oshlack A, Silver JD, Katerelos M, Vears DF, et al.** Array-based gene discovery with three unrelated subjects shows SCARB2/LIMP-2 deficiency causes myoclonus epilepsy and glomerulosclerosis. *Am J Hum Genet.* 2008;82(3):673-84.
- [78] **Campeau PM, Rafei M, Boivin MN, Sun Y, Grabowski GA, Galipeau J.** Characterization of Gaucher disease bone marrow mesenchymal stromal cells reveals an altered inflammatory secretome. *Blood.* 2009;114(15):3181-90.
- [79] **Lecourt S, Vanneaux V, Cras A, Freida D, Heraoui D, Herbi L, et al.** Bone marrow microenvironment in an in vitro model of Gaucher disease: consequences of glucocerebrosidase deficiency. *Stem Cells Dev.* 2012;21(2):239-48.
- [80] **Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al.** High incidence of cholesterol gallstone disease in type 1 Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(3):291-300.
- [81] **Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM, Kolodny E, Sathe S, Gwosdow AR, et al.** The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):95-102.
- [82] **Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, Mclean PJ, Caldwell GA, et al.** Gaucher disease glucocerebrosidase and alpha-synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell.* 2011;146(1):37-52.
- [83] **Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R.** Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1972-7.

- [84] **Sato C, Morgan A, Lang AE, Salehi-Rad S, Kawarai T, Meng Y, et al.** Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20(3):367-70.
- [85] **Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al.** Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1651-61.
- [86] **Murphy KE, Gysbers AM, Abbott SK, Tayebi N, Kim WS, Sidransky E, et al.** Reduced glucocerebrosidase is associated with increased alpha-synuclein in sporadic Parkinson's disease. *Brain.* 2014;137(Pt 3):834-48.
- [87] **Yap TL, Velayati A, Sidransky E, Lee JC.** Membrane-bound alpha-synuclein interacts with glucocerebrosidase and inhibits enzyme activity. *Mol Genet Metab.* 2013;108(1):56-64.
- [88] **Gruschus JM, Jiang Z, Yap TL, Hill SA, Grishaev A, Piszczek G, et al.** Dissociation of glucocerebrosidase dimer in solution by its co-factor, saposin C. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;457(4):561-6.
- [89] **Medrano-Engay B, Irun P, Gervas-Arruga J, Andrade-Campos M, Andreu V, Alfonso P, et al.** Iron homeostasis and inflammatory biomarker analysis in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):171-5.
- [90] **Stirnemann J, Boutten A, Vincent C, Mekinian A, Heraoui D, Fantin B, et al.** Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(1):34-8.
- [91] **Pastores GM, Meere PA.** Musculoskeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis type I). *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(1):70-8.
- [92] **Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, et al.** Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;28(2):288-96.

- [93] **Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al.** The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835-43.
- [94] **Dalbies F, Ianotto J-C, Marion V, Berthou C.** Medical supervision of Gaucher disease: A pluridisciplinarity approach. *Hematologie.* 2009;15:281-90.
- [95] **Javier RM, Hachulla E.** Osteoarticular manifestations of Gaucher disease in adults: pathophysiology and treatment. *Presse Med.* 2007;36(12 Pt 3):1971-84.
- [96] **Biegstraaten M, Van Schaik IN, Aerts JM, Hollak CE.** 'Non-neuronopathic' Gaucher disease reconsidered. Prevalence of neurological manifestations in a Dutch cohort of type I Gaucher disease patients and a systematic review of the literature. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):337-49.
- [97] **Arends M, Van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE.** Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol.* 2013;161(6):832-42.
- [98] **Costello R, O'callaghan T, Sébahoun G.** Gaucher disease and multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma.* 2006;47(7):1365-8.
- [99] **Pandey MK, Burrow TA, Rani R, Martin LJ, Witte D, Setchell KD, et al.** Complement drives glucosylceramide accumulation and tissue inflammation in Gaucher disease. *Nature.* 2017;543(7643):108-12.
- [100] **Pandey MK, Grabowski GA, Kohl J.** An unexpected player in Gaucher disease: The multiple roles of complement in disease development. *Semin Immunol.* 2018;37:30-42.
- [101] **Chen Zion Y, Pappadopulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H.** Rethinking fatigue in Gaucher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016;11(1):53.

- [102] **Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al.** The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess.* 2012;16(39):1-543.
- [103] **Baldini M, Casirati G, Olivieri FM, Cassinerio E, Khouri Chalouhi K, Poggiali E, et al.** Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:148-52.
- [104] **Hill SC, Reinig JW, Barranger JA, Fink J, Shawker TH.** Gaucher disease: sonographic appearance of the spleen. *Radiology.* 1986;160(3):631-4.
- [105] **Di Rocco M, Andria G, Deodato F, Giona F, Micalizzi C, Pession A.** Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(11):1905-9.
- [106] **Lešić A, Suvajdzic N, Elezovic I, Bumbasirevic M, Hadas-Halpern I, Elstein D, et al.** Iliopsoas haematoma in Gaucher disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2006;29(4):593-.
- [107] **Haute Autorité de Santé.** Protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares. *Maladie de Gaucher.* 2015.
- [108] **Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al.** A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011;86(1):110-5.
- [109] **Itzhaki M, Lebel E, Dweck A, Patlas M, Hadas-Halpern I, Zimran A, et al.** Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(6):641-53.
- [110] **Gm P, Da H. Gaucher Disease.** GeneReviews® ed2000.
- [111] **Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al.** A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med.* 2010;12(1):44-51.

