

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 137

ASPECTS HEMATOLOGIQUES
DE LA MALADIE DE GAUCHER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Fadwa MOUMEN

Née le 09 Août 1992

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Gaucher – Cellules de surcharge – Cytopénies.

JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سورة البقرة

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE 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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq 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 :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

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. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
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. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

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

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. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

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. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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*
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

Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



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. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR 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. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
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. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

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

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 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*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance ...
Aussi, c'est tout simplement que ...
Je dédie cette thèse ...

A Allah

Tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin.
Je Te dois ce que je suis devenue.
Louanges et remerciements pour Ta clémence et miséricorde.

A Ma très chère mère

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années d'études, tu as toujours été présente à mes côtés. Tu étais et tu resteras à jamais la meilleure maman, la soeur et l'amie. C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant le chemin de tes enfants.

A Mon très cher père

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mes sentiments. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Tu as su m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines et ta persévérance. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon très cher frère Anass

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Tu es toujours pour moi un frère bien aimé que j'apprécie énormément. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A Mon très cher frère Mahdi

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 la mémoire de ma chère grand-mère

Tu es parti trop tôt. Ton humour, ton optimisme et ta simplicité nous ont tous marqués.

Merci pour ton altruisme et ton incroyable générosité.

Puisse ce travail être une prière pour le salut de ton âme.

A mon cher grand-père,

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 mes très chères amies,

Jihane , ma complice et ma jumelle de cœur , vingt ans d'amitié, que de pur bonheur , tu as toujours été là pour moi à me soutenir, me secouer sans pour autant me juger, à doubler mes joies et réduire mes peines. Puisse dieu préserver notre amitié.

Bety, l'aimable au grand cœur , j'ai toujours trouvé en toi refuge de mes chagrins et source d'encouragement

Sara, tu étais toujours là pour me soutenir et m'aider. Merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble, de ta générosité et de ta serviabilité.

Njiwa et lamia, vous m'avez offert un soutien déterminant et irremplaçable tout au long de ces longues années d'études. Pour toutes nos aventures, nos fous rires, nos joies et nos galères. Merci de faire partie des personnes sur qui je peux compter quoi qu'il arrive.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection et je vous souhaite un avenir des plus brillants.

A mes cher amis et collègues,

Smail , mamoun, omar, abdelkrim , alaa, hamza, amine...



*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*

*Que cette thèse qui vous est dédiée soit le gage de mes profonds
sentiments de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères
souhais de bonheur*



REMERCIEMENTS

A notre maître et Président de thèse :

Madame BENKIRANE Souad,

*Professeur d'Hématologie Biologique 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, cher 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,
Monsieur le Professeur MASRAR Azlarab,
Professeur d'Hématologie Biologique à la faculté de médecine et de
Pharmacie de RABAT,*

Je suis très touché 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 de tous les instants.

Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, je suis très reconnaissant 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'enseignant 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,

Madame NAZIH Mouna

*Professeur d'Hématologie 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.*

A notre maître et juge de thèse,

Monsieur DAMI Abdellah

*Professeur de biochimie 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.*



*LISTE
DES ABREVIATIONS*

ABBREVIATIONS

CETG	: Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher
ERT	: Enzyme replacement therapy
GCase	: Glucocérébrosidase
Gcer	: Glucosylcéramide
ICGG	: International collaborative Gaucher group
LIMP	: Lysosomal integral membran protein
MG	: Maladie de Gaucher
MM	: Myélome multiple
S1P	: Sphingosine 1 phosphate
TCA	: Temps de céphaline activé
TP	: Taux de Prothrombine
TRS	: Traitement par réduction de substrat



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : histoire de la maladie de Gaucher

Figure 2 : catabolisme du glucocérébroside

Figure 3 : Cellule de Gaucher

Figure 4. Un impact plus large et plus complexe du déficit en glucocérébrosidase (GCCase).

Figure 5 : Gène de la bêta-glucocérébrosidase : chromosome 1

Figure 6: les symptômes de MG type I

Figure 7 : Anomalies dans le regard horizontal

Figure 8 : Ichthyose, collodion, arthrogrypose

Figure 9 : Cinétique d'apparition des anomalies hématologiques de la maladie de Gaucher

Figure 10 : Cellules de Gaucher. Cellules pré-Gaucher.

Figure 11 : Coloration de Perls de la cellule de Gaucher.

Figure 12. Atteinte cytologique (A) et histologique (B) de la maladie de Gaucher. **Figure 13** : Distribution des mutations du gène GBA identifiées chez les patients atteints de maladie de Gaucher.

Figure 14: Hépatosplénomégalie, avec aspect nodulaire de la rate.

Figure 15: Déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer.

Figure 16: Infarctus osseux (diaphyse tibiale, imagerie par résonance magnétique [IRM] séquences T1 et T2).

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Enzymothérapie substitutive

Tableau 2 : Critères d'indication et de non-indication au traitement

Tableau 3 : Objectifs thérapeutiques de la MG selon le PNDS

Tableau 4 : Suivi des patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1, sans indication de traitement.

Tableau 5 : Suivi des patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1, traités.



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. HISTORIQUE	4
III - PHYSIOPATHOLOGIE	7
A - L'accumulation du glucosylcéramide :	9
B - Sous-population des cellules de Gaucher	12
C -Conséquences métaboliques autres que l'accumulation du glucosylcéramide	13
D- Étapes de la synthèse de la glucocérébrosidase impliquées dans le déficit enzymatique	16
E- Des cellules autres que les cellules de Gaucher sont altérées	16
F - Métabolisme du fer altéré	17
IV- ASPECTS MOLECULAIRES	18
A - Principales mutations :	20
B - Relations entre phénotype et génotype :	20
V - PRESENTATIONS CLINIQUES	22
A - Maladie de Gaucher de type 1	23
1 - Description classique	23
2 - Données nouvelles et manifestations rares	25
B - Maladie de Gaucher de type 3	27

C -Maladie de Gaucher de type 2	28
D - Forme fœtale	30
VI - TROUBLES HEMATOLOGIQUES DE LA MALADIE DE GAUCHER	32
A- Les pathologies bénignes	33
1 - Cytopénies	33
2 - Les troubles du métabolisme martial.....	36
3 - Les troubles de la coagulation	37
B - Les pathologies malignes :	38
1 - Gammopathies et tumeurs malignes	38
VII - DIAGNOSTIC	42
A - Diagnostic de certitude.....	43
1 - Dosages enzymatiques	43
2 - Myélogramme	44
3 - Diagnostic prénatal	49
4 - Diagnostic moléculaire.....	50
B - Biomarqueurs	51
1 - Chitotriosidase	52
2 - CCL18	52
3 - Ferritine	53

4 - Glucosylsphingosine	54
C - Anomalies biologiques	54
1 - Hémogramme.....	54
2 - Hémostase.....	54
3 - Biochimie.....	55
4- Immunologie.....	56
D - Imagerie :.....	56
1 - Imagerie abdominale.....	56
2 - Imagerie osseuse	57
3 - Imagerie cardiaque.....	60
VIII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	61
IX – ATTITUDE THERAPEUTIQUE	64
A - Traitements spécifiques :.....	65
1 - Traitement enzymatique.....	65
a - Critères de mise en place d'une enzymothérapie substitutive	69
b – Objectifs thérapeutiques :.....	73
2 - Traitement par réduction de substrat	74
3 - Autres traitements spécifiques.....	76
a - Greffe de progéniteurs hématopoïétiques	76

B - Traitements symptomatiques	77
X – SUIVI ET PRONOSTIC	79
XI - CONCLUSION	84
RESUME	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	90



I. INTRODUCTION

Les maladies lysosomales sont des affections liées à des mutations du métabolisme, leur prévalence est d'environ 1 pour 5000 naissances [1]. Les lysosomes sont des organites subcellulaires délimités par une membrane. Ils contiennent de nombreuses enzymes impliquées dans la digestion cellulaire et, en particulier, dans le catabolisme des molécules complexes : glycolipides, glycoprotéines et mucopolysaccharides [2]. Le déficit d'une enzyme lysosomale entrave la dégradation de ces molécules, provoque leur accumulation dans les lysosomes et crée des anomalies métaboliques perturbant le fonctionnement cellulaire [3].

La maladie de Gaucher est la plus fréquente (15 %) des maladies lysosomales. Elle a été décrite pour la première fois par un médecin français, le Dr Philippe Charles Ernest Gaucher dans sa thèse de médecine présentée en 1882, à partir d'un cas de patient présentant une volumineuse splénomégalie sans leucémie.

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare, autosomique récessive, due à un déficit de l'activité de l'enzyme lysosomale : la glucocérébrosidase [4].

Les atteintes liées à cette maladie sont nombreuses et variées, dont les anomalies hématologiques sont aussi fréquentes et représentent un des modes de découverte les plus fréquents, en particulier dans sa forme indolente type I.

Le diagnostic est souvent retardé de plusieurs années et doit être suspecté devant toute splénomégalie d'étiologie non évidente, notamment accompagnée d'une thrombopénie.

Sa prévalence est de l'ordre de 1/60 000 dans la population générale, mais peut atteindre 1/1000 dans la population juive ashkénaze [5,6].

Nous nous intéressons dans ce travail aux aspects physiopathologiques, diagnostics et thérapeutiques de la maladie de Gaucher en soulignant la place d'une prise en charge multidisciplinaire pour éviter au maximum les complications de la maladie.



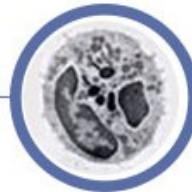
II. HISTORIQUE

Philippe Gaucher
décrit un patient
de 32 ans avec
une hypertrophie
de la rate



1882

1932



Henriette Aghion
identifie l'accumulation
de glucocerebroside
comme une cause de
la maladie de Gaucher

Christian de Duve
découvre le Lysosome



1955

1965



Roscoe Brady
la déficience de
glucocerebroside
cause la maladie
de Gaucher

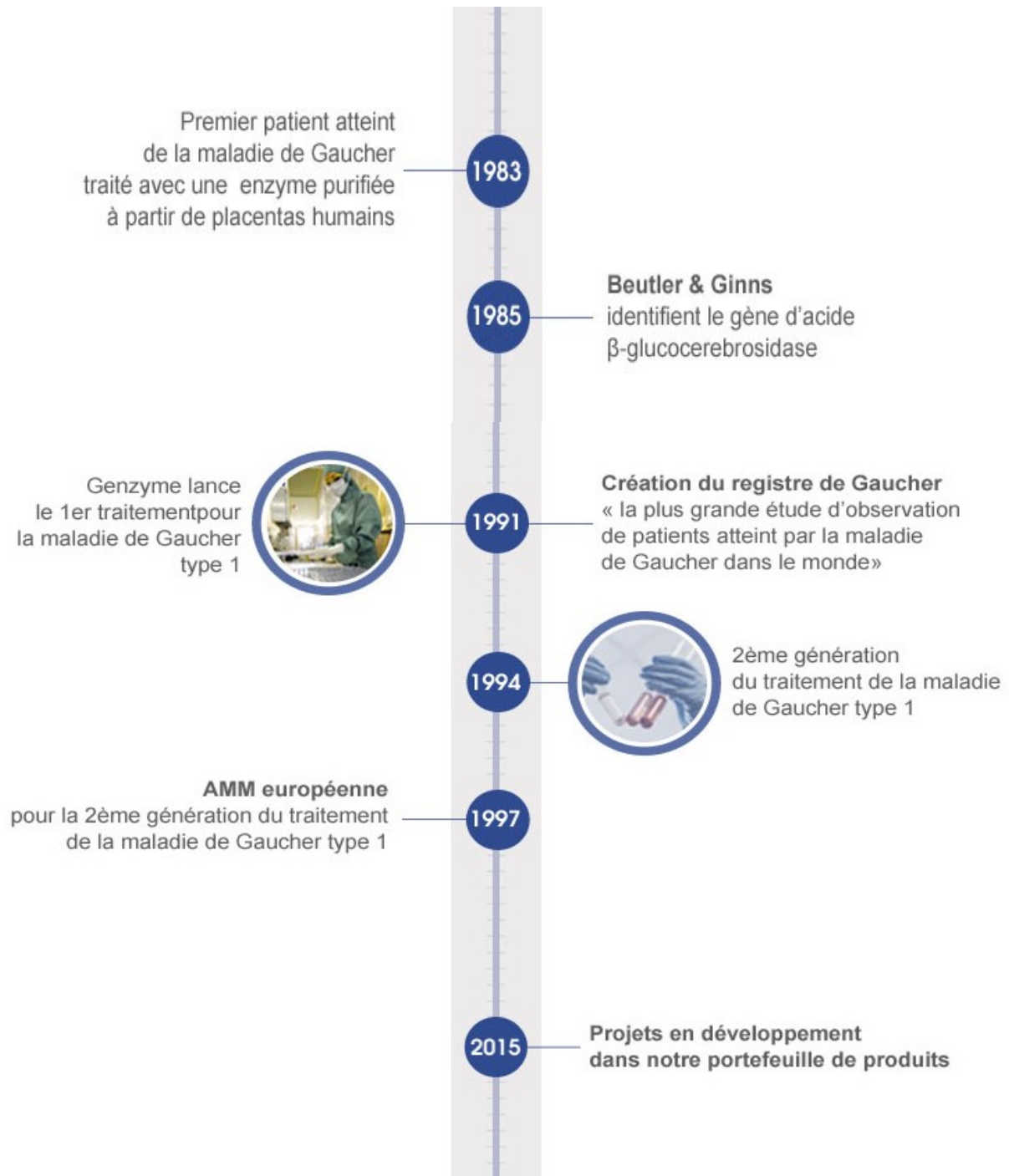


Figure 1 : Histoire de la maladie de gaucher [7]



III - PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie de Gaucher, aussi appelée sphingolipidose, est une maladie de surcharge lysosomale, secondaire à un déficit de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase (ou glucosylcéramidase ou glucosidase acide) ou exceptionnellement en son activateur, la saposine C [8].

C'est une maladie héréditaire, conséquence d'une mutation du gène de la bêta-glucocérébrosidase situé sur le bras long du chromosome 1, dont la transmission est autosomique récessive [9].

Le déficit en glucocérébrosidase entraîne l'accumulation de son substrat, le glucosylcéramide, essentiellement dans les phagocytes mononucléés. Cette surcharge métabolique est responsable d'une atteinte multisystémique. [10,11]

La maladie de Gaucher se caractérise par une variabilité phénotypique importante. Trois types sont décrits en fonction de l'absence (type 1) ou de la présence (types 2 et 3) d'atteintes neurologiques [12] et une forme fœtale exceptionnelle (forme létale in utéro ou rapidement après la naissance). :

➤ Le type 1 : est la forme clinique la plus fréquente et concerne environ 99% des patients. Il s'agit de patients adultes, avec une grande hétérogénéité dans l'expression clinique, allant de formes parfaitement asymptomatiques à des expressions viscérales graves, handicapantes, parfois mortelles.

Elle est lentement progressive, comporte des atteintes viscérales, hématologiques et osseuses, mais pas d'atteinte neurologique en dehors du syndrome parkinsonien. Elle est fréquente en Europe, aux États-Unis et en Israël (ashkénazes).

➤ Le type 2 constitue la forme infantile, avec atteinte neurologique d'évolution aiguë. L'âge moyen de début est de 3 mois; les manifestations neurologiques apparaissent vers 6 mois, à type de syndrome extrapyramidal, atteinte des nerfs crâniens, syndrome pyramidal, épilepsie myoclonique. L'évolution est fatale en 9 mois en moyenne. Il n'existe pas, dans le type 2, de prédilection ethnique.