- [112] **Hateeti H.** Gaucher Disease presenting with atypical skin pigmentation in an Arab patient. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2016;8(2):54-7.
- [113] **Winter AW, Salimi A, Ospina LH, Roos JCP.** Ophthalmic manifestations of Gaucher disease: the most common lysosomal storage disorder. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(3):315.
- [114] **Coussa RG, Roos JCP, Aroichane M, Miron MC, Ospina LH.** Progression of retinal changes in Gaucher disease: a case report. *Eye (London, England)*. 2013;27(11):1331-3.
- [115] **Capablo JL, Saenz De Cabezón A, Fraile J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P.** Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):219-22.
- [116] **Hopf S, Pfeiffer N, Liesenfeld M, Mengel KE, Hennermann JB, Schmidtman I, et al.** A comprehensive monocentric ophthalmic study with Gaucher disease type 3 patients: vitreoretinal lesions, retinal atrophy and characterization of abnormal saccades. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):257.
- [117] **Dayan B.** Decreased salivary output in patients with Gaucher disease. *QJM*. 2003;96:53-6.
- [118] **Mester SW, Weston MW.** Cardiac tamponade in a patient with Gaucher's disease. *Clin Cardiol*. 1992;15(10):766-7.
- [119] **Chabás A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL, et al.** Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *Journal of medical genetics*. 1995;32(9):740-2.
- [120] **Kerem E, Elstein D, Abrahamov A, Bar Ziv Y, Hadas-Halpern I, Melzer E, et al.** Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J*. 1996;9(2):340-5.

- [121] **Santamaria F, Parenti G, Guidi G, Filocamo M, Strisciuglio P, Grillo G, et al.** Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):985-9.
- [122] **Gawad Tantawy AA, Moneam Adly AA, Madkour SS, Salah El-Din NY.** Pulmonary manifestations in young Gaucher disease patients: Phenotype-genotype correlation and radiological findings. *Pediatr Pulmonol.* 2019.
- [123] **Gülhan B, Özçelik U, Gürakan F, Güçer Ş, Orhan D, Cinel G, et al.** Different features of lung involvement in Niemann-Pick disease and Gaucher disease. *Respiratory Medicine.* 2012;106(9):1278-85.
- [124] **Poletti V, Costabel U, Casoni GL, Bigliuzzi C, Drent M, Olivieri D.** Rare Infiltrative Lung Diseases: A Challenge for Clinicians. *Respiration.* 2004;71(5):431-43.
- [125] **Jones DR, Hoffman J, Downie R, Haqqani M.** Massive gastrointestinal haemorrhage associated with ileal lymphoid hyperplasia in Gaucher's disease. *Postgraduate medical journal.* 1991;67(787):479-81.
- [126] **Henderson JM, Gilinsky NH, Lee EY, Greenwood MF.** Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(3):346-8.
- [127] **Ben Harosh-Katz M, Patlas M, Hadas-Halpern I, Zimran A, Elstein D.** Increased prevalence of cholelithiasis in Gaucher disease: association with splenectomy but not with gilbert syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(7):586-9.
- [128] **Rosenbaum H, Sidransky E.** Cholelithiasis in Patients with Gaucher Disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2002;28(1):21-7.
- [129] **Becker-Cohen R, Elstein D, Abrahamov A, Algur N, Rudensky B, Hadas-Halpern I, et al.** A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2005;46(5):837-44.

- [130] **Joseph A, Deborah E, Amnon L, Ayala A, Irith H-H, Ari Z.** Asymptomatic Gaucher Disease Implications for Large-Scale Screening. *Genetic Testing.* 1998;2(4):297-9.
- [131] **Tayebi N, Callahan M, Madike V, Stubblefield BK, Orvisky E, Krasnewich D, et al.** Gaucher disease and parkinsonism: a phenotypic and genotypic characterization. *Mol Genet Metab.* 2001;73(4):313-21.
- [132] **Katz K, Sabato S, Horev G, Cohen IJ, Yosipovitch Z.** Spinal involvement in children and adolescents with Gaucher disease. *Spine.* 1993;18(3):332-5.
- [133] **Lee NC, Chien YH, Wong SL, Sheen JM, Tsai FJ, Peng SF, et al.** Outcome of early-treated type III Gaucher disease patients. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(3):105-9.
- [134] **Mignot C, Gelot A, Bessieres B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al.** Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A.* 2003;120a(3):338-44.
- [135] **Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Fotiou D, Kanellias N, Migkou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, et al.** Screening for Gaucher disease among patients with plasma cell dyscrasias. *Leuk Lymphoma.* 2019:1-3.
- [136] **Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, et al.** Validity of beta-D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem.* 2014;47(13-14):1293-6.
- [137] **Tortorelli S, Turgeon CT, Gavrillov DK, Oglesbee D, Raymond KM, Rinaldo P, et al.** Simultaneous Testing for 6 Lysosomal Storage Disorders and X-Adrenoleukodystrophy in Dried Blood Spots by Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem.* 2016;62(9):1248-54.
- [138] **Lei K, Zhao Y, Sun L, Liang H, Luo R, Sun X, et al.** A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):48.

- [139] **Grabowski GA.** Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test.* 1997;1(1):5-12.
- [140] **Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al.** Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 2000;66(6):1777-86.
- [141] **Kowarz L, Goker-Alpan O, Banerjee-Basu S, Lamarca ME, Kinlaw L, Schiffmann R, et al.** Gaucher mutation N188S is associated with myoclonic epilepsy. *Hum Mutat.* 2005;26(3):271-3; author reply 4-5.
- [142] **Park JK, Orvisky E, Tayebi N, Kaneski C, Lamarca ME, Stubblefield BK, et al.** Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res.* 2003;53(3):387-95.
- [143] Ressource Électronique: Is it Gaucher's disease?
<https://www.youtube.com/watch?v=HS2x2CSCDqI>
- [144] **Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, Farber B, Glaser Y, Hadas-Halpern I, et al.** Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet.* 1995;346(8981):1000-3.
- [145] **Uyama E, Takahashi K, Owada M, Okamura R, Naito M, Tsuji S, et al.** Hydrocephalus, corneal opacities, deafness, valvular heart disease, deformed toes and leptomeningeal fibrous thickening in adult siblings: a new syndrome associated with beta-glucocerebrosidase deficiency and a mosaic population of storage cells. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(4):407-20.
- [146] **Amato D, Stachiw T, Clarke JT, Rivard GE.** Gaucher disease: variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(5):659-69.
- [147] **Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, et al.** Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *Qjm.* 2000;93(4):237-44.

- [148] **Grabowski GA, Zimran A, Ida H.** Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol.* 2015;90 Suppl 1:S12-8.
- [149] **Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D.** Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology.* 2005;10(2):151-6.
- [150] **Yates P, Morse C, Standen GR.** Gaucher's disease and acquired coagulopathy. *Clinical & Laboratory Haematology.* 1992;14(4):331-4.
- [151] **Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, Van Oers MH.** Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol.* 1997;96(3):470-6.
- [152] **Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A.** Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol.* 1999;61(2):103-6.
- [153] **Spectre G, Roth B, Ronen G, Rosengarten D, Elstein D, Zimran A, et al.** Platelet adhesion defect in type I Gaucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *Br J Haematol.* 2011;153(3):372-8.
- [154] **Faucher B, Segquier J, Swiader L, Cuquemelle C, Cerutti D, Ebbo M.** Maladie de Gaucher de type 1 simulant une thrombopénie immunologique : intérêt de l'hyperferritinémie et de l'hypergammaglobulinémie dans le bilan d'une thrombopénie isolée. *La Revue de Médecine Interne.* 2019;40(10):680-3.
- [155] **Adar T, Ilan Y, Elstein D, Zimran A.** Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:66-73.
- [156] **Stein P, Yang R, Liu J, Pastores GM, Mistry PK.** Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *Journal of inherited metabolic disease.* 2011;34(2):429-37.

- [157] **Aerts JMFG, Kallemeijn WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, Van Breemen MJ, Dekker N, et al.** Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2011;34(3):605-19.
- [158] **Van Dussen L, Hendriks EJ, Groener JE, Boot RG, Hollak CE, Aerts JM.** Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(6):991-1001.
- [159] **Boot RG, Renkema GH, Verhoek M, Strijland A, Blik J, De Meulemeester TM, et al.** The human chitotriosidase gene. Nature of inherited enzyme deficiency. *J Biol Chem*. 1998;273(40):25680-5.
- [160] **Bussink AP, Verhoek M, Vreede J, Ghauharali-Van Der Vlugt K, Donker-Koopman WE, Sprenger RR, et al.** Common G102S polymorphism in chitotriosidase differentially affects activity towards 4-methylumbelliferyl substrates. *Febs j*. 2009;276(19):5678-88.
- [161] **Brinkman J, Wijburg FA, Hollak CE, Groener JE, Verhoek M, Scheij S, et al.** Plasma chitotriosidase and CCL18: early biochemical surrogate markers in type B Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(1):13-20.
- [162] **Guclu A, Yilmaz MI, Tokmak TT, Unal HU, Karaman M, Gezer M, et al.** Chitotriosidase as a novel biomarker of early atherosclerosis in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2017;21(1):41-6.
- [163] **Rosen C, Andersson CH, Andreasson U, Molinuevo JL, Bjerke M, Rami L, et al.** Increased Levels of Chitotriosidase and YKL-40 in Cerebrospinal Fluid from Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014;4(2):297-304.
- [164] **Thein MS, Kohli A, Ram R, Ingaramo MC, Jain A, Fedarko NS.** **Chitotriosidase**, a marker of innate immunity, is elevated in patients with primary breast cancer. *Cancer Biomark*. 2017;19(4):383-91.