➤ le type 3, ou forme juvénile, débute comme une maladie purement viscérale superposable au type 1, et se complète dans l'enfance ou l'adolescence par une détérioration neurologique d'évolution subaiguë. Le tableau est celui d'affection neurologique dégénérative progressive. Le signe neurologique initial est l'apraxie oculomotrice accompagnée d'anomalies des mouvements oculaires. La maladie de Gaucher de type 3 est panethnique; il existe cependant un foyer de prédilection dans une population du nord de la Suède

A - L'accumulation du glucosylcéramide :

La Maladie de Gaucher est liée à un déficit génétique constitutionnel du catabolisme des phospholipides membranaires, qui aboutit à une accumulation de glucosylcéramide (= glucocérébroside). Ce composant essentiel des membranes biologiques provient des érythrocytes et des leucocytes sénescents riches en glycosphingolipides. Le déficit enzymatique en glucocérébrosidase empêche la dégradation du glucosylcéramide en céramide et glucose. (Fig 2)

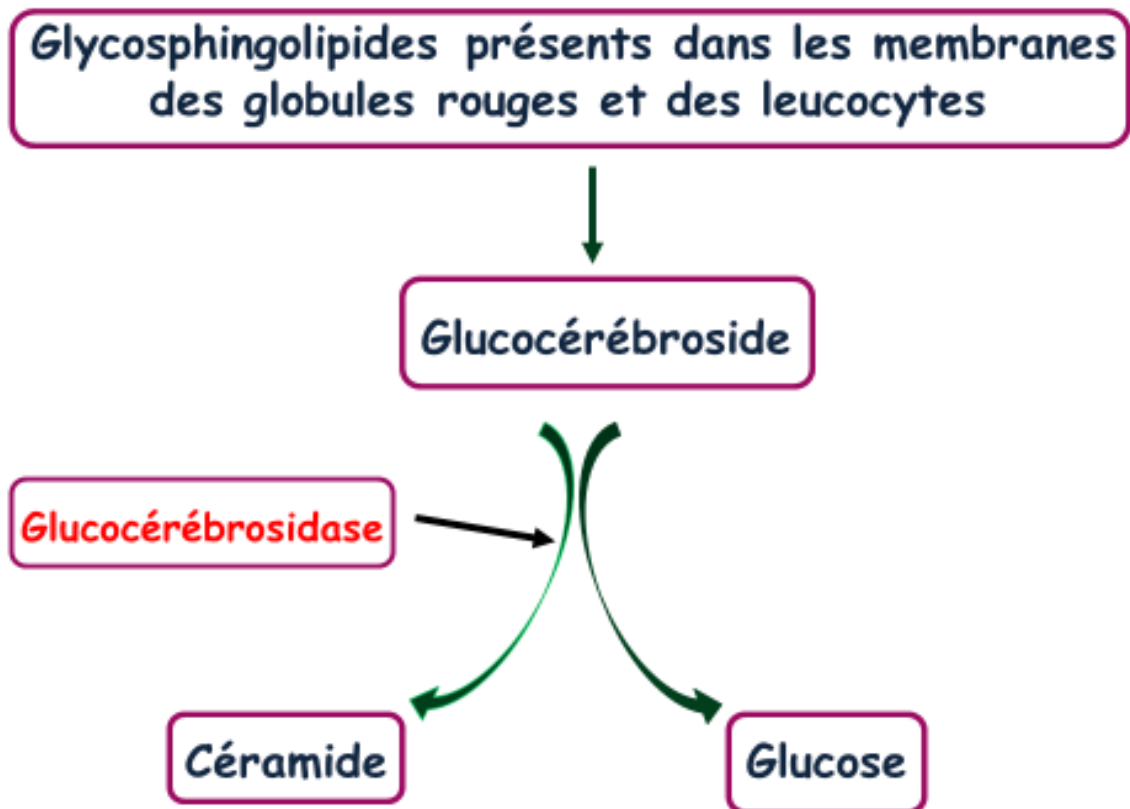


Figure 2 : catabolisme du glucocérébroside (Rahal F, *et al. Batna J Med Sc i* 2015)

Les cellules à catabolisme membranaire intense comme les érythrocytes, sont une source importante de glucosylcéramide qui s'accumule dans les lysosomes des macrophages qui phagocytent les cellules sénescents. Lorsque le lysosome est saturé, le relargage extralysosomal du glucosylcéramide fait l'objet d'un dépôt tubulaire, diffus et cytoplasmique [13]. L'accumulation organisée, lysosomale et extralysosomale, du glucosylcéramide au sein de structures tubulaires explique la morphologie cytoplasmique lamellaire de la cellule de Gaucher, souvent décrite de manière imagée : « en bulbe d'oignon », « en papier de soie froissé », ou encore à « cytoplasme feuilleté ». (Fig 3)

Les cellules de Gaucher infiltrent la moelle osseuse, la rate, le foie et sont considérées comme responsables des cytopénies (thrombopénie, anémie), de la splénomégalie, de l'hépatomégalie et de l'atteinte osseuse.

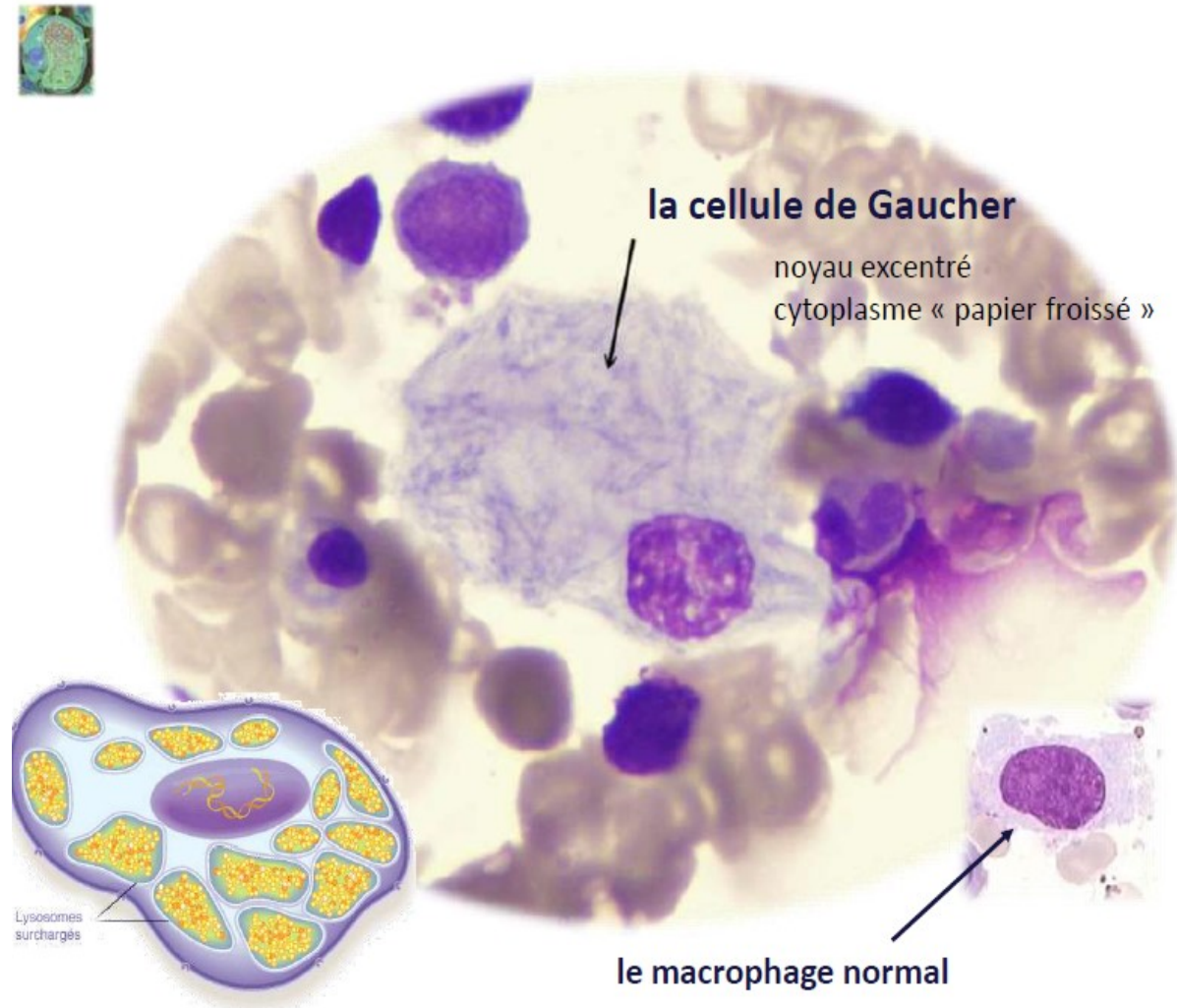


Figure 3 : Cellule de Gaucher (Sidransky, *Mol Genet Metabol*)

B - Sous-population des cellules de Gaucher

Des résultats récents indiquent que les cellules de Gaucher ne sont pas la conséquence de la transformation de n'importe quelle cellule macrophagique, mais correspondent à une sous-population de type M2, issue d'une voie alternative de différenciation [14].

Cette sous-population a été décrite comme possédant des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et de réparation tissulaire et comprend les macrophages qui éliminent les cellules hématopoïétiques anormales, ou phagocytent les noyaux des érythroblastes. Or les précurseurs des macrophages, les monocytes, présentent un déficit en GCCase homogène chez un même patient [15, 16], ce qui suppose que des conséquences métaboliques dépendant de la différenciation cellulaire dans les tissus favorisent le phénotype « cellule de Gaucher ».

Le profil cytokinique plasmatique démontre la coexistence d'une activation des macrophages de type M1, inflammatoires, observés à proximité des cellules de Gaucher [14] et participant vraisemblablement à l'état « pseudo-inflammatoire » décrit depuis de nombreuses années et à l'hétérogénéité de présentation de la maladie.

En effet, un certain nombre de cytokines, chimiokines ou autres molécules apparaissent augmentées dans le plasma (interleukine [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) et pourraient être impliquées dans la survenue des complications hématologiques et osseuses [17-20].

Cependant, seules certaines d'entre elles sont exprimées par les cellules de Gaucher elles-mêmes. C'est le cas de la chitotriosidase et du CCL18, qui constituent ainsi des biomarqueurs assez spécifiques [14]. L'ostéoporose pourrait être liée à l'IL-10, qui inhibe l'activité ostéoblastique, alors que l'IL-1b, l'IL-6 et le M-CSF, le MIP-1a et le MIP-1b stimulent la résorption osseuse par augmentation de l'activité ostéoclastique [19, 20].

C -Conséquences métaboliques autres que l'accumulation du glucosylcéramide

De nouvelles conséquences métaboliques ont été identifiées dans un modèle murin par le groupe de P. Mistry [21] (Fig. 4).

Le Gcer est également le substrat d'une voie alternative dans laquelle une céramidase va transformer le Gcer en glucosylsphingosine, qui diffuse dans les liquides en raison de sa solubilité.

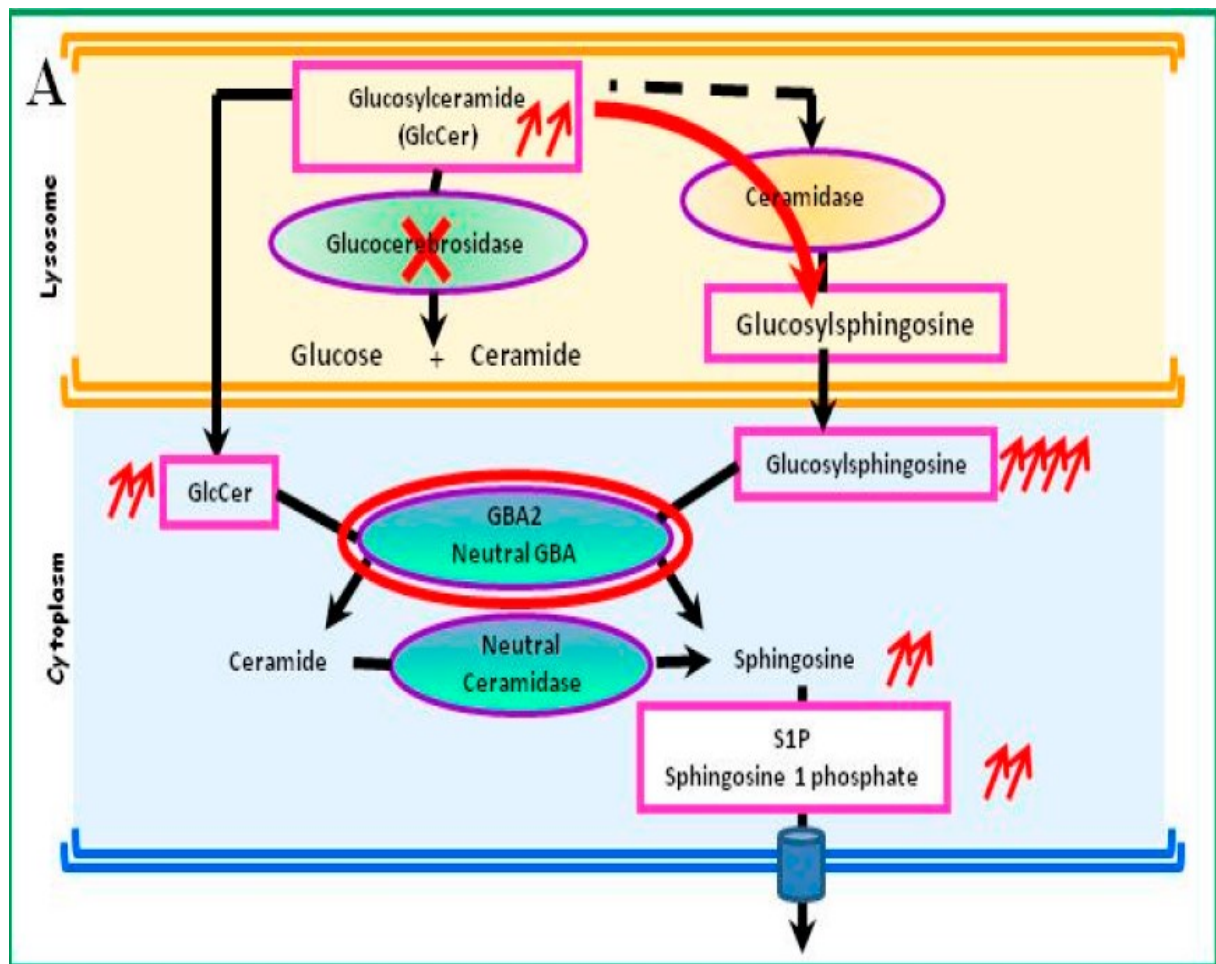
En cas de déficit en GCCase, cette voie est privilégiée. Dans le cytoplasme, la glucosylsphingosine est métabolisée par une GCCase active à pH neutre (gène GBA2) qui va produire de la sphingosine et du sphingosine 1 phosphate (S1P) [22-24].

La sphingosine pourrait avoir une toxicité particulière à l'égard de l'os ; dans ce modèle, la délétion de GBA2 reverse le phénotype « maladie de Gaucher », en particulier sur le plan osseux.

L'impact sur le système nerveux est également probable, puisque l'atteinte neurologique de la MG semble être la conséquence d'une dysfonction et d'une mort neuronales, liées notamment à l'accumulation de glucosylsphingosine [25].

La glucosylsphingosine, normalement absente du cerveau humain, est détectable dans le cerveau de patients ayant une atteinte neurologique de la MG, alors que l'on n'observe pas de cellules de Gaucher dans le système nerveux.