- [165] **Lopes MC, Amadeu TP, Ribeiro-Alves M, Da Costa CH, Rodrigues LS, Bessa EJC, et al.** Identification of Active Sarcoidosis Using Chitotriosidase and Angiotensin-Converting Enzyme. *Lung*. 2019;197(3):295-302.
- [166] **Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Goldfarb A, Rund D, Zimran A, et al.** Plasma chitotriosidase activity in patients with beta-thalassemia. *Am J Hematol*. 2002;71(1):7-10.
- [167] **Barone R, Simpore J, Malaguarnera L, Pignatelli S, Musumeci S.** Plasma chitotriosidase activity in acute Plasmodium falciparum malaria. *Clin Chim Acta*. 2003;331(1-2):79-85.
- [168] **Boot RG, Verhoek M, De Fost M, Hollak CEM, Maas M, Bleijlevens B, et al.** Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004;103(1):33.
- [169] **Hagg DA, Olson FJ, Kjell Dahl J, Jernas M, Thelle DS, Carlsson LM, et al.** Expression of chemokine (C-C motif) ligand 18 in human macrophages and atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):e15-20.
- [170] **Hoffmann-Vold AM, Tennoe AH, Garen T, Midtvedt O, Abraityte A, Aalokken TM, et al.** High Level of Chemokine CCL18 Is Associated With Pulmonary Function Deterioration, Lung Fibrosis Progression, and Reduced Survival in Systemic Sclerosis. *Chest*. 2016;150(2):299-306.
- [171] **Van Lieshout AW, Fransen J, Flendrie M, Eijsbouts AM, Van Den Hoogen FH, Van Riel PL, et al.** Circulating levels of the chemokine CCL18 but not CXCL16 are elevated and correlate with disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1334-8.
- [172] **Yuan L, Wan J, Huang C, Liang J, Liu M, Yue C, et al.** Evaluation of serum CCL18 as a potential biomarker for ovarian cancer. *Cancer Biomark*. 2017;21(1):97-104.

- [173] **Dimitriou E, Verhoek M, Altun S, Karabatsos F, Moraitou M, Youssef J, et al.** Elevated plasma chemokine CCL18/PARC in beta-thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(3):328-31.
- [174] **Mirzaian M, Wisse P, Ferraz MJ, Gold H, Donker-Koopman WE, Verhoek M, et al.** Mass spectrometric quantification of glucosylsphingosine in plasma and urine of type 1 Gaucher patients using an isotope standard. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;54(4):307-14.
- [175] **Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, et al.** Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2016;91(11):1082-9.
- [176] **Hurvitz N, Dinur T, Becker-Cohen M, Cozma C, Hovakimyan M, Oppermann S, et al.** Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
- [177] **Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentré F.** Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R156.
- [178] **Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, Heraoui D, Fantin B, Fain O, et al.** Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2012;49(1):53-7.
- [179] **Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK.** Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2010;85(7):472-6.
- [180] **Fedida B, Touraine S, Stirnemann J, Belmatoug N, Laredo JD, Petrover D.** Bone marrow involvement in Gaucher disease at MRI : what long-term evolution can we expect under enzyme replacement therapy? *Eur Radiol.* 2015;25(10):2969-75.
- [181] **Maas M, Van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al.** Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology.* 2003;229(2):554-61.

- [182] **Roca M, Mota J, Alfonso P, Pocovi M, Giraldo P. S-MRI score:** A simple method for assessing bone marrow involvement in Gaucher disease. *Eur J Radiol.* 2007;62(1):132-7.
- [183] **Pastores GM, Hermann G, Norton KI, Lorberboym M, Desnick RJ.** Regression of skeletal changes in type 1 Gaucher disease with enzyme replacement therapy. *Skeletal Radiology.* 1996;25(5):485-8.
- [184] **Maas M, Poll LW, Terk MR.** Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75 Suppl 1:A13-24.
- [185] **Poll LW, Cox M-L, Godehardt E, Steinhof V, Vom Dahl S.** Whole body MRI in type I Gaucher patients: Evaluation of skeletal involvement. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2011;46(1):53-9.
- [186] **Mikosch P, Zitter F, Gallowitsch HJ, Wurtz F, Lind P, Mehta AB, et al.** Bone- and bone marrow scintigraphy in Gaucher disease type 1. *Nuklearmedizin.* 2008;47(4):N39-43.
- [187] **Erba PA, Boni R, Sollini M, Perri M, Lazzeri E, Linari S, et al.** Clinical application of [18F]FDG-PET/CT in Gaucher's disease. *Journal of Nuclear Medicine.* 2012;53(supplement 1):2141.
- [188] **Lipinski P, Szymanska-Rozek P, Socha P, Tyłki-Szymanska A.** Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements using transient elastography by FibroScan in Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2019.
- [189] **Vellodi A, Tyłki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al.** Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
- [190] **Harris CM, Taylor DS, Vellodi A.** Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics.* 1999;30(6):289-93.
- [191] **Mcneill A, Roberti G, Lascaratos G, Hughes D, Mehta A, Garway-Heath DF, et al.** Retinal thinning in Gaucher disease patients and carriers: Results of a pilot study. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013;109(2):221-3.