De plus, la glucosylsphingosine apparaît comme un biomarqueur peut-être plus spécifique et plus sensible que la chitotriosidase ou le CCL18 [22, 26]. Par ailleurs, la glucosylsphingosine pourrait représenter une source de S1P qui influence la différenciation, la migration et la survie de plusieurs types cellulaires, dont les lymphocytes et les macrophages [27]



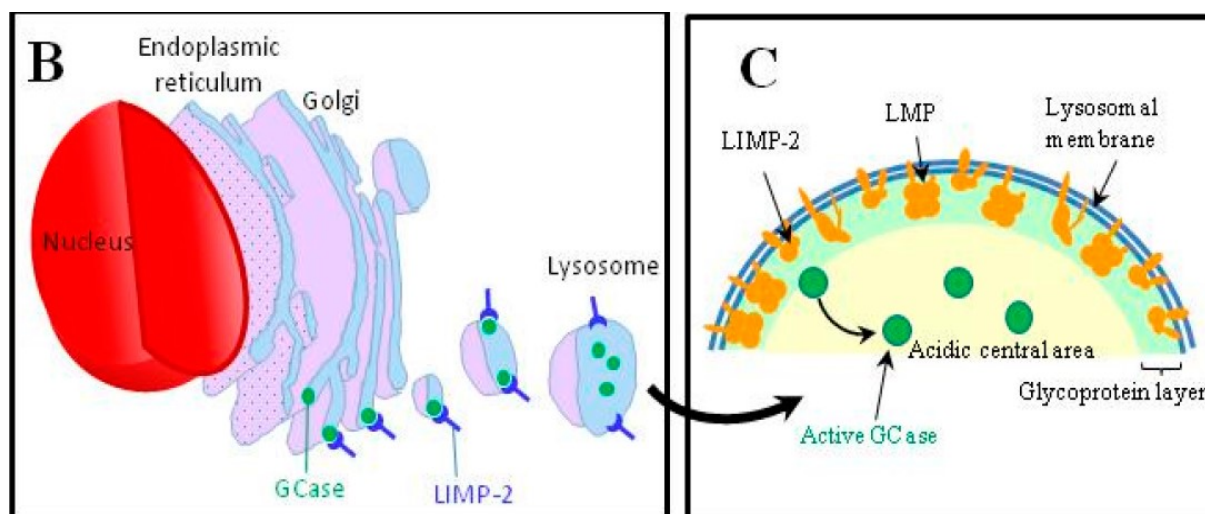


Figure 4. Un impact plus large et plus complexe du déficit en glucocérebrosidase (GCase). L'expression de la GCase est variable d'un type de cellules à l'autre et selon les tissus. Dans un modèle murin, en cas de déficit en GCase, le glucosylcéramide [Gcer] est pris en charge par la voie alterne de la céramidase pour produire de la glucosylsphingosine, qui va être dégradée par la GCase2 cytoplasmique (gène *GBA2*), active à pH neutre et va produire du S1P, métabolite très actif (d'après [19]). La maturation protéique s'effectue dans l'appareil de Golgi ; l'adressage de la GCase au lysosome nécessite une molécule particulière, la 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 dissocie le couple moléculaire (d'après [20]). La LIMP-2 fait partie des *lysosomal membrane proteins* (LMP) dont la partie intralysosomale, fortement glycosylée, protège la membrane du lysosome. Des anomalies de LIMP-2 peuvent induire un phénotype proche d'une maladie de Gaucher (MG) de type 3. Dans la MG, la GCase mutée présente des anomalies de repliement qui favorisent sa prise en charge par des molécules chaperonnes telles que les systèmes Hsp70/90 et Hsp27, qui l'orientent vers le protéasome et participent donc à la diminution de son activité. RE : réticulum endoplasmique.

D- Étapes de la synthèse de la glucocérébrosidase impliquées dans le déficit enzymatique

Le déficit en GCase est non seulement lié à une atteinte directe de sa fonction enzymatique, mais également à des anomalies d'adressage au lysosome ou de repliement moléculaire pendant le passage dans le réticulum endoplasmique, qui conduisent à sa dégradation par le protéasome [28, 29] (Fig. 4). Contrairement aux autres molécules destinées au lysosome, l'adressage de la GCase n'est pas dépendant du système du récepteur mannose-6-phosphate cation, mais fait intervenir d'autres molécules telles que la lysosomal integral membran protein 2 (LIMP-2) [30] ; la GCase devient active après dissociation de sa liaison avec la LIMP-2 dans le lysosome, à pH acide. Des mutations de LIMP-2 ont été décrites, associées à des troubles neurologiques [31, 32] et pourraient modifier le phénotype de la MG, notamment en l'orientant vers le type 3 [33].

E- Des cellules autres que les cellules de Gaucher sont altérées

En parallèle, il a été démontré que le déficit enzymatique pouvait avoir un impact sur de nombreuses cellules, comme les progéniteurs hématopoïétiques, les érythrocytes ou les cellules mésenchymateuses [15, 34–35], les hépatocytes [36] ou les neurones de patients avec atteinte neurologique.

F - Métabolisme du fer altéré

La ferritine est la forme de stockage du fer qui permet d'éviter sa toxicité sur les composants cellulaires.

Dans la MG, il existe une augmentation de la ferritine dans les cellules de Gaucher et une augmentation de synthèse de l'hepcidine, qui inhibe l'absorption intestinale de fer.

La transcription du gène de l'hepcidine est augmentée dans la cellule de Gaucher par certaines cytokines (IL-6 et IL-1-bêta notamment) ; les macrophages ainsi activés peuvent également induire une rétention de fer par un mécanisme autocrine [37], ainsi qu'une diminution des capacités de glycosylation, engendrant une baisse de la ferritine glycosylée [38].

Compte tenu de son augmentation parallèle à l'activité de la MG, la ferritine pourrait constituer un biomarqueur intéressant [39].



*IV- ASPECTS
MOLECULAIRES*

Le blocage du catabolisme du glucosylcéramide est lié à un déficit enzymatique de l'enzyme lysosomale qui assure cette fonction de dégradation, la glucocérébrosidase. L'enzyme est victime d'une mutation dans son site catalytique (domaine III de la protéine) ou dans les domaines de régulation de l'activité enzymatique (domaines I et II). Le gène codant pour la glucocérébrosidase est situé sur le bras long du chromosome 1.

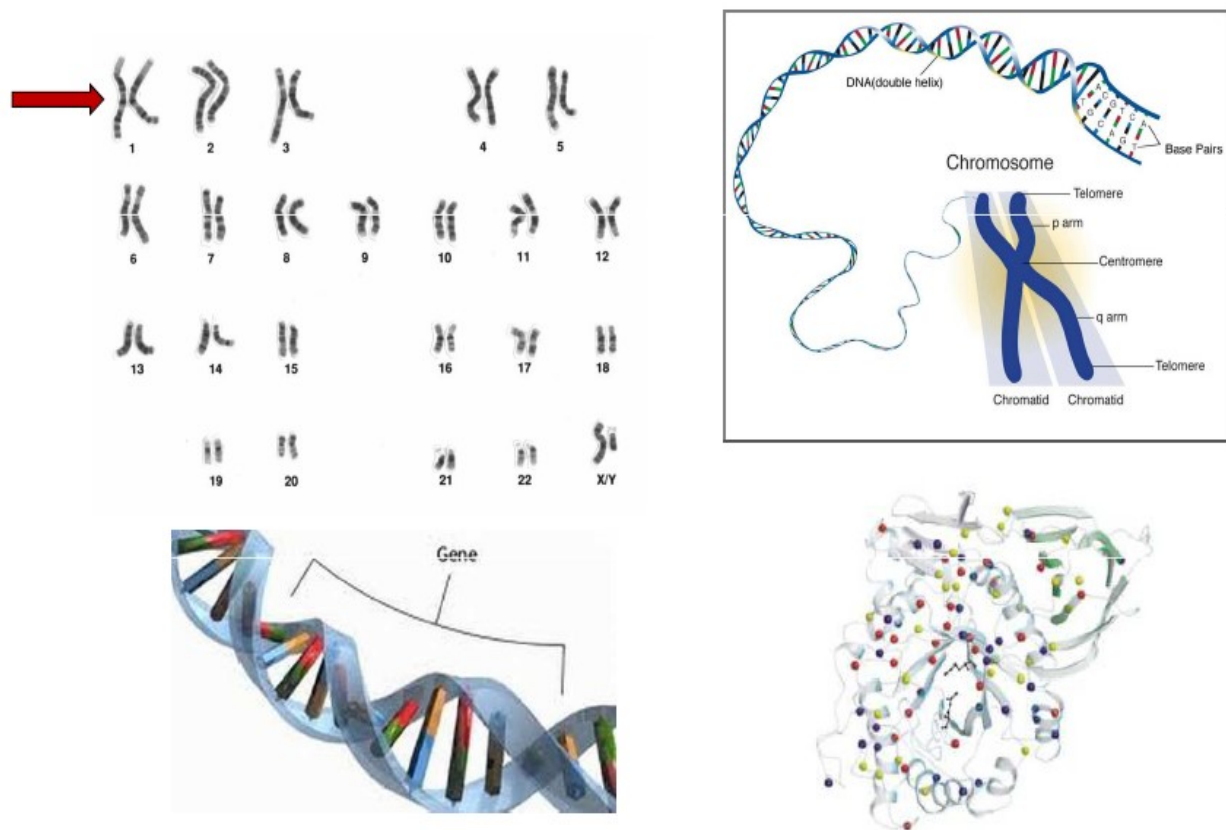


Figure 5 : Gène de la bêta-glucocérébrosidase : chromosome 1

A - Principales mutations :

Il existe plus de 200 mutations différentes du gène de la glucocérébrosidase, dont les mutations les plus fréquentes sont N370S (c.1226 A> G), 84GG, L444P (c.1448 T > C), IVS2 (+1).

Dans une série de juifs ashkénazes, la mutation la plus fréquente était N370S (78 %) et 95% des patients avaient l'une des quatre mutations sus-citées. Chez les patients non juifs, la mutation la plus fréquente était L444P (36 %), suivie de N370S (29 %) [40].

Dans le registre mondial (1698 patients), 84% des patients avaient au moins la mutation N370S sur un allèle et 23% étaient homozygotes pour cette mutation ; 30% avaient au moins un allèle avec la mutation L444P et 8% étaient homozygotes pour cette mutation [41].

B - Relations entre phénotype et génotype :

La présence de l'allèle N370S à l'état homozygote ou à l'état hétérozygote est liée au type 1 et à un diagnostic plus tardif (>10ans) de la maladie [41] ; la présence de cette mutation semble protectrice vis-à-vis des atteintes neurologiques, en dehors des syndromes parkinsoniens [42].

À l'inverse, la présence de L444P/L444P et D409H/D409H (c.1342 G>C) est associée au développement d'une forme neurologique au cours de la vie. Le diagnostic des patients homozygotes L444P est fait plus tôt (2,3 ans en moyenne) avec une prédominance du type 3 de la maladie (75 %) [41].

Dans les maladies de Gaucher de type 2 (forme neurologique aiguë) et 3, une mutation due à une seule substitution de base sur le codon 444 conduit à la formation d'une enzyme instable qui n'a peu ou pas d'activité catalytique lysosomale.

Pour les familles à risque, un diagnostic anténatal peut être effectué grâce au dosage de la glucocérébrosidase à partir de cellules amniotiques, de tissu des villosités du chorion ou de la recherche de mutations connues dans la famille ou à implication phénotypique forte [43].



*V - PRESENTATIONS
CLINIQUES*

La MG se caractérise par une hépatosplénomégalie fréquente, des cytopénies, une atteinte osseuse parfois sévère et, dans certaines formes, une atteinte neurologique.

L'hétérogénéité de présentation de la MG pourrait être expliquée par l'existence d'un continuum de phénotypes [44], mais il est classique de distinguer quatre présentations phénotypiques principales, décrites ci-dessous par ordre de sévérité croissante.

A - Maladie de Gaucher de type 1

1 - Description classique

Le type 1, défini classiquement par l'absence d'atteinte neurologique, est la forme la plus fréquente (prévalence de 90 à 95 %), dont le diagnostic peut être établi à tout âge. Aujourd'hui, la MG de type 1 met parfois en jeu le pronostic fonctionnel, mais exceptionnellement le pronostic vital.

La présentation clinique est très hétérogène, avec parfois des formes asymptomatiques. L'âge médian du diagnostic est compris entre 10 et 20 ans selon les études [45].

Les manifestations cliniques sont comme suite :

➤ L'asthénie

Fréquente (50 %), retentissant souvent sur la vie scolaire et socioprofessionnelle.

➤ Retard de croissance ou un retard pubertaire.

Souvent présent chez l'enfant

➤ Splénomégalie

Présente chez plus de 90 % des patients, parfois très importante et symptomatique. Elle peut être le seul signe clinique et justifie de nombreuses explorations si la MG n'est pas évoquée. Il est important d'inscrire la MG dans l'arbre diagnostique face à une splénomégalie d'étiologie non évidente, notamment si elle est accompagnée d'une thrombopénie, d'une hyperferritinémie ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale. Elle peut se compliquer d'infarctus splénique. La rupture de rate est exceptionnelle.

➤ L'hépatomégalie

Notée chez 60 à 80 % des patients. L'évolution vers la fibrose puis la cirrhose est rare.

➤ Un syndrome hémorragique,

Rarement sévère, peut être présent au diagnostic, lié à une thrombopénie fréquente (60–90 %) éventuellement associée à des troubles de la coagulation ou de l'hémostase primaire et à un certain degré de thrombopathie (hématomes spontanés, épistaxis, hémorragie en cas de chirurgie dentaire, etc.).

➤ L'anémie,

Présente dans 30 à 50 % des cas, est en général modérée.

➤ Une leucopénie est rare

➤ L'atteinte osseuse

De fréquence et de gravité variables, pouvant retentir sur le pronostic fonctionnel. Elle peut n'induire aucune symptomatologie clinique, mais l'imagerie objective une infiltration osseuse (80 %) et/ou des troubles du

remodelage osseux avec élargissement de la région métaphysodiaphysaire de la partie inférieure du fémur qui apparaissent dans l'enfance.

L'atteinte osseuse peut se traduire par :

- des infarctus osseux (15 %), se manifestant par des crises douloureuses intenses et invalidantes [45, 46] ;
- une ostéonécrose aseptique (15 %), au niveau des têtes fémorales ou humérales, pouvant évoluer vers une arthropathie dégénérative et justifiant la mise en place d'une prothèse ;
- une ostéopénie ou une ostéoporose parfois responsable de fractures pathologiques (os longs, vertèbres, etc.),
- de lyses osseuses, d'un amincissement de la corticale (30 %). [47, 48].

2 - Données nouvelles et manifestations rares

À l'encontre de la définition classique du phénotype 1 de la MG, certaines manifestations neurologiques sont maintenant décrites au cours de l'évolution de la MG de type 1. Les patients atteints de MG de type 1 ont un risque accru d'apparition d'un syndrome parkinsonien ($\times 4$ à 20), volontiers précoce et résistant aux agonistes dopaminergiques [49-52] . La prévalence des neuropathies périphériques chez les patients ayant une MG de type 1 est supérieure à celle de la population générale [53].

L'atteinte des autres organes est rare :

- atteinte pulmonaire (atteinte interstitielle, fibrose pulmonaire, syndrome restrictif secondaire aux déformations du rachis, hypertension artérielle pulmonaire [HTAP])

- atteinte cardiaque (infiltration myocardique ou péricardique, calcifications valvulaires, rapportées essentiellement dans le type 3) ;
- atteinte rénale se manifestant par une protéinurie et une hématurie, traduisant l'infiltration des glomérules par des cellules de Gaucher ;
- atteintes cutanée, oculaire ou digestive, exceptionnelles.

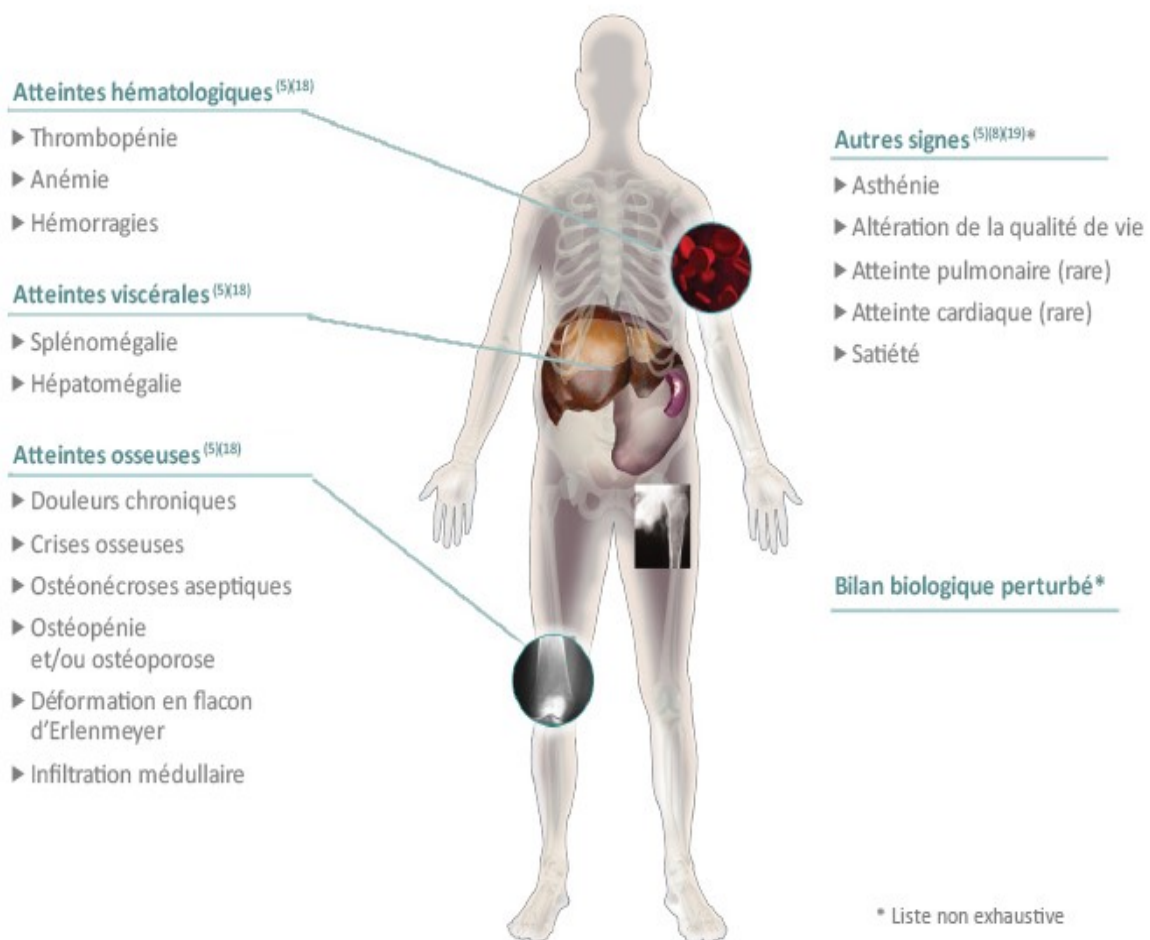


Figure 6: les symptômes de MG type I (J. Stirnemann)

B - Maladie de Gaucher de type 3

Appelé également type juvénile ou type neurologique subaigu, le type 3 (5% des cas) peut associer aux manifestations viscérales décrites dans le type 1 une atteinte neurologique, touchant le plus souvent l'oculomotricité, apparaissant en général avant l'âge de 20 ans et différente de celle observée dans le type 2. Comme pour le type 1, la MG de type 3 regroupe des phénotypes très hétérogènes, notamment sur le plan neurologique.

Certains patients ont une atteinte systémique modérée avec une ophthalmoplégie du regard horizontal comme seul symptôme neurologique. (Fig 7)



Figure 7 : Anomalies dans le regard horizontal (N. Belmatoug CRML 2013)

D'autres ont des formes plus sévères avec des signes neurologiques variables : épilepsie myoclonique progressive (16 %), ataxie cérébelleuse et spasticité (20 à 50 %) et démence dans certains cas [54].

Les signes neurologiques peuvent survenir plusieurs années après l'atteinte viscérale, même chez un patient déjà traité et identifié initialement comme un type 1.

Le début de la maladie est plus fréquent chez le jeune enfant, avec des symptômes neurologiques qui apparaissent avant l'âge de 2 ans dans la moitié des cas [54].

Les exceptionnels déficits en saposine C comportent quasiment toujours une atteinte neurologique comparable à celle du type 3 [55].

C -Maladie de Gaucher de type 2

Le type 2 (< 5 % des cas) est caractérisé par une atteinte neurologique précoce et sévère, débutant chez le nourrisson de 3 à 6 mois par une atteinte systémique avec hépatosplénomégalie et manifestations neurologiques gravissimes.

On observe une triade très évocatrice associant :

- des accès toniques de la nuque et du tronc (opisthotonos),
- des signes bulbaires (en particulier des troubles sévères de la déglutition)

- et une paralysie oculomotrice ou un strabisme fixé bilatéral
- Un trismus et une hypertonie avec rigidité pyramidale, éventuellement extrapyramidale, peuvent être associés.

Des apnées liées à des spasmes laryngés de plus en plus longs et fréquents surviennent après quelques mois.

Le développement psychomoteur est alors altéré, même si certains enfants peuvent encore continuer à acquérir des compétences.

Les convulsions, plus tardives, se manifestent par une épilepsie myoclonique résistante aux traitements antiépileptiques.

La splénomégalie est quasi constante, associée à une thrombopénie dans 60% des cas.

Le retard de croissance (30 %) peut être le premier signe d'alerte, associé parfois à une cachexie.

Une atteinte pulmonaire peut parfois être associée, résultat d'inhalations multiples et d'une infiltration pulmonaire par les cellules de Gaucher.

Il n'y a pas d'atteinte osseuse dans la MG de type 2.

Le décès survient avant l'âge de 2 ans, des suites d'une inhalation massive ou d'une apnée prolongée.

Le traitement enzymatique est inefficace **[56]**

D - Forme fœtale

La forme fœtale est la plus rare et la plus grave (< 1 %).

Elle se révèle au stade fœtal par :

- une anasarque foetoplacentaire,
- une hépatosplénomégalie,
- une ichtyose,
- une arthrogrypose,
- une dysmorphie faciale
- et une thrombopénie fœtale.

La mort survient souvent in utero ou rapidement après la naissance [57]. La forme fœtale de la MG doit être confirmée par méthode biochimique de manière à pouvoir donner un conseil génétique approprié et un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures.



Figure 8 : Ichthyose, collodion, arthrogyrypose (N. Belmatoug CRML 2013)



*VI - TROUBLES
HEMATOLOGIQUES
DE LA MALADIE
DE GAUCHER*

Les anomalies hématologiques de la maladie de Gaucher (MG) sont fréquentes et ont été largement décrites [58]. Elles représentent un mode fréquent de découverte de la maladie de Gaucher.

On en distingue des pathologies bénignes (cytopénie, troubles du métabolisme martial, troubles de la coagulation) et des pathologies à potentiel malin (gammopathies monoclonales et prédispositions aux hémopathies lymphoïdes, en particulier le myélome multiple (MM)).

A- Les pathologies bénignes

1 - Cytopénies

La thrombopénie est la cytopénie la plus fréquente, puisqu'elle concerne 60% des patients. Une minorité de patients (15- 28 %) présentent une thrombopénie sévère ($< 60 \times 10^9/l$) [59] ; pour ces derniers cas, la décision thérapeutique est peu problématique. Cependant, devant une thrombopénie modérée isolée, l'indication thérapeutique reste discutée et le Comité d'Évaluation du Traitement de la MG (CETG) a constaté que l'hématologue, plus habitué à gérer des thrombopénies, a tendance à retarder la mise en place du traitement

Lorsqu'une thrombopathie est associée à la thrombopénie, le risque hémorragique est réel et les données de l'interrogatoire sont essentielles pour la décision thérapeutique. En cas de splénectomie, la thrombopénie est moins fréquente (15 %).

Seulement, 36 % des patients présentent une anémie dont l'intensité est variable (2005 Annual Report ICGG Registry). Elle est le plus souvent attribuée à une destruction accrue des globules rouges dans une rate hypertrophiée [60],

mais 11% des patients splénectomisés dans l'ICGG « The International Collaborative Gaucher Group »présentaient une hémoglobine de base <100 g / l [61], suggérant que l'anémie peut être d'origine multifactorielle.

La leucopénie est beaucoup moins fréquente, plus tardive et rarement sévère. Elle a été associée à une augmentation des infections par pyogènes qui semble liée davantage à une atteinte fonctionnelle des leucocytes qu'à une diminution de leur nombre [62].

Les cytopénies constituent un mode de découverte fréquent, en particulier en cas de thrombopénie isolée qui, surtout lorsqu'elle est associée à une splénomégalie, devrait faire penser à la MG (lorsque les étiologies telles qu'un hypersplénisme lié à une hypertension portale, une maladie systémique, une hémopathie, une infection, ou une thrombopénie périphérique ont été éliminées). Or, cette étiologie n'apparaît pas dans de nombreux ouvrages d'hématologie. Par ailleurs, les biologistes peuvent jouer un rôle essentiel : des biologistes expérimentés penseront à rechercher les cellules de Gaucher, parfois peu nombreuses.

En revanche, une anémie ou une leucopénie isolée sont des anomalies rarement expliquées par la MG seule et nécessitent des explorations complémentaires classiques

Les mécanismes physiopathologiques des cytopénies de la MG restent mal connus. Pendant des années, on a pensé qu'elles étaient dues uniquement à un hypersplénisme, ce qui explique en partie la fréquence des splénectomies réalisées avant la disponibilité du traitement enzymatique substitutif. Cependant, nous avons tous des exemples de cytopénies persistantes chez les patients splénectomisés et/ou de difficultés pour normaliser les éléments figurés du sang.

Par ailleurs, l'efficacité plus nette de l'enzymothérapie substitutive sur la thrombopénie et/ou l'anémie des patients splénectomisés plaide en faveur d'un mécanisme plus complexe.

La conséquence cellulaire la plus visible de l'anomalie génétique est la formation des cellules de Gaucher. Le déficit enzymatique s'exprimerait tout particulièrement dans les cellules monocytaires / macrophagiques en raison du métabolisme intense des sphingolipides, lié à la phagocytose des érythrocytes et des leucocytes.

Les macrophages deviennent volumineux, avec un cytoplasme surchargé par un matériel spécifique constitué essentiellement de céramide, dont la structure fibrillaire donne l'aspect caractéristique en papier froissé de MG [63,64]. Il semble que cette propriété macrophagique pourrait expliquer l'apparition de cellules d'aspect similaire, en l'absence de tout déficit enzymatique. Ainsi, les cellules de pseudo-Gaucher observées au cours de certaines hémopathies seraient la conséquence d'un dépassement des capacités enzymatiques, et non d'un déficit en glucocérébrosidase.

La microscopie électronique a permis de montrer, que les « vraies » cellules de Gaucher présentent des structures fibrillaires et torsadées intracytoplasmiques caractéristiques [64-66]. Dans le MM, on observe parfois des cellules de surcharge, qui seraient la conséquence d'une accumulation de matériel protéique de nature inconnue, lié à l'immunoglobuline monoclonale [67]. Ces cellules rappelant parfois les cellules de Gaucher, ont été appelées cellules de pseudo-Gaucher et, elles présentent des inclusions microcristallines.

La nature même des cellules de Gaucher reste discutée. Il existe au moins deux types de macrophages : pro-inflammatoire (type 1) et anti-inflammatoire

(type 2). Dans la MG, certaines molécules dont le taux est augmenté dans le plasma appartiennent aux 2 profils d'expression tels que l'IL-1 β , le TNF α , le MIP-1 β , l'IL-6 ou l'IL-18 (inflammatoire) et l'IL-10, l'IL-8, le MIP-1 β , le TGF β , le CD163s (anti-inflammatoire) [68- 71].

Finalement, assez peu de travaux ont été menés sur les cellules de Gaucher elles-mêmes, qui expriment notamment l'IL-10, le CD-163, la chitotriosidase et pourraient être plutôt apparentées à des macrophages de type2.

En résumé, l'influence des cellules de Gaucher sur un environnement complexe comme celui de la moelle osseuse ne peut être négligeable et il est probable que l'hématopoïèse est altérée dans la MG. La part des mécanismes centraux dans la physiopathologie des cytopénies de la MG reste inconnue.

2 - Les troubles du métabolisme martial

L'hyperferritinémie, fréquente (60 à 90 % selon les séries), semble être favorisée par l'âge et la durée de la maladie [72, 73]. Il existerait une accumulation de ferritine dans les macrophages et les cellules de Gaucher.

Le CD163, produit par les macrophages, est le récepteur membranaire qui permet l'internalisation du couple hémoglobine-haptoglobine ; il est augmenté (expression membranaire et forme soluble (CD163s)) dans la MG, et pourrait favoriser l'accumulation de la ferritine. En revanche, on ne retrouve pas d'autres signes en faveur d'un syndrome d'activation macrophagique et les images d'hémophagocytose sont exceptionnelles [69, 74, 76].

Les patients présentant des troubles du métabolisme martial devraient bénéficier d'un bilan annuel.

Devant l'association d'une ferritine élevée, d'un fer sérique et d'un coefficient de saturation de la transferrine (CST) normaux, il n'est pas nécessaire de réaliser d'autres explorations complémentaires ; aucune stratégie thérapeutique (saignées, etc.) n'est préconisée. Le traitement enzymatique substitutif peut faire diminuer le taux de ferritine (et faire diminuer le CD163s)

Si on observe un taux très élevé, une augmentation du CST, ou du fer sérique, il ne faut pas écarter la possibilité d'une hémochromatose associée.

3 - Les troubles de la coagulation

Les patients peuvent souffrir de symptômes hémorragiques disproportionnés par rapport à leur numération plaquettaire [76]; l'étiologie de cette diathèse hémorragique n'est pas claire et une grande variété d'anomalies de la fonction plaquettaire, des protéines de la coagulation et de la fibrinolyse ont toutes été décrites. Les saignements sont principalement cutanéomuqueux, y compris l'épistaxis et la ménorragie, mais des saignements post-opératoires et des hématomes du psoas ont été rapportés. L'évaluation de la fonction plaquettaire est entravée par une thrombocytopénie concomitante mais des anomalies de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion ont été décrites [77].

La prolongation à la fois du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activée (TCA) chez les patients atteints de MG a conduit à tester les niveaux individuels de facteur de coagulation.

Dans la plus grande étude rapportée comprenant 30 patients, avant de commencer l'ERT, 42% avaient un TP élevé et 38% un TCA allongé [78].

Les déficits les plus fréquents en facteur de coagulation étaient le facteur V, le facteur X et la thrombine, mais des carences de toutes les protéines de la coagulation ont été enregistrées, suggérant une anomalie globale affectant leurs synthèses, leurs conceptions ou les deux. De plus, l'incidence élevée de la déficience génétique en facteur XI dans la population juive ashkénaze a été proposée comme explication de la déficience de cette protéine de coagulation [79].

Aussi, la stratégie que l'on peut proposer reste classique : importance de l'interrogatoire pour évaluer le risque hémorragique ; explorations complémentaires en présence de signes hémorragiques ; ou avant toute biopsie ou intervention chirurgicale

B - Les pathologies malignes :

1 - Gammopathies et tumeurs malignes

Il y a une augmentation de l'incidence des gammopathies monoclonales et polyclonales dans la MG avec un risque accru du myélome multiple. La gammaglobulinémie polyclonale est commune au diagnostic, signalée chez 14-41% des adultes [80- 82], avec des anomalies IgG étant les plus courantes.

Une prévalence accrue de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), jusqu'à 25%, avait été rapportée chez des patients avec MG [83] et, de même pour la population générale, où elle est plus fréquente chez les patients âgés.

Le risque accru du myélome multiple est rapporté de 5 à 9 fois [84] jusqu'à 51 fois plus que celui de la population normale [85]. Au moins deux rapports ont

noté un risque accru de tumeurs hématologiques malignes autres que le myélome [86, 87] mais cela n'a pas été reproduit dans d'autres études [84, 88]. Les associations entre MG et la malignité d'organes solides sont moins claires, mais plusieurs études ont signalé une incidence accrue de carcinome hépatocellulaire [85].

➤ Physiopathologie :

La dysrégulation immunitaire dans le microenvironnement de la moelle osseuse sous-tend un risque accru de MGUS et du myélome dans la MG.

Les cellules de Gaucher sécrètent des chimiokines et des cytokines qui servent à créer un environnement inflammatoire infiltré par les leucocytes.

La stimulation chronique résultante des lymphocytes B [89] et les déséquilibres dans les sous-populations des cellules T Natural Killers ont été supposés pour créer un microenvironnement qui prédispose à l'expansion clonale des cellules plasmatisques.

IL6, dont les niveaux sont augmentés dans GD, a été impliqué dans la pathogenèse de la MGUS et du myélome, étant produit par le microenvironnement de la moelle osseuse [90] et agissant sur les cellules plasmatisques [91]. Les glycosphingolipides accumulés eux-mêmes peuvent être oncogènes en activant des voies cellulaires pro-prolifératives, par ex. Activation du récepteur du facteur de croissance épidermique [92] et la haute régulation des gènes de résistance aux médicaments [93].