- [192] **Bamiou DE, Campbell P, Liasis A, Page J, Sirimanna T, Boyd S, et al.** Audiometric abnormalities in children with Gaucher disease type 3. *Neuropediatrics*. 2001;32(3):136-41.
- [193] **Perucca G, Soares BP, Stagliano S, Davison J, Chakrapani A, D'arco F.** **Thalamic and dentate nucleus** abnormalities in the brain of children with Gaucher disease. *Neuroradiology*. 2018;60(12):1353-6.
- [194] **Tuzun E, Baykan B, Gurses C, Gokyigit A.** Longterm follow-up of electroencephalographic and clinical findings of a case with Gaucher's disease type 3a. *Seizure*. 2000;9(7):469-72.
- [195] **Nishimura R, Omos-Lau N, Ajmone-Marsan C, Barranger JA.** Electroencephalographic findings in Gaucher disease. *Neurology*. 1980;30(2):152.
- [196] **Goker-Alpan O, Wiggs EA, Eblan MJ, Benko W, Ziegler SG, Sidransky E, et al.** Cognitive outcome in treated patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *J Pediatr*. 2008;153(1):89-94.
- [197] **Rosenbaum H.** Hemorrhagic aspects of Gaucher disease. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0039.
- [198] **Grosbois B, Rose C, Noel E, Serratrice Cde R, Dobbelaere D, Gressin V, et al.** Gaucher disease and monoclonal gammopathy: a report of 17 cases and impact of therapy. *Blood Cells Mol Dis*. 43. United States2009. p. 138-9.
- [199] **De Fost M, Out TA, De Wilde FA, Tjin EP, Pals ST, Van Oers MH, et al.** Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Ann Hematol*. 2008;87(6):439-49.
- [200] **Rosenbloom BE, Becker P, Weinreb N.** Multiple myeloma and Gaucher genes. *Genet Med*. 11. United States2009. p. 134.
- [201] **Cherin P, Jaussaud R, Rose C, De Roux-Serratrice C, Tardy D, Dobbelaere D, et al.** Manifestations neurologiques dans la maladie de Gaucher (MG-1) de type 1 : l'observatoire français de la maladie de Gaucher (FROG). 2008;29 n° S3.

- [202] **Bultron G, Kacena K, Pearson D, Boxer M, Yang R, Sathe S, et al.** The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(2):167-73.
- [203] **Almeida Mdo R.** Glucocerebrosidase involvement in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Front Neurol.* 2012;3:65.
- [204] **Kraoua I, Stirnemann J, Ribeiro MJ, Rouaud T, Verin M, Annic A, et al.** Parkinsonism in Gaucher's disease type 1: ten new cases and a review of the literature. *Mov Disord.* 2009;24(10):1524-30.
- [205] **Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L, Petakov M, Niederau C, Giraldo P, et al.** Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain.* 2010;133(10):2909-19.
- [206] **Pastores GM, Barnett NL, Bathan P, Kolodny EH.** A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):641-5.
- [207] **Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, Abrahamov A, Elstein D.** Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34(3):197-200.
- [208] **Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I.** Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer.* 1993;72(1):219-24.
- [209] **De Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al.** Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(1):53-8.
- [210] **Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al.** The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* 2009;84(4):208-14.
- [211] **Monge J, Chadburn A, Gergis U.** Synchronous multiple myeloma and Gaucher disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019.

- [212] **Shoenfeld Y, Gallant LA, Shaklai M, Livni E, Djaldetti M, Pinkhas J.** Gaucher's disease: a disease with chronic stimulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med.* 1982;106(8):388-91.
- [213] **Thomas AS, Mehta A, Hughes DA.** Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol.* 2014;165(4):427-40.
- [214] **Cox TM, Rosenbloom BE, Barker RA.** Gaucher disease and comorbidities: B-cell malignancy and parkinsonism. *American Journal of Hematology.* 2015;90(S1):S25-S8.
- [215] **Ruchlemer R, Mittelman M, Zimran A.** Gaucher disease, myelodysplastic syndrome and ICUS. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;80:102373.
- [216] **Bozdog SC, Topcuoglu P, Kuzu I, Arat M.** Acute lymphoblastic leukemia during enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher's disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;11(4):251-2.
- [217] **Ranade A, Selegean S, Sandhu G, Ghali V, Shah VP.** Acute lymphoblastic leukemia in a patient with type 1 Gaucher disease developing 1 year after discontinuation of enzyme replacement therapy. *Am J Hematol.* 2010;85(11):908-9.
- [218] **Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O.** Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica.* 2014;99(2):392-8.
- [219] **Fleshner PR, Aufses AH, Jr., Grabowski GA, Elias R.** A 27-year experience with splenectomy for Gaucher's disease. *Am J Surg.* 1991;161(1):69-75.
- [220] **Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, Vom Dahl S, Goldblatt J, et al.** Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):319-36.
- [221] **Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A, et al.** Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):52-60.

- [222] **Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A.** Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet*. 1998;351(9115):1544-6.
- [223] **Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al.** Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. 2002;77(1-2):91-8.
- [224] **Weinreb NJ, Finegold DN, Feingold E, Zeng Z, Rosenbloom BE, Shankar SP, et al.** Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:64.
- [225] **Jaxybayeva A, Kenzhegulova R, Baygazyieva L, Cainelli F, Vento S.** Niemann-Pick Disease Type C Initially Misdiagnosed as Gaucher Disease in a 6 Year Old Kazakh Girl. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(4):262-4.
- [226] **Lo SM, Mcnamara J, Seashore MR, Mistry PK.** Misdiagnosis of Niemann-Pick disease type C as Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33 Suppl 3:S429-33.
- [227] **Roshan Lal T, Sidransky E.** The Spectrum of Neurological Manifestations Associated with Gaucher Disease. *Diseases*. 2017;5(1).
- [228] **Grønningsæter I, Ahmed A, Vetti N, Johansen S, Bruserud O, Reikvam H.** Bone marrow abnormalities detected by magnetic resonance imaging as initial sign of hematologic malignancies. *Clinics and Practice*. 2018;8.
- [229] **Scullin DC, Shelburne JD, Cohen HJ.** Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *The American Journal of Medicine*. 1979;67(2):347-52.
- [230] **Albrecht M.** "Gaucher cells" in chronic myeloid leukemia. *Blut*. 1966;13(3):169-79.
- [231] **Stewart AJ, Jones RD.** Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia. *J Clin Pathol*. 1999;52(12):917-8.

- [232] **Zidar BL, Hartsock RJ, Lee RE, Glew RH, Lamarco KL, Pugh RP, et al.** Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol.* 1987;87(4):533-6.
- [233] **Alterini R, Rigacci L, Stefanacci S.** Pseudo-Gaucher cells in the bone marrow of a patient with centrocytic nodular non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 1996;81(3):282-3.
- [234] **Papadimitriou JC, Chakravarthy A, Heyman MR.** Pseudo-Gaucher cells preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 1988;90(4):454-8.
- [235] **Carrington PA, Stevens RF, Lendon M.** Pseudo-Gaucher cells. *J Clin Pathol.* 1992;45(4):360.
- [236] **Dunn P, Kuo MC, Sun CF.** Pseudo-Gaucher cells in mycobacterial infection: a report of two cases. *J Clin Pathol.* 2005;58(10):1113-4.
- [237] **Regazzoli A, Pozzi A, Rossi G.** Pseudo-Gaucher plasma cells in the bone marrow of a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica.* 1997;82(6):727.
- [238] **Beaton B, Ramaswami U, Hughes DA, Proctor I, Mehta A.** Abundant pseudo-Gaucher cells result in delay in diagnosis of plasma cell myeloma. *Br J Haematol.* 2018;182(4):465.
- [239] **Ministère de la santé.** Signature d'un partenariat public privé Pour une meilleure prise en charge des maladies rares :
<https://www.sante.gov.ma/pages/actualites.aspx?idactu=380>.
- [240] **Dinur T, Zimran A, Becker-Cohen M, Arkadir D, Cozma C, Hovakimyan M, et al.** Long Term Follow-Up of 103 Untreated Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease. *J Clin Med.* 2019;8(10).
- [241] **Gaucher Disease Agents.** *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.

- [242] **Mistry PK, Balwani M, Baris HN, Turkia HB, Burrow TA, Charrow J, et al.** Addendum to Letter to the Editor: Safety, efficacy, and authorization of eliglustat as a first-line therapy in Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis.* 2019;77:101-2.
- [243] **Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al.** Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
- [244] **Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG.** Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1831-3.
- [245] **Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, De Fost M, Janic D, et al.** Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007;138(6):676-86.
- [246] **Hollak CE, Van Weely S, Van Oers MH, Aerts JM.** Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994;93(3):1288-92.
- [247] **Deegan PB, Moran MT, Mcfarlane I, Schofield JP, Boot RG, Aerts JM, et al.** Clinical evaluation of chemokine and enzymatic biomarkers of Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;35(2):259-67.
- [248] **Fuller M, Szer J, Stark S, Fletcher JM.** Rapid, single-phase extraction of glucosylsphingosine from plasma: A universal screening and monitoring tool. *Clin Chim Acta.* 2015;450:6-10.
- [249] **Lebel E, Dweck A, Foldes AJ, Golowa Y, Itzhaki M, Zimran A, et al.** Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease. *J Bone Miner Metab.* 2004;22(6):597-601.
- [250] **Ciana G, Addobbati R, Tamaro G, Leopaldi A, Nevyjel M, Ronfani L, et al.** Gaucher disease and bone: laboratory and skeletal mineral density variations during a long period of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):723-32.

- [251] **Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al.** Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res.* 2007;22(1):119-26.
- [252] **Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al.** Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical genetics.* 2008;73(5):430-40.
- [253] **Takahashi T, Yoshida Y, Sato W, Yano T, Shoji Y, Sawaishi Y, et al.** Enzyme therapy in Gaucher disease type 2: an autopsy case. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 1998;186(2):143-9.
- [254] **Charrow J, Scott CR.** Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90 Suppl 1:S19-24.
- [255] **Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Åström M, Månsson J-E.** Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatrica.* 2006;95(3):312-7.
- [256] **Barranger JA, Brady RO, Grabowski GA, Mankin H, Mistry PK, Weinreb NJ.** Position statement: National Gaucher Foundation Medical Advisory Board, January 7, 2014. *American Journal of Hematology.* 2014;89(5):457-8.
- [257] **Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al.** Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *Journal of inherited metabolic disease.* 2013;36(3):543-53.
- [258] **Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D.** Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *American journal of hematology.* 2015;90(7):577-83.
- [259] **Hollak CE, De Fost M, Aerts JM, Vom Dahl S.** Low-dose versus high-dose therapy for Gaucher disease: Goals and markers. *Blood.* 109. United States2007. p. 387; author reply -8.