La mutation de la protéine GBA a été impliquée dans l'augmentation du risque de la maladie de Parkinson chez les hétérozygotes et un rôle a été supposé dans le myélome. Une petite projection sur l'étude des mutations GBA chez 95

patients atteints du myélome identifie une augmentation de l'incidence des porteurs [94], mais des études à plus grande échelle sont justifiées.

➤ Gestion et réponse à la thérapie.

Le traitement enzymatique entraîne une amélioration significative de la gammopathie polyclonale chez les adultes et les enfants, mais les paraprotéines restent généralement détectables.

La présence d'un rapport anormal de chaînes légères libres sériques a été associée au risque de progression de la MGUS au myélome dans la population générale [95], mais ce rapport ne semble pas prédire le développement de MGUS ou myélome dans une cohorte néerlandaise [81]. La prédiction précise du risque de malignité dans MG est confondue par la rareté de la maladie et les limites de l'auto-déclaration dans les registres internationaux avec un âge relativement jeune.

La mesure de l'électrophorèse des protéines sériques est recommandée deux fois par an chez les moins de 50 ans et chaque année chez les patients plus âgés [96]. Tandis qu'il y a un chevauchement entre certaines caractéristiques de la malignité et la MG tels que la douleur osseuse, la splénomégalie et les cytopénies ; le développement de ces caractéristiques chez les patients autrement stable ou la progression sur ERT devrait inciter une enquête plus approfondie.

Un Plus long suivi à long terme est nécessaire pour assurer un effet de l'ERT sur le risque d'une tumeur maligne. En théorie, l'ERT lui - même peut servir à moduler le microenvironnement du cancer, bien que cette hypothèse n'ait pas encore été testée. ERT peut également servir à améliorer la numération globulaire périphérique pour faciliter l'administration de la chimiothérapie.

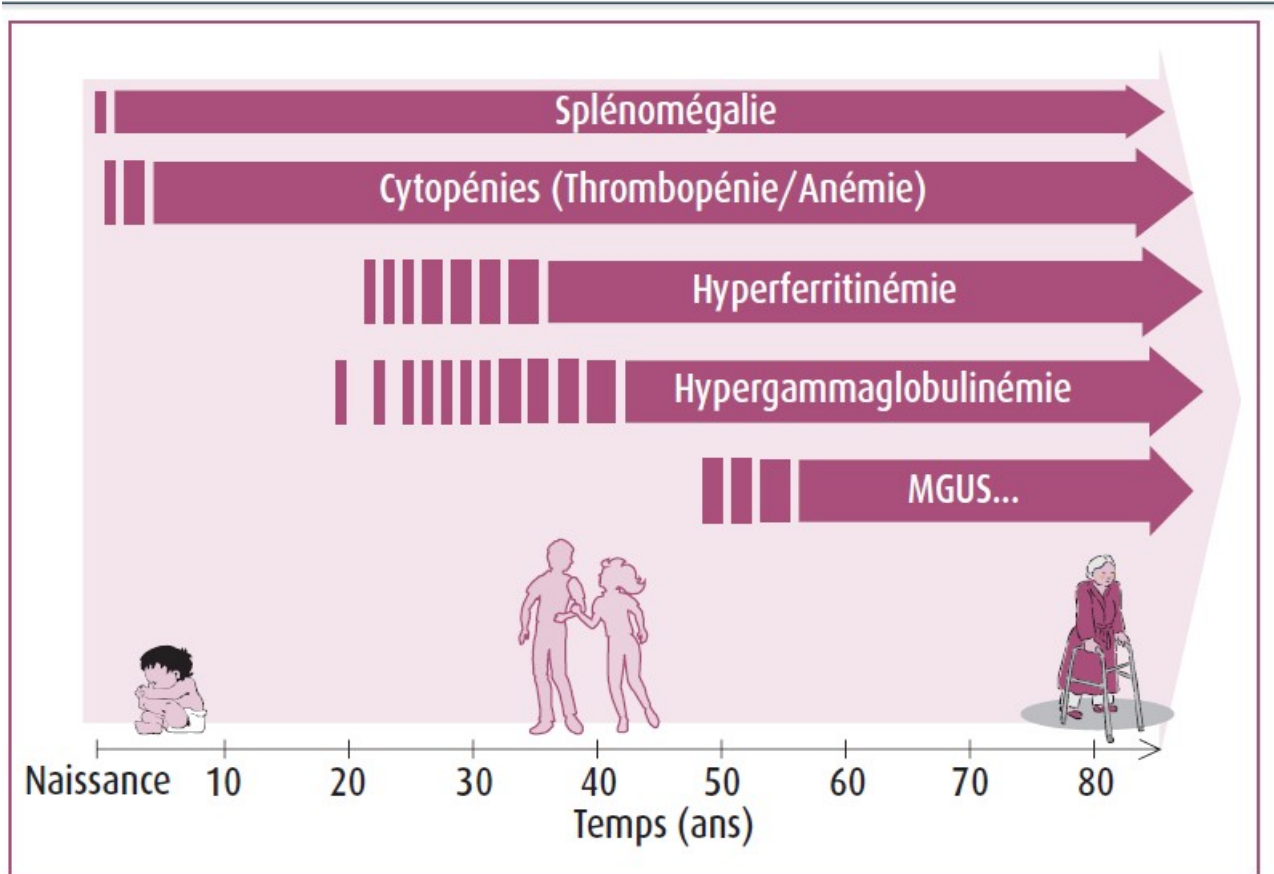


Figure 9 : Cinétique d'apparition des anomalies hématologiques de la maladie de Gaucher (M.G. Berger)



VII - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la MG est souvent retardé de plusieurs années par rapport à l'apparition des premiers signes clinico-biologiques, problème régulièrement constaté avec les maladies rares de symptomatologie progressive.

Un message simple à retenir est de penser à la MG devant l'association d'une thrombopénie avec une splénomégalie d'étiologie non évidente, et surtout avant d'envisager une splénectomie.

A - Diagnostic de certitude

1 - Dosages enzymatiques

Le diagnostic est affirmé par le dosage de l'activité de la GCase. La mise en évidence du déficit enzymatique est le seul test de certitude du diagnostic de MG.

Les valeurs habituelles de l'activité enzymatique chez les patients atteints de la MG varient entre 10 et 30 % de la valeur normale [97].

Le dosage est réalisé dans un prélèvement de sang (5 à 10 ml sur éthylène-diamine-tétra-acétique [EDTA]), envoyé dans un laboratoire spécialisé avec mesure de l'activité enzymatique sur leucocytes totaux, ou mieux sur cellules mononuclées.

Le dépistage peut maintenant être réalisé à partir de taches de sang déposées sur papier buvard, imposant cependant de confirmer un éventuel déficit par la méthode précédente.

Des techniques plus précises comme la cytométrie en flux permettent de quantifier l'activité enzymatique dans des populations cellulaires précises, activité de l'ordre de 10 % seulement de l'activité normale [15, 16] (observations non publiées).

Un exceptionnel déficit en saposine C doit être recherché en cas d'activité GCCase normale alors que le tableau clinique et les biomarqueurs (notamment chitotriosidase très élevée) sont en faveur d'une MG. Ce diagnostic est fait par séquençage du gène PSAP.

2 - Myélogramme

L'analyse cytologique médullaire de la série de maladies de Gaucher nous a permis d'identifier, sur le myélogramme, des stades de maturation des cellules de Gaucher (figure 10), cellules à cytoplasme caractéristique feuilleté, témoin de l'accumulation progressive du glucosylcéramide dans les phagocytes mononuclés. Des monocytes pré-Gaucher ébauchent un développement de structures tubulaires cytoplasmiques (figure 10 A, B).

Leur différenciation macrophagique aboutit progressivement à la cellule de Gaucher, de taille variable (de 20 à 100 μm). La structure cytoplasmique lamellaire du macrophage de Gaucher l'authentifie : il y existe des stries cytoplasmiques épaisses, colorées par le MGG, parallèles entre elles et parfois par rapport à la membrane plasmique, dépôts lamellaires dits en « bulbe d'oignon ».

Parfois, il s'agit de structures plus finement fibrillaires étalées dans tout le cytoplasme ou situées entre les dépôts lamellaires (figure 10 C, D). De gros grains de taille variable, de teinte identique, au MGG, aux lamelles cytoplasmiques, ponctuent le réseau tubulaire.

L'organisation cytoplasmique d'un glucocérebroside cristallisé, déposé en structures striées cytoplasmiques, rejette le noyau du macrophage en périphérie de la cellule : le noyau est petit et à chromatine très condensée, souvent collé à la membrane cellulaire du macrophage de Gaucher.

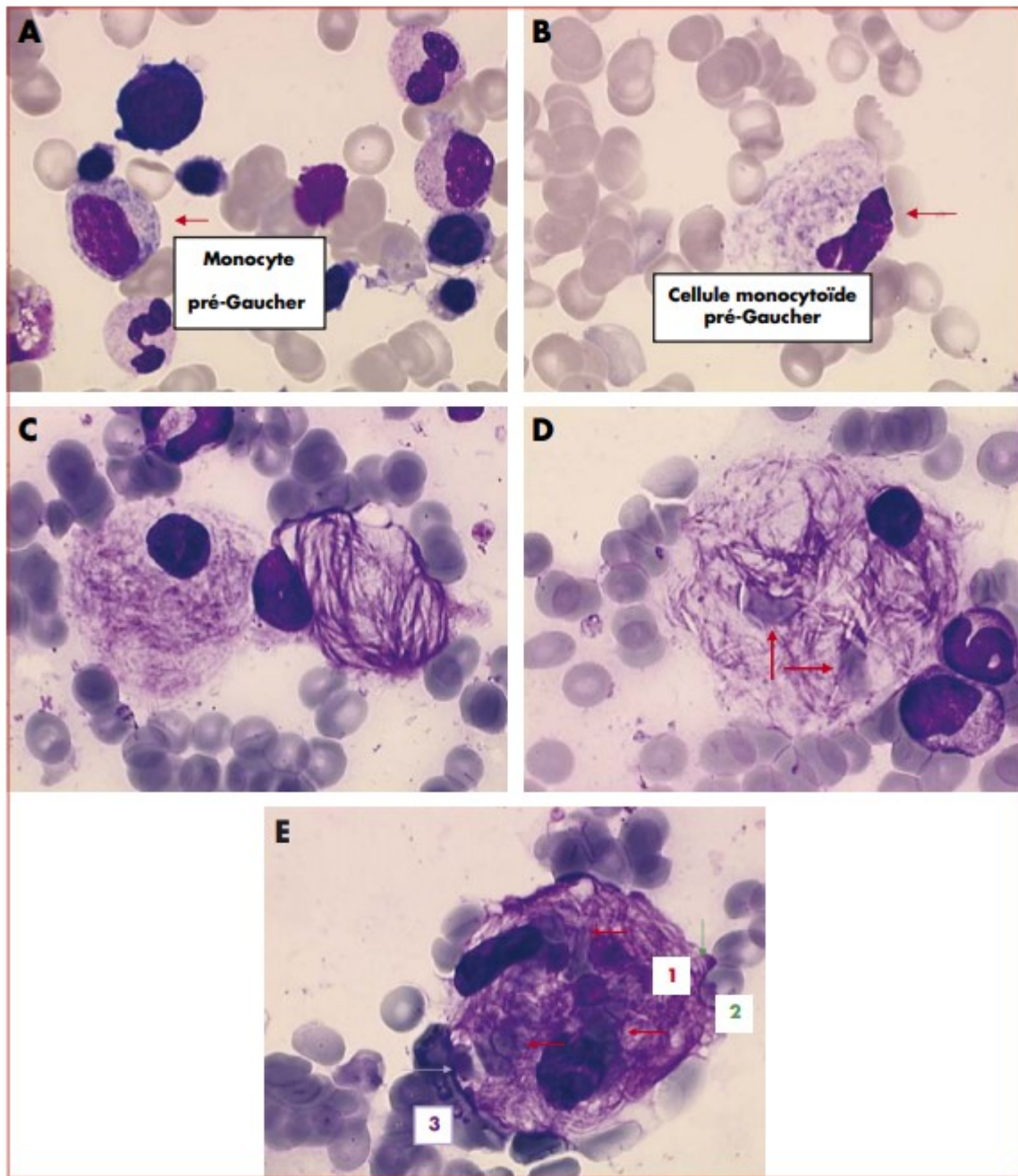


Figure 10. Cellules de Gaucher. Cellules pré-Gaucher. (Christian Berthou1 vol. 15, n° 4)

A) Monocytes. B) Cellule monocytoïde. C) Cellules de Gaucher D) Érythrocytes intramacrophagiques E) Macrophage de gaucher contenant de nombreux érythrocytes intracytoplasmiques (1), un érythrocyte extramembranaire collé à la membrane plasmique (2) et un érythrocyte dans une vacuole de phagocytose sous-membranaire (3).

Les cellules de Gaucher contiennent de façon évidente un ou plusieurs globules rouges sénescents (*figures 10E, 3A, B, C*). L'érythrocyte peut être observé en phase pré phagocytose, collé à membrane externe du macrophage ou dans une vacuole de phagocytose sous-membranaire. Les érythrocytes sont parfaitement visibles dans le cytoplasme de la cellule de Gaucher, coincés entre les lamelles cytoplasmiques.

La coloration de Perls met en exergue, en négatif, l'accumulation cytoplasmique de globules rouges « non digérés » : ils ne prennent pas la coloration bleue de Prusse (*figure 11*). À l'inverse, la coloration révèle la surcharge massive en fer libre cytoplasmique des macrophages de Gaucher, celui-ci paraissant présent entre les lamelles de dépôts de glucocérébroside et/ou s'accumuler en mottes sous-membranaires.

La présence d'érythrocytes visibles dans le cytoplasme de larges cellules de Gaucher, entourés de structures lamellaires et associés à des vésicules denses de taille variable, dérivées de la membrane globulaire, a été également identifiée en microscopie électronique [98, 99].

Des macrophages contenant des globules rouges cytoplasmiques sénescents ne sont pas observés dans une moelle osseuse normale, témoignant, dans la maladie de Gaucher, d'une érythrolyse macrophagique ralentie plutôt que d'une érythrophagocytose [100].

Nous avons exceptionnellement observé la présence d'érythroblastes, de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes phagocytées par le macrophage de Gaucher.

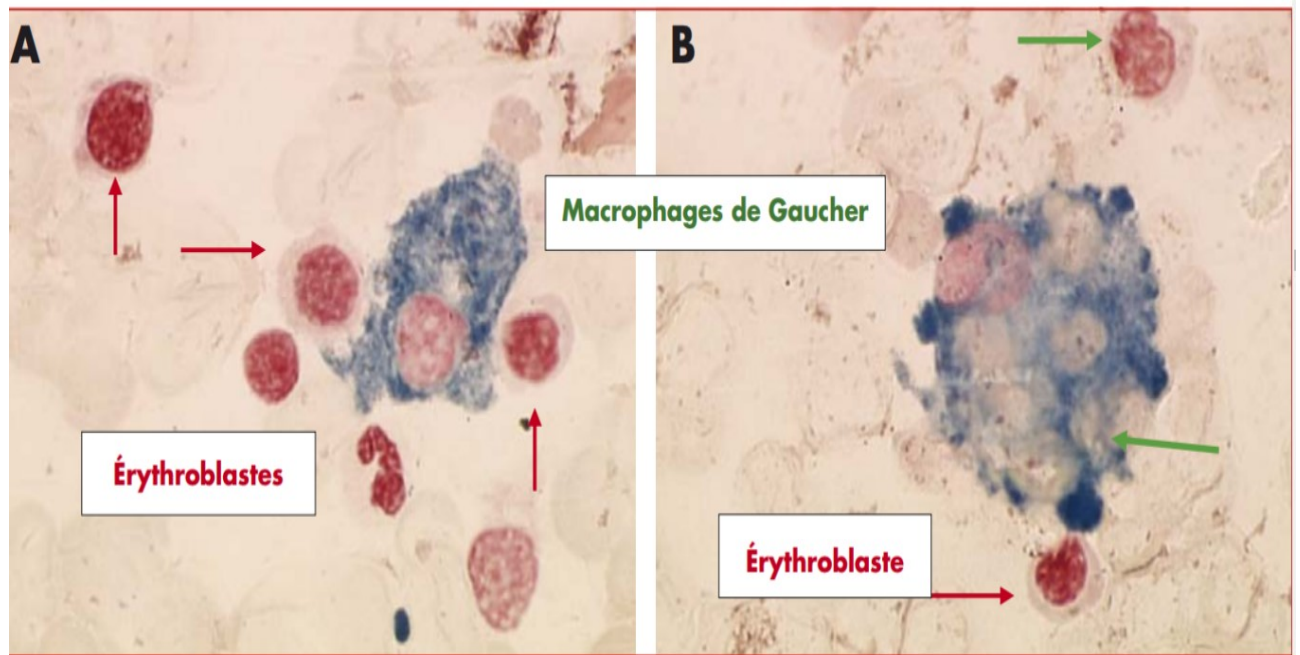


Figure 11 : Coloration de Perls de la cellule de Gaucher. (Christian Berthou1
vol. 15, n° 4)

A) la coloration de Perls montre l'accumulation interlamellaire de fer libre dans le cytoplasme de la cellule de Gaucher ;

B) les érythrocytes intracytoplasmiques non colorés par le bleu de Prusse et l'accumulation du fer en mottes sous-membranaire

Tous les macrophages du système réticuloendothélial sont victimes de la surcharge en glucosylcéramide.