- [260] **Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al.** A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab.* 2009;96(4):164-70.
- [261] **De Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al.** Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica.* 2007;92(2):215-21.
- [262] **Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Abrahamov A, et al.** Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *The Lancet.* 1995;345(8963):1479-80.
- [263] **Pastores GM, Turkia HB, Gonzalez DE, Ida H, Tantawy AA, Qin Y, et al.** Development of anti-velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2016;59:37-43.
- [264] **Shayman JA.** Eliglustat tartrate: Glucosylceramide Synthase Inhibitor Treatment of Type 1 Gaucher Disease. *Drugs Future.* 2010;35(8):613-20.
- [265] **Hollak CE, Hughes D, Van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B.** Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(9):770-7.
- [266] **Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, et al.** Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):274-6.
- [267] **Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al.** Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9985):2355-62.

- [268] **Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al.** Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(7):695-706.
- [269] **Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al.** Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med*. 2017;37:25-32.
- [270] **Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, et al.** Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol*. 2014;43(10):1353-60.
- [271] **Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH, Foster MC, Lewis G, Gaemers SJM.** Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):128.
- [272] **Cox TM, Aerts JMFG, Andria G, Beck M, Belmatoug N, Bembi B, et al.** The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: A position statement. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2003;26(6):513-26.
- [273] **Elstein D, Hollak C, Aerts JMFG, Van Weely S, Maas M, Cox TM, et al.** Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease.
- [274] **Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, Hendriksz CJ, Kuter DJ, Mengel E, et al.** Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):991-1001.
- [275] **Rappeport JM, Ginns EI.** Bone-marrow transplantation in severe Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1984;311(2):84-8.
- [276] **Tsai P, Lipton JM, Sahdev I, Najfeld V, Rankin LR, Slyper AH, et al.** Allogenic bone marrow transplantation in severe Gaucher disease. *Pediatr Res*. 1992;31(5):503-7.

- [277] **Ringden O, Remberger M, Persson U, Ljungman P, Aldener A, Andstrom E, et al.** Similar incidence of graft-versus-host disease using HLA-A, -B and -DR identical unrelated bone marrow donors as with HLA-identical siblings. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(4):619-25.
- [278] **Bennett LL, Fellner C.** Pharmacotherapy of Gaucher Disease: Current and Future Options. *P t.* 2018;43(5):274-309.
- [279] **Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolta JA, Esplin JA, et al.** Retroviral transfer of the glucocerebrosidase gene into CD34+ cells from patients with Gaucher disease: in vivo detection of transduced cells without myeloablation. *Hum Gene Ther.* 1998;9(17):2629-40.
- [280] **Sanchez-Martinez A, Beavan M, Gegg ME, Chau KY, Whitworth AJ, Schapira AH.** Parkinson disease-linked GBA mutation effects reversed by molecular chaperones in human cell and fly models. *Sci Rep.* 2016;6:31380.
- [281] **Maegawa GH, Tropak MB, Buttner JD, Rigat BA, Fuller M, Pandit D, et al.** Identification and characterization of ambroxol as an enzyme enhancement agent for Gaucher disease. *J Biol Chem.* 2009;284(35):23502-16.
- [282] **Mcneill A, Magalhaes J, Shen C, Chau KY, Hughes D, Mehta A, et al.** Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain.* 2014;137(Pt 5):1481-95.
- [283] **Babajani G, Tropak MB, Mahuran DJ, Kermode AR.** Pharmacological chaperones facilitate the post-ER transport of recombinant N370S mutant β -glucocerebrosidase in plant cells: evidence that N370S is a folding mutant. *Mol Genet Metab.* 2012;106(3):323-9.
- [284] **Pawlinski L, Malecki MT, Kiec-Wilk B.** The additive effect on the antiepileptic treatment of ambroxol in type 3 Gaucher patient. The early observation. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;68:192-3.

- [285] **Charkhand B, Scantlebury MH, Narita A, Zimran A, Al-Hertani W.** Effect of Ambroxol chaperone therapy on Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) levels in two Canadian patients with type 3 Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;20:100476.
- [286] **Yang C, Rahimpour S, Lu J, Pacak K, Ikejiri B, Brady RO, et al.** Histone deacetylase inhibitors increase glucocerebrosidase activity in Gaucher disease by modulation of molecular chaperones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(3):966-71.
- [287] **Brady RO, Yang C, Zhuang Z.** An innovative approach to the treatment of Gaucher disease and possibly other metabolic disorders of the brain. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(3):451-4.
- [288] **Vorinostat. LiverTox:** Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
- [289] **Sharma N, Chen DT, Zhao Q, Williams NY, Rosko A, Benson DM, et al.** Lenalidomide and Vorinostat Maintenance after Autologous Transplantation in Multiple Myeloma: Long- Term Follow-Up. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019.
- [290] **Mistry PK, Lopez G, Schiffmann R, Barton NW, Weinreb NJ, Sidransky E.** Gaucher Disease: Progress and Ongoing Challenges. *Mol Genet Metab.* 2017 Jan-Feb; 120(1-2): 8–21.2018.
- [291] **Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, Vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A.** The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;156(1):3-8.
- [292] **Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al.** Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(4):968-75.