Les cellules de Gaucher sont toujours présentes dans la moelle osseuse, parfaitement identifiables au myélogramme, isolées ou souvent regroupées en amas médullaires (*figure 12A*).

Elles peuvent représenter jusqu'à 50 % des cellules nucléées médullaires et, dès lors, gêner l'hématopoïèse.

Les macrophages accumulent le substrat dans la pulpe rouge splénique, les sinusoides hépatiques (cellules de Küpffer) dans le tissu osseux (ostéoclastes), dans les macrophages alvéolaires et d'autres tissus (ganglion lymphatique, muqueuse digestive et génito-urinaire, les séreuses, la microglie dans les formes neurologiques de la maladie de Gaucher).

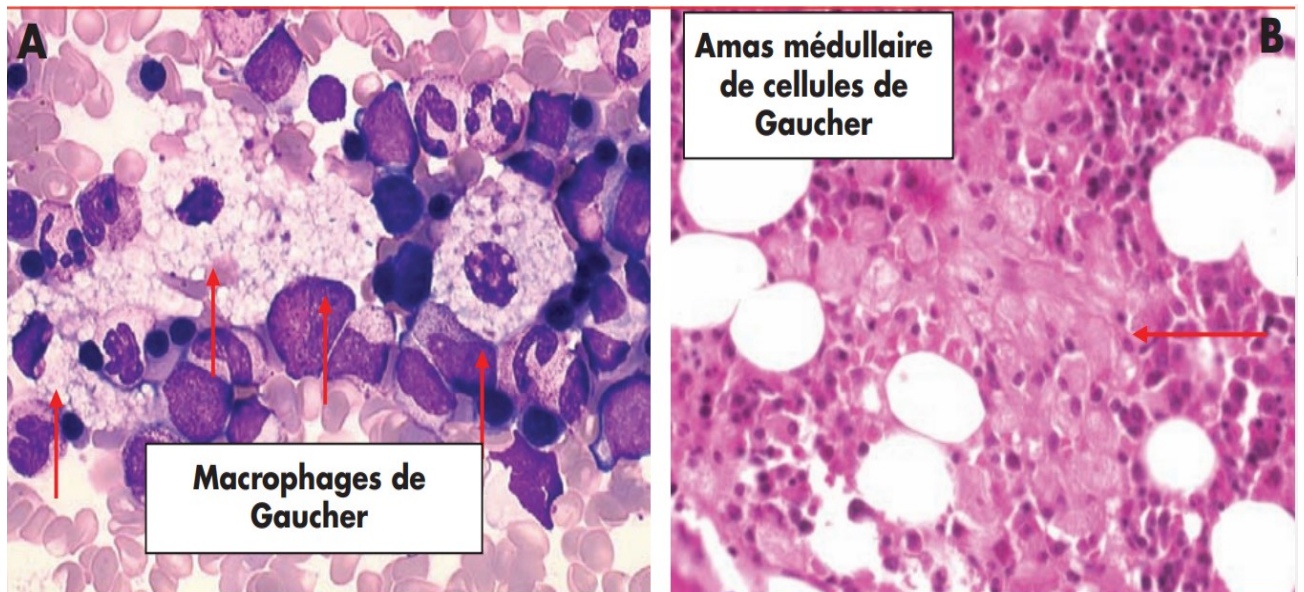


Figure 12. Atteinte cytologique (A) et histologique (B) de la maladie de Gaucher.

(Christian Berthou1 vol. 15, n° 4)

3 - Diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal biochimique [101] de la MG peut être pratiqué par mesure de l'activité enzymatique dans les villosités chorales à 10 à 12 semaines d'aménorrhée (SA) ou dans des cellules amniotiques en culture vers 16 SA. Il n'est proposé que pour les couples ayant eu un enfant atteint de MG de type 2 ou

3, seules situations où une interruption médicale de grossesse pourrait être envisagée.

Les formes de type 1 sont accessibles à un traitement efficace et ne relèvent donc pas du diagnostic prénatal.

4 - Diagnostic moléculaire

La recherche des mutations les plus fréquentes du gène de la GCCase (gène GBA1, bras long du chromosome 1 [1q21]) se fait par une technique polymérase chain reaction (PCR), mais le gène peut aussi être séquencé si une mutation habituelle n'est pas retrouvée.

Le génotype est indispensable ; il peut apporter des informations pronostiques en raison de potentielles corrélations phénotype-génotype, notamment chez les enfants pour déterminer s'ils sont à risque de développer une forme neurologique de la maladie.

La mutation la plus commune est la mutation N370S, qui a une fréquence particulière dans la population juive ashkénaze (environ 75 % des allèles) et représente environ 25 à 30 % des allèles dans la population caucasienne.

La présence de la mutation N370S (c.1226A>G) à l'état homozygote ou hétérozygote exclut le risque d'atteinte neurologique (type 2 ou 3), mais ne permet pas de préjuger de la sévérité des atteintes osseuse et viscérale.

Les patients homozygotes N370S/N370S peuvent rester très longtemps asymptomatiques. Un patient homozygote pour la mutation L444P (c.1448T>C) est à très haut risque de développer une atteinte neurologique.

Les patients porteurs de la mutation D409H à l'état homozygote, exceptionnelle, ont une atteinte valvulaire cardiaque caractéristique [102].

Les patients porteurs de deux mutations « nulles », c'est-à-dire responsables d'une absence totale d'activité enzymatique (RecNciI, c.84dupG) ne peuvent survivre au-delà de la période périnatale (formes fœtales incompatibles avec la vie) [103].

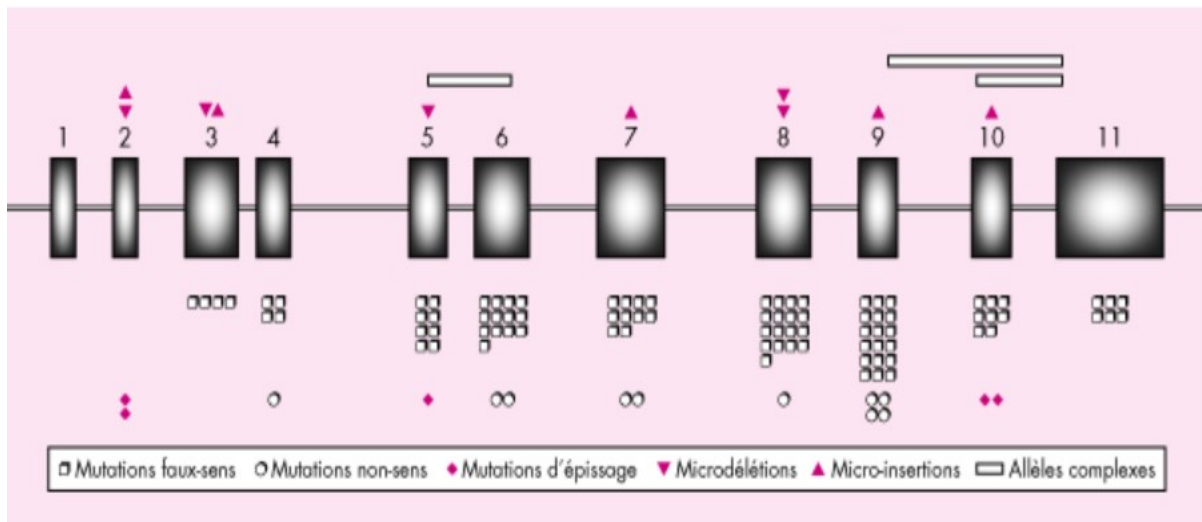


Figure 13 : Distribution des mutations du gène GBA identifiées chez les patients atteints de maladie de Gaucher.

B - Biomarqueurs

Les biomarqueurs les plus anciens de la MG sont les phosphatases acides tartrate-résistantes (PATR) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), mais leur manque de spécificité, et la disponibilité de biomarqueurs plus récents et plus spécifiques les rendent aujourd'hui obsolètes [104].

Les biomarqueurs les plus intéressants actuellement sont la chitotriosidase et le CCL18 (assez spécifiques), mais aussi la ferritine (moins spécifique).

1 - Chitotriosidase

Elle est produite de façon importante par les cellules de Gaucher et constitue un biomarqueur de cette maladie utilisé depuis 1994 [105].

Elle est souvent élevée sans traitement, permet de suivre l'efficacité thérapeutique et aurait une certaine valeur pronostique [106].

Cependant, l'activité chitotriosidase initiale de chaque patient est variable du fait de la présence d'une mutation (duplication de 24 pb) sur le gène CHIT1 qui conduit à un déficit total (homozygotie pour la mutation) chez 6 % de la population générale ; un tiers des patients porte une mutation hétérozygote rendant difficilement interprétable le dosage de chitotriosidase, qui ne permet pas de réelle comparaison entre les patients [107].

Une augmentation de la chitotriosidase peut également être retrouvée, à moindre échelle, dans d'autres pathologies, comme d'autres maladies lysosomales (maladie de Niemann-Pick par exemple), la sarcoïdose [108] ou la leishmaniose viscérale [109]).

2 - CCL18

C'est une chimiokine produite par différents types cellulaires, en particulier les macrophages, essentiellement de type M2, et les cellules dendritiques [110].

Le CCL18 favorise le recrutement de lymphocytes T régulateurs (TReg), par le biais du CC Chemokine receptor (CCR) [111].

Les cellules de Gaucher produisent du CCL18, présent à un taux élevé dans le plasma. Mais le CCL18 peut également être augmenté au cours de maladies chroniques inflammatoires, notamment la fibrose pulmonaire idiopathique, certains cancers ou la sclérodémie, et a en général une signification péjorative

[112, 113]. On observe son augmentation également au cours de réactions allergiques.

Dans la MG, son taux plasmatique est 10 à 50 fois plus élevé que celui des patients témoins [14, 114, 115] ; avec la technique enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) développée en France, le taux des patients est 20 fois celui des témoins (M. Berger, données non publiées).

Sa variabilité semble moins importante que pour la chitotriosidase puisqu'il n'existe pas de polymorphisme génétique ; le CCL18 suit globalement une cinétique comparable à la chitotriosidase à l'induction du traitement.

Son évaluation est indispensable lorsque le patient est déficitaire en chitotriosidase.

3 - Ferritine

Elle est augmentée chez la majorité des patients (> 85 %), alors que le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine et le taux du récepteur soluble de la transferrine restent normaux [116].

Les réserves en fer s'accumulent préférentiellement dans le foie et la moelle osseuse. Le taux de ferritine pourrait être prédictif de la survenue de complications osseuses [117] et son suivi est donc recommandé dans la MG.

L'hyperferritinémie dans la MG n'est pas une indication à effectuer des saignées ; une hémochromatose associée peut être recherchée si le coefficient de saturation de la transferrine est élevé [118].

4 - Glucosylsphingosine

C'est un nouveau biomarqueur (cf. supra : « Physiopathologie ») qui comporterait une sensibilité et une spécificité supérieures à celles de la chitotriosidase et du CCL18, mais il n'est pas disponible en France actuellement [22, 26].

C - Anomalies biologiques

1 - Hémogramme

Une thrombopénie est fréquente (90 % des cas), de degré variable ($< 60 \times 10^9$ /l dans 15 % des cas, $60-120 \times 10^9$ /l dans 45 % des cas et $120-150 \times 10^9$ /l dans 30 % des cas). L'anémie est moins fréquente (36 % des cas) et modérée, le taux d'hémoglobine étant rarement inférieur à 9 g/dl ; une leucopénie est rare.

Il existe des cas de MG sans thrombopénie. Les cytopénies sont attribuées à la séquestration splénique et à l'infiltration médullaire, mais un impact direct du déficit enzymatique sur les cellules hématopoïétiques immatures a été décrit [15, 119]. En cas d'antécédent de splénectomie, l'hémogramme peut être normal.

2 - Hémostase

Plusieurs anomalies de l'hémostase ont été décrites dans la MG : allongement du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activée (TCA) pouvant être lié à un déficit en facteur X, en facteur V, en thrombine, voire à un déficit plus global ; déficit en facteur XI, fréquemment rencontré chez les juifs ashkénazes ; déficits secondaires à une insuffisance hépatique (rare dans

la MG), à un déficit en vitamine K ou à un déficit génétique parfois associé (maladie de Willebrand), voire à une maladie de Willebrand acquise [120].

Cependant, la relation avec d'éventuels signes hémorragiques n'est pas évidente, d'autant qu'une thrombopathie est vraisemblablement assez fréquente [121].

En cas d'anomalie de l'hémostase clinique ou biologique, un avis spécialisé en hémostase est recommandé.

3 - Biochimie

Le dosage des protides totaux avec électrophorèse des protéines sériques et éventuellement immunofixation permet l'identification d'une hypergammaglobulinémie polyclonale (25–91 %), et parfois d'une gammapathie monoclonale (1–35 %) [122-124]. Le traitement spécifique permet de diminuer l'hypergammaglobulinémie polyclonale, mais semble avoir un effet limité sur une gammapathie monoclonale [125].

Les tests de la fonction hépatique (bilirubine libre et conjuguée, transaminases, phosphatase alcaline, gamma GT) ne sont généralement pas anormaux mais peuvent être réalisés, révélant parfois une cholestase (augmentation de la phosphatase alcaline, bilirubine et gamma-GT), mais rarement une cytolyse (augmentation des transaminases).

La protéine C réactive (CRP) peut être élevée en cas de crises osseuses (infarctus osseux) ou de complication infectieuse (cholécystite, rares cas d'ostéomyélite dans la MG).

Le dosage de la calcémie, de la phosphorémie et de la vitamine D est conseillé ; la carence en vitamine D semble plus fréquente dans la MG que dans

la population générale et une supplémentation est fortement recommandée lorsque le taux de la 25(OH)D est inférieur à 75 nmol/l.[126]

Certains marqueurs de remodelage osseux peuvent être testés: en théorie, une diminution des marqueurs de formation osseuse (par ex. Ostéocalcine), tandis que des marqueurs de résorption osseuse (tels que ICTP pour le télopeptide C-terminal de type I) devraient être normaux ou supérieurs, mais les études publiées sont discordantes [127].

Par rapport aux sujets témoins, les patients GD1 présentaient une baisse des taux de HDL-cholestérol et d'ApoA1, avec une augmentation des triglycérides, cependant, il n'y avait pas de différence entre l'épaisseur intima-média carotidienne moyenne entre les patients GD et les sujets témoins (athérosclérose prématurée) [128].

4- Immunologie

Des auto-anticorps (anticorps antinucléaires, antiphospholipides) ont été décrits dans la MG, habituellement sans traduction clinique. Des anticorps dirigés contre l'enzyme thérapeutique (imiglucérase) ont été observés, mais sont sans conséquence en pratique. Ils ne sont plus recherchés systématiquement [129].

D - Imagerie :

1 - Imagerie abdominale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale est l'examen le plus adapté pour évaluer les dimensions et la morphologie hépatiques et spléniques.

Le volume de l'organe calculé avec l'IRM est souvent utilisé dans les études internationales.

La rate peut parfois présenter une morphologie nodulaire, dont l'aspect radiologique peut évoquer un lymphome (Fig.1 4) ; les nodules correspondent à des amas de cellules de Gaucher.