- [293] **Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y.** Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. *Clin Ther.* 32. United States 2010. p. 2048-52.
- [294] **Dornelles AD, De Oliveira Netto CB, Vairo F, De Mari JF, Tirelli KM, Schwartz IV.** Breastfeeding in Gaucher disease: is enzyme replacement therapy safe? *Clin Ther.* 2014;36(6):990-1.
- [295] **Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al.** Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. *JAMA Neurol.* 2014;71(6):752-7.
- [296] **Narita A, Shirai K, Itamura S, Matsuda A, Ishihara A, Matsushita K, et al.** Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(3):200-15.
- [297] **Childers W, Fan R, Martinez R, Colussi DJ, Melenski E, Liu Y, et al.** Novel compounds that reverse the disease phenotype in Type 2 Gaucher disease patient-derived cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2019:126806.
- [298] **Hollak CEM, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al.** Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. *British Journal of Haematology.* 2012;158(4):528-38.
- [299] **Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, et al.** Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood.* 2004;104(5):1253-7.
- [300] **Mikosch P, Reed M, Stettner H, Baker R, Mehta AB, Hughes DA.** Patients with Gaucher disease living in England show a high prevalence of vitamin D insufficiency with correlation to osteodensitometry. *Mol Genet Metab.* 2009;96(3):113-20.

- [301] **Maaswinkel-Mooij P, Hollak C, Van Eysden-Plaisier M, Prins M, Aerts H, Poll R.** The natural course of Gaucher disease in The Netherlands: implications for monitoring of disease manifestations. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(1):77-82.
- [302] **Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al.** Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):15-22.
- [303] **Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, et al.** Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(6):1045-64.
- [304] **Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH.** An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther.* 2005;27(8):1215-27.
- [305] **Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, Grabowski GA, Mankin HJ, Mistry P.** Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2005;80(3):223-9.
- [306] **Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakesh-Cheng A, et al.** Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genetics in Medicine.* 2005;7(2):105-10.
- [307] **Davies EH, Surtees R, Devile C, Schoon I, Vellodi A.** A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):768-82.
- [308] **Inui K, Yanagihara K, Otani K, Suzuki Y, Akagi M, Nakayama M, et al.** A new variant neuropathic type of Gaucher's disease characterized by hydrocephalus, corneal opacities, deformed toes, and fibrous thickening of spleen and liver capsules. *J Pediatr.* 2001;138(1):137-9.

- [309] **Donald A, Cizer H, Finnegan N, Collin-Histed T, Hughes DA, Davies EH.** Measuring disease activity and patient experience remotely using wearable technology and a mobile phone app: outcomes from a pilot study in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):212.
- [310] **Elstein D, Abrahamov A, Dweck A, Hadas-Halpern I, Zimran A.** Gaucher disease: pediatric concerns. *Paediatr Drugs.* 2002;4(7):417-26.
- [311] **Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, et al.** Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):58-66.
- [312] **Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, et al.** Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004;163(2):67-75.
- [313] **Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS, Perez MD, Motil KJ, Wong WW, et al.** Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res.* 2001;16(9):1658-64.
- [314] **Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al.** Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr.* 2004;144(1):112-20.
- [315] **Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al.** Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):447-58.
- [316] **Buchbinder N, Berger M, Robert A, Vannier JP.** Difficult transitions from paediatric to adult care in type 1 Gaucher disease. *Arch Pediatr.* 2011;18(2):165-9.
- [317] **Brunel-Guitton C, Rivard GE, Galipeau J, Alos N, Miron MC, Therrien R, et al.** Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? *Mol Genet Metab.* 2009;96(2):73-6.

- [318] **Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A.** Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(6):935-42.
- [319] **Aoki M, Takahashi Y, Miwa Y, Iida S, Sukegawa K, Horai T, et al.** Improvement of neurological symptoms by enzyme replacement therapy for Gaucher disease type IIIb. *Eur J Pediatr.* 2001;160(1):63-4.
- [320] **Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker CC, et al.** The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr.* 2001;138(4):539-47.
- [321] **Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, et al.** A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev.* 2011;33(2):131-9.
- [322] **Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA.** Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet.* 1997;71(1):16-21.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 01

سنة : 2020

مرض غوشيه بصدد ثلاث حالات واستعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيدة سارة وعزار

المزدادة في 07 يناير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض غوشيه؛ الخلايا المنخمة؛ بديل أنزيمي؛ استشارة وراثية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة زبيدة التازي المزعك

أستاذة في الطب الباطني

مشرف

السيدة وفاء عموري

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

عضو

السيد هشام هرموش

أستاذ في الطب الباطني

عضو

السيدة مونة فاطمة الزهراء معمر

أستاذة في الطب الباطني

عضو

السيد يوسف سكاوش

أستاذ في الطب الباطني