En cas d'indisponibilité de l'IRM ou de claustrophobie non contrôlable, l'échographie abdominale peut être utilisée.

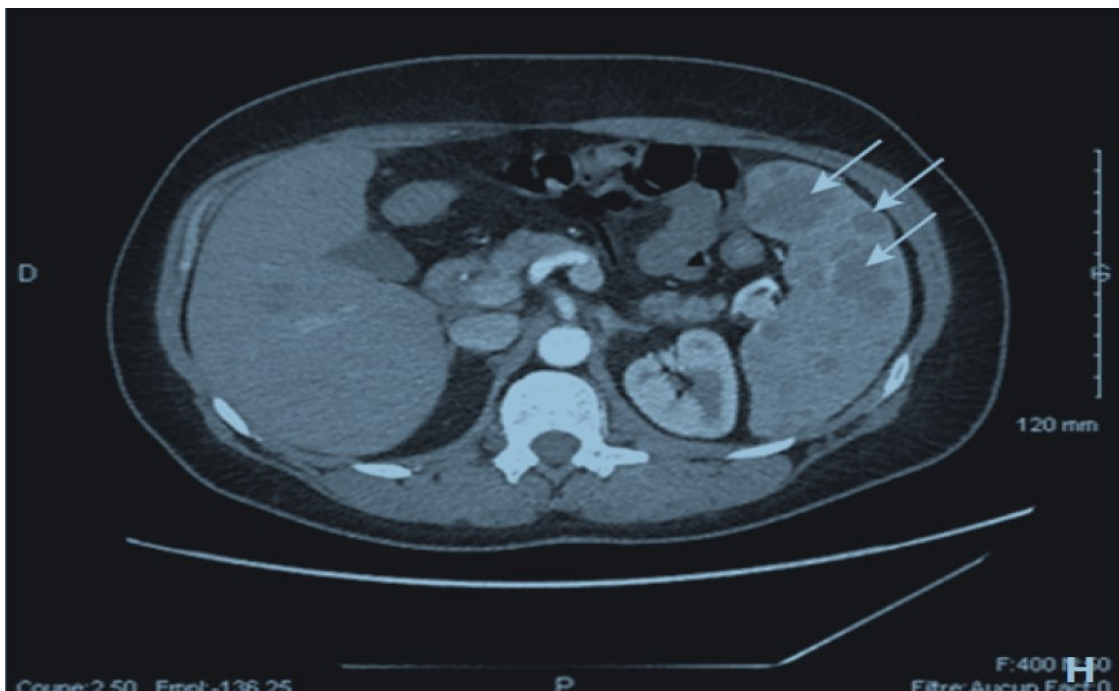


Figure 14: Hépatosplénomégalie, avec aspect nodulaire de la rate.

2 - Imagerie osseuse

Les radiographies standard permettent de rechercher : des lésions lytiques (18 %), en général bien délimitées, sans ostéocondensations périphériques ; des séquelles de fractures traumatiques ou pathologiques ; des ostéonécroses ou

infarctus osseux (34 %) ; une déformation des fémurs dite « en flacon d'Erlenmeyer », avec un élargissement du tiers inférieur, accompagné d'un amincissement des corticales qui peuvent prendre un aspect festonné [130]. (fig 15)

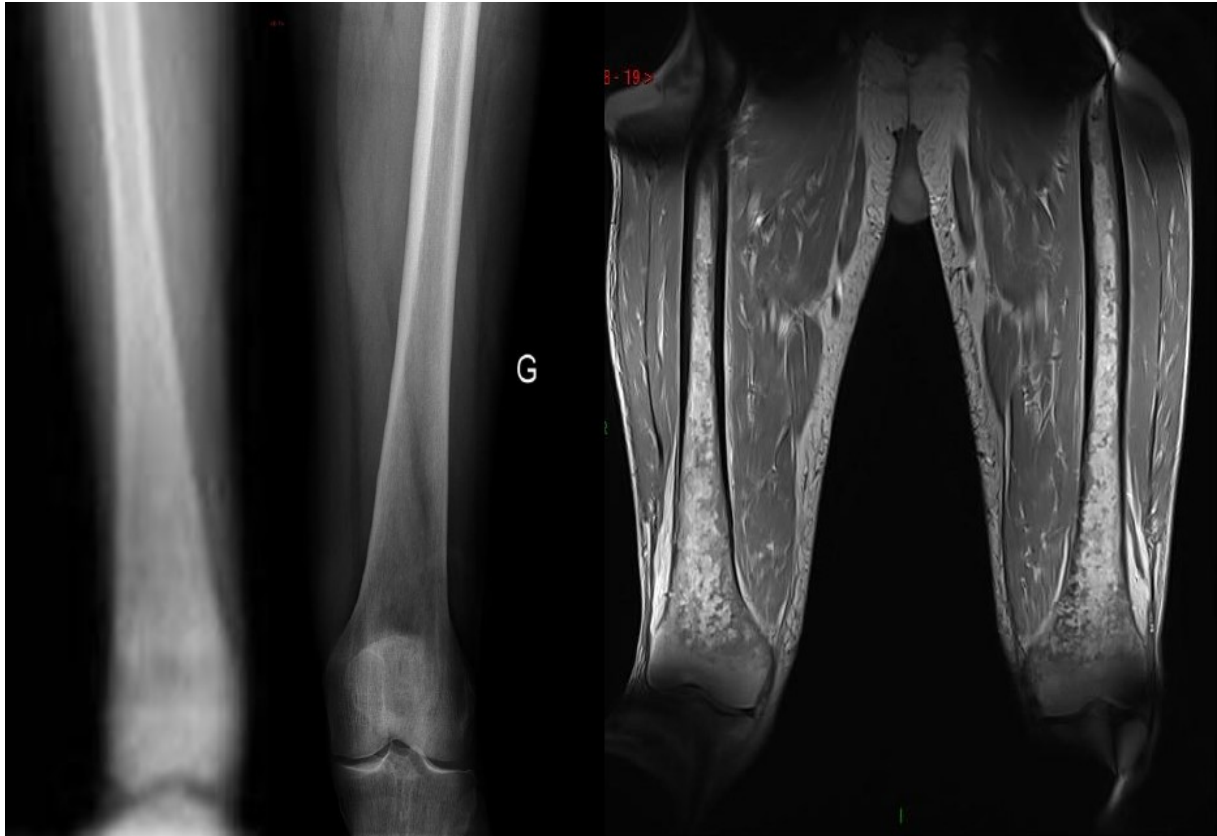


Figure 15: Déformation du fémur en flacon d'Erlenmeyer. (G. Chalès, P. Guggenbuhl, B.Cador-Rousseau)

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. La sensibilité de l'imagerie radiologique standard pour la détection d'anomalies dans GD est faible [131] et l'utilisation de rayons X multiples n'est plus une

pratique courante étant donné les connaissances limitées qui en découlent et le risque d'exposition aux rayonnements.

L'IRM osseuse est l'examen de choix pour évaluer les conséquences de la MG sur le tissu osseux. Les signes d'infiltration osseuse prédominent en général au niveau des extrémités proximales et distales. On observe habituellement un hyposignal en séquence T1 (et en T2), témoignant du remplacement de la graisse médullaire normale par des cellules de Gaucher. (fig 16)

Cette infiltration peut être quantifiée, notamment par différents scores utilisés dans les centres de référence, comme par exemple le bone marrow burden (BMB) score [132, 133].

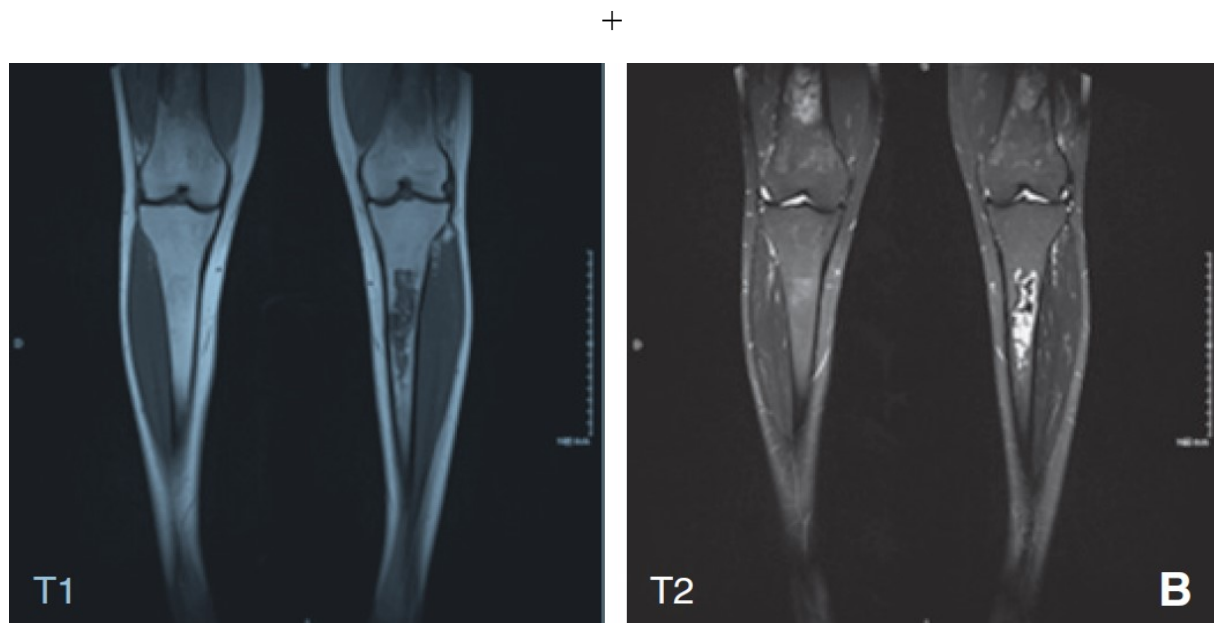


Figure 16: Infarctus osseux (diaphyse tibiale, imagerie par résonance magnétique [IRM] séquences T1 et T2). (Cliché du Dr N. Belmatoug, CRML, Hôpital Beaujon).

L'évaluation de l'infiltration osseuse est plus difficile chez l'enfant, en raison de l'importance de la moelle rouge. L'IRM permet également d'apprécier l'existence de complications osseuses, notamment ostéonécrose et infarctus osseux, d'en évaluer l'extension et le caractère récent (œdème d'un infarctus récent).

D'autres types d'IRM permettent une évaluation semi-quantitative de l'infiltration médullaire (quantitative chemical shift imaging), mais elles ne sont pas encore disponibles en France [134].

L'ostéoporose, fréquente dans la MG, doit être objectivée par une ostéodensitométrie chez l'adulte, au niveau du rachis lombaire et du col fémoral. Certains auteurs suggèrent que la sévérité de l'ostéopénie est corrélée au génotype, à la splénomégalie et à l'hépatomégalie [135].

La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc permet parfois de localiser les lésions osseuses sur l'ensemble du squelette (notamment rachis, fémur, bassin, tibia), avant de réaliser une IRM centrée sur ces lésions. C'est aussi une alternative à l'IRM dans la détection précoce des ostéonécroses ou de fractures occultes [136].

3 - Imagerie cardiaque

L'échographie cardiaque peut être nécessaire pour dépister une HTAP.



*VIII - DIAGNOSTIC
DIFFERENTIEL*

Des macrophages anormaux qui ressemblent à des cellules de Gaucher peuvent être détectés dans de nombreuses circonstances et sont appelées cellules pseudo-Gaucher. Toutes ces cellules pseudo-gaucher ont une apparence ultrastructurale qui diffère des cellules de Gaucher, étant donné qu'elles ont un aspect fibrillaire à la place de l'aspect typique d'inclusions tubulaires.

Les cellules d'aspect pseudo-Gaucher étaient considérées comme pathognomoniques de la MG jusqu'à leur description dans la leucémie myéloïde chronique en 1966 [137].

On retrouve les cellules pseudo – Gaucher dans :

➤ La leucémie myéloïde chronique, les cellules pseudo-Gaucher expriment le transcrite de fusion BCR/ABL et font donc partie de la population leucémique. De plus, ces cellules pseudo- Gaucher peuvent être identifiées jusqu'à une année après transplantation allogénique. Ceci explique la persistance à long terme du transcrite BCR/ABL chez des patients en rémission complète et qui ne rechuteront pas pour autant.

➤ Les myélodysplasies [138], chez les patients présentant une hématopoïèse extra-médullaire [139] et dans les thalassémies [140], ce qui suggère qu'elles représentent un marqueur d'hématopoïèse inefficace.

➤ Les hémopathies lymphoïdes telles que :

- la maladie de Hodgkin [141],
- les lymphomes de bas grade [142],
- les lymphomes de haut grade [143]
- la leucémie aigue lymphoblastique [144],

➤ les infections par des pathogènes intracellulaires comme *Mycobacterium avium intracellulare* [145].

➤ Gammopathie monoclonale, une situation qui doit être discutée avant de s'intéresser à l'association de la MG avec le MM. Ce problème a été spécifiquement étudié par Lebeau et al. [146]. L'accumulation de chaînes légères kappa dans les macrophages mime les cellules de Gaucher. Néanmoins, les cellules pseudo-Gaucher ont une ultrastructure très différente car elles contiennent des inclusions cristalloïdes qui correspondent à la précipitation des chaînes légères kappa anormales. Ces cas doivent être classés dans le cadre des histiocytoses par stockage de cristaux associés aux gammopathies monoclonales, et les macrophages surchargés de cristaux sont appelés des cellules pseudo-pseudo-Gaucher.

Le diagnostic différentiel avec la MG est facilité par le dosage de la glucocérébrosidase et de la chitotriosidase.



*IX – ATTITUDE
THERAPEUTIQUE*

Il existe actuellement deux types de traitements spécifiques de la MG :

- l'enzymothérapie de substitution, qui constitue le traitement de référence,
- et le traitement par réduction de substrat (TRS), alternative actuellement de seconde intention.

L'enjeu est de traiter la MG avant l'apparition de complications dont les séquelles seraient invalidantes ou inaccessibles aux traitements : splénomégalie fibreuse, arthrose secondaire, ostéonécrose, déformations après tassement vertébral, fibrose hépatique, fibrose pulmonaire

A - Traitements spécifiques :

Le traitement spécifique n'est pas justifié chez tous les patients atteints de MG. Lorsqu'il est institué, le traitement est souvent poursuivi à vie, en raison de l'absence de critères d'arrêt.

1 - Traitement enzymatique

Le principe de l'enzymothérapie substitutive est de fournir la GCCase manquante dans les cellules, en particulier les cellules de Gaucher. Après avoir utilisé une enzyme extraite du placenta humain (alglucérase) au début des années 1990, Genzyme SA a développé l'Imiglucérase, un GCCase recombinante (Cerezyme[®], Sanofi-Genzyme). Les enzymes sont déglycosylées, exposant leurs résidus de mannose afin de permettre leur absorption par les récepteurs des macrophages et leur transfert vers les lysosomes. L'Imiglucérase est produite à

partir des cellules de mammifères (cellules de Hamster Ovary chinois); elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1996.

D'autres enzymes recombinantes ont été développées: la Vélaglucérase (Vpriv[®], Shire, autorisée en 2010) « Tableau 1 » produite à partir de fibroblastes humains et la Taliglucérase (Elelyso[®], Pfizer) produite à partir de cellules de carotte, qui était disponible pendant une période de pénurie d'Imiglucérase (2009-2011), mais n'a pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché dans tous les pays.

Les différences entre l'Imiglucérase et la Vélaglucérase sont minimes. La taliglucérase subit une glycosylation spécifique liée à sa production dans les cellules végétales.

Tableau 1 : Enzymothérapie substitutive

DCI	Imiglucérase	Vélaglucérase	Taliglucérase
Nom commercial	Cérézyme [®]	Vpriv [®]	Uplyso [®]
Flacons (poudre)	400 UI	400 UI	200 UI
Laboratoire	Genzyme	Shire	Pfizer
Origine	Cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO)	Lignée de fibroblastes humains (HT-1080)	Cellules de carottes en suspension
Statut	AMM (28/01/2000)	AMM (26/08/2010)	ATU de cohorte (janvier 2011)

Ces produits sont administrés par voie intraveineuse. La dose et la fréquence d'administration varient selon le pays [147], souvent avec des ajustements individuels des doses. Pour les enfants et les «adultes à risque», une dose initiale de 60 U / kg toutes les deux semaines a été recommandée [148].

Après l'atteinte des objectifs thérapeutiques [149], la dose peut être réduite à 30 U / kg EOW pour prévenir l'aggravation de l'atteinte squelettique au cours d'un traitement d'entretien à long terme [148]. Certaines études ont rapportées de bons résultats avec des protocoles à haute fréquence et à faible dose, de 15 à 30 U / kg / mois administrées trois fois par semaine [150, 151] Des doses totales plus faibles peuvent réduire le coût du traitement et peuvent être envisagées chez les patients présentant une MG stable de type 1 [152, 153]; cependant, 15 U / kg ou des doses plus faibles peuvent compromettre la réponse squelettique chez certains patients [153,154].

Pendant de nombreuses années, il y a eu un débat considérable sur la dose optimale d'enzymothérapie substitutive, mais des relations dose-réponse ont été démontrées pour les taux d'hémoglobine et de plaquettes, ainsi que pour les volumes hépatique et splénique [155].

Pour apprécier pleinement la façon dont une personne est atteinte de GD et comment elle réagit au traitement, il est nécessaire d'évaluer tous les aspects de la maladie: numération sanguine, volume des organes, qualité de vie, douleur et crises osseuses, remodelage osseux, graisse médullaire et densité minérale osseuse.

L'évaluation de la croissance chez les enfants, en se référant à la fois à leur cohorte appariée selon l'âge et le sexe et à leur taille parentale moyenne,

est également très importante [156]. La dose, et moins fréquemment l'intervalle des perfusions peuvent être ajustées en fonction de l'évolution clinique et des biomarqueurs.

La thrombocytopénie s'améliore habituellement avec l'ERT, mais elle peut persister chez les individus présentant une splénomégalie résiduelle et / ou la présence de nodules spléniques [157].

Les personnes atteintes de diabète de type 1 rapportent une amélioration de la qualité de vie liée à la santé après 24 à 48 mois d'EI [158-160].

L'infiltration de la moelle osseuse et l'ostéopénie régressent graduellement avec l'ERT [161]; la douleur osseuse s'améliore, il y a moins de crises osseuses [162], et les événements squelettiques diminuent [163], bien que l'ERT ne les empêche pas complètement. [164]. Le contrôle des maladies à faibles doses reste mal compris mais peut être lié à une pharmacocinétique intracellulaire spécifique.

Il n'existe actuellement aucun critère pour l'utilisation préférentielle de l'une ou l'autre des thérapies de substitution enzymatique (imiglucérase ou vélaglucérase) pour traiter la MG de type 1; Imiglucérase est le seul ERT avec une autorisation de mise sur le marché pour MG de type 3. Aucun des ERT n'est indiqué pour MG type 2 car le traitement n'a aucun impact sur la progression rapide de ses symptômes neurologiques sévères. Rien n'indique que l'ERT ait inversé, stabilisé ou ralenti la progression de l'atteinte neurologique [165].

Un traitement spécifique par ERT doit être envisagé pour tous les patients MG type 3, mais uniquement pour les patients MG type 1 présentant des anomalies cliniques ou biologiques symptomatiques [148].

La sécurité est généralement bonne: de 2% à 14% des patients (selon le produit) développent des anticorps contre l'enzyme, généralement sans signes cliniques. Les réactions allergiques sont rares (<1,5% des patients) et comprennent l'urticaire, la diarrhée, l'hypotension ou l'inconfort laryngé. Le risque d'allergie semble un peu plus commun avec la Taliglucérase.

La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement substitutif par l'Imiglucérase tant qu' aucune malformation fœtale n'a été décrite chez les femmes enceintes chez qui le traitement s'est poursuivi. La Vélaglucérase semble également être bien tolérée [166]. En effet, l'ERT peut être nécessaire, d'une part pour contrôler la maladie, puisque la GD peut s'aggraver pendant la grossesse, et d'autre part pour limiter la thrombocytopénie qui peut être préjudiciable pendant la grossesse ou l'accouchement.

a - Critères de mise en place d'une enzymothérapie substitutive

En théorie, le traitement spécifique doit être envisagé dans le type 1 s'il existe un des critères suivants (forme sévère) [167]:

- thrombopénie symptomatique et/ou plaquettes $\leq 50 \times 10^9 / l$; $\leq 80 \times 10^9 / l$ si grossesse :

- la définition d'une numération plaquettaire comme seul critère pour une indication de traitement spécifique reste délicate. En effet, la seule recommandation spécifique pour la MG n'est pas justifiée par un risque hémorragique, mais est issue du registre international [6].

Ce seuil ne correspond pas au seuil de risque usuel : 50×10^9 /l pour la chirurgie générale, 80×10^9 /l pour l'anesthésie péridurale et 100×10^9 /l pour une intervention de neurochirurgie.

Cela explique vraisemblablement pourquoi les recommandations sont variables selon les pays. Dans le registre français, le nombre médian de plaquettes avant traitement était de 76×10^9 /l. Les recommandations du Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher (CETG) sont de ne pas traiter au-dessus de 100×10^9 /l. Entre 50 et 80×10^9 /l, l'indication est définie au cas par cas, après étude du dossier en réunion pluridisciplinaire. Toute thrombopénie inférieure à 50×10^9 /l est un critère de traitement ;

- anémie symptomatique et/ou hémoglobine ≤ 10 g/dl (hors autre étiologie);
- hépatomégalie et/ou splénomégalie symptomatique (douleur, distension abdominale) ;
- atteinte osseuse symptomatique cliniquement, passée ou présente : crises osseuses, ostéonécrose, infarctus osseux, fractures pathologiques ;
- atteinte osseuse exclusivement radiologique : infarctus, ostéonécrose, fracture pathologique, lyse, ostéoporose documentée ($> -2,5$ déviation standard [DS]) ;
- atteinte d'autres organes (poumons, fibrose hépatique, cœur, reins) liée à la MG (après exclusion de toute autre étiologie) ;
- MG de type 3 ;

- enfants : toute MG avec un des signes ci-dessus, ou un retard de croissance, ou un retard pubertaire, ou une forme asymptomatique ayant un génotype prédisposant à une forme de type 3.

Pour tout patient ne remplissant pas les critères ci-dessus, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire et avec les experts d'un centre de référence ou de compétence labellisé, ou avec l'aide du CETG.

Tableau 2 : Critères d'indication et de non-indication au traitement [168]

A. Critères d'indication au traitement (un seul suffit)
• Plaquettes < 50 000/mm ³ ou épisodes hémorragiques graves
• Anémie symptomatique, hémoglobine < 10g/Dl
• Nécessité de transfusions
• Hépatomégalie et/ou splénomégalie douloureuse ou entraînant une distension abdominale avec une symptomatologie fonctionnelle
• Atteinte osseuse symptomatique : crises osseuses, ostéonécrose, fractures pathologiques, lyse osseuse, prothèse(s) articulaire(s); ostéoporose (critères ostéo-densitométriques non validés chez l'enfant)
• Atteinte pulmonaire liée à la MG (pneumopathie interstitielle, fibrose, HTAP après exclusion de toute autre cause)
• Atteinte d'autres organes (cœur, reins) liée à la MG (après exclusion de toute autre étiologie)
B. Pas d'indication au traitement si tous les critères ci-dessous sont réunis (forme paucisymptomatique)
• Plaquettes > 80 000/mm ³ sur trois déterminations, hémoglobine > 10,5 g/dL (femme) et hémoglobine > 11,5 g/dL (homme)
• Hépatosplénomégalie modérée sans signe fonctionnel
• Fonctions hépatiques, cardiaques, pulmonaires normales
• Atteintes osseuses limitées à une ostéopénie modérée et à des déformations en flacon d'Erlenmeyer
• Absence d'altération de la qualité de vie
• Pas de progression rapide de la maladie

b – Objectifs thérapeutiques :

Les objectifs thérapeutiques de la maladie de Gaucher ont été validés dans les PNDS [168] et sont recensés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Objectifs thérapeutiques de la MG selon le PNDS [168]

<ul style="list-style-type: none">• <u>Anémie</u> : hémoglobine > 11 g/dL chez la femme et l'enfant / > 12 g/dL chez l'homme en 12 à 24 mois
<ul style="list-style-type: none">• <u>Thrombopénie</u> : plaquettes > 100 000/mm³ en 12 mois
<ul style="list-style-type: none">• <u>Hépto-splénomégalie</u> : rendre le volume hépatique de 20 à 30 % les deux premières années et de 30 à 40 % les trois années suivantes ; réduire le volume splénique de 30 à 50 % les deux premières années et de 50 à 60 % les trois suivantes. Faire disparaître le retentissement de l'hépatomégalie (distension abdominale), éviter l'évolution vers une fibrose hépatique et les complications de l'hypersplénisme
<ul style="list-style-type: none">• <u>Atteinte osseuse</u> : réduire ou supprimer les douleurs osseuses. Prévenir les crises douloureuses osseuses, l'ostéonécrose et les fractures pathologiques. Augmenter la densité minérale osseuse trabéculaire. Diminuer l'infiltration osseuse à l'IRM
<ul style="list-style-type: none">• <u>Atteinte pulmonaire</u> : prévenir ou diminuer l'atteinte pulmonaire interstitielle et l'HTAP
<ul style="list-style-type: none">• <u>Qualité de vie</u> : faire disparaître l'asthénie et normaliser la vie scolaire et socioprofessionnelle
<ul style="list-style-type: none">• <u>Chez l'enfant</u>, normaliser la croissance et la puberté
<ul style="list-style-type: none">• <u>Atteinte neurologique du type 3</u> : freiner l'apparition des signes neurologiques en cas de mutation faisant craindre une MG de type 3, en ralentir l'évolution
<ul style="list-style-type: none">• <u>Marqueurs biologiques</u> : diminuer d'au moins 30 % la chitotriosidase en un an, diminuer les autres marqueurs (les PATR se normalisent en général assez rapidement sous traitement, l'ECA et la ferritine se normalisent plus lentement et inconstamment)

2 - Traitement par réduction de substrat

Le principe du TRS est de diminuer l'excès du Gcer cellulaire par diminution de sa production. Le miglustat (Zavesca®, Laboratoires Actelion) est un inhibiteur de la Gcer synthétase qui permet de réduire la synthèse du Gcer dans les cellules de Gaucher.

Il a obtenu une AMM européenne en novembre 2002 pour le traitement de la MG de type 1 légère à modérée [169]. Son efficacité est réelle sur le volume du foie et de la rate ainsi que sur la diminution de la chitotriosidase mais son efficacité sur les paramètres hématologiques est plus limitée et plus lente (amélioration de l'anémie au bout de 24 mois, peu d'amélioration de la thrombopénie). Son efficacité sur la symptomatologie osseuse reste mal évaluée.

Il est administré par voie orale, à la posologie recommandée de 100 mg trois fois par jour, avec une augmentation progressive des doses en début de traitement pour améliorer la tolérance.

Le miglustat peut donner des effets indésirables (diarrhée, amaigrissement, tremblements des extrémités, possible neuropathie périphérique) régressant en général à la diminution des doses ou à l'arrêt du traitement. La diarrhée peut être efficacement contrôlée par le loperamide et par certaines mesures alimentaires (limiter la consommation de disaccharides sous forme de sucres et de lait) [170].

Il s'agit d'un traitement de deuxième intention, lorsque l'enzymothérapie substitutive n'est plus acceptée par le patient ou du fait d'une intolérance.

Le miglustat est formellement contre indiqué en cas de grossesse et nécessite une contraception chez la femme et chez l'homme. Le miglustat n'a

pas d'efficacité actuellement démontrée sur les atteintes neurologiques, malgré le fait qu'il traverse la barrière hémato-encéphalique.

Un nouvel inhibiteur de substrat, l'éliglustat (Cerdelga®, Genzyme/Sanofi), a obtenu une autorisation de commercialisation en 2015. Il est également un inhibiteur de la glucosylcéramide synthase, administré par voie orale, mais il est plus précis et plus puissant que le miglustat, car il est un analogue de la partie céramide. Ce produit a été évalué dans des études de la phase 1, 2 et 3, comprenant près de 400 patients dont les résultats de suivi ont été publiés après quatre ans [171- 174]. Les essais cliniques ont montré une tolérance satisfaisante et une efficacité significative, y compris sur le plan osseux [175,176].

Ce médicament pourrait être proposé en première ligne chez le patient ayant une MG de type 1. Compte tenu de son interaction avec le CYP2D6, il nécessite une vigilance particulière, selon le statut de métaboliseur du patient et à l'égard d'interactions médicamenteuses.

Eliglustat n'est pas recommandé chez les patients présentant une cardiopathie préexistante (par exemple, insuffisance cardiaque congestive, infarctus aigu du myocarde récent, bradycardie, bloc cardiaque, arythmie ventriculaire, syndrome du QT long) et en concomitance avec les antiarythmiques de classe 1A et de classe III.

Les effets indésirables sont rares et généralement bénins, y compris les maux de tête et la douleur dans les extrémités des membres dans moins de 10% des cas. Étant donné qu'il est métabolisé par le cytochrome P450, certaines interactions médicamenteuses devraient être anticipées. Eliglustat offre aux patients éligibles une alternative quotidienne de traitement par voie orale à des injections bihebdomadaires d'ERT [177].

3 - Autres traitements spécifiques

a - Greffe de progéniteurs hématopoïétiques

Dans l'absolu, la greffe de progéniteurs hématopoïétiques permettait de « guérir » les patients atteints de MG [178], mais le rapport bénéfices/risques défavorable ne permet plus de proposer ce traitement à l'heure des thérapies efficaces et bien tolérées.

➤ Thérapie génique :

La thérapie génique consiste à introduire le gène de la GCase dans des cellules hématopoïétiques, puis d'injecter les cellules corrigées chez des patients.. Un protocole clinique préliminaire avait testé cette technique chez l'homme sur trois patients [179].Cependant, les taux de GCase étaient trop faibles pour obtenir un effet clinique.

Des techniques de transfert de gène par lentivirus ont été utilisées dans des modèles murins de MG avec des résultats prometteurs, qui cette approche est encore au stade de la recherche fondamentale [180].

➤ Molécules chaperonnes.

Les molécules chaperonnes sont des petites molécules qui permettent aux protéines de prendre leur configuration moléculaire spécifique, ce qui conditionne leur efficacité fonctionnelle. Elles protègent également les protéines de liaisons indésirables et facilitent leur passage au travers des membranes, et donc leur adressage jusqu'au lysosome, lorsqu'il s'agit d'enzymes lysosomales.

Les molécules chaperonnes peuvent aider à la production d'enzymes fonctionnelles et donc rétablir une activité intracellulaire de la GCase, même mutée [181].

Pour l'instant, ce type de traitement n'est pas encore suffisamment développé pour atteindre le développement clinique mais cette stratégie reste à l'étude [182]. L'effet est considéré comme responsable des résultats positifs des études pilotes avec l'ambroxol [183, 184]

B - Traitements symptomatiques

À l'ère de l'enzymothérapie substitutive, la splénectomie devrait être évitée dans la MG. En effet, les conséquences potentielles sont les risques habituels (infectieux, thrombotiques, néoplasies) [185], mais également un risque d'aggravation de la MG [186], avec une augmentation du risque d'événements osseux, de fibrose hépatique, voire de cirrhose, de carcinome hépatique et d'HTAP.

La splénectomie doit être exceptionnelle, à envisager dans les rares cas de non-réponse à une enzymothérapie bien conduite avec cytopénie profonde persistante (généralement liée à une volumineuse splénomégalie nodulaire et fibreuse) ou en cas de rupture splénique. Les patients splénectomisés doivent être informés (carte de patient splénectomisé) du risque infectieux (germes encapsulés) et suivre les recommandations du nouveau calendrier vaccinal des patients splénectomisés ou aspléniques (www.sante.gouv.fr/calendrier-vaccinal.html). Le traitement par phénoxy-méthyl-pénicilline (Oracilline®) est administré chez les enfants jusqu'à l'adolescence, chez les adultes pendant deux ans après la splénectomie.

Les crises douloureuses osseuses nécessitent souvent une immobilisation et l'utilisation d'antalgiques de niveaux I et II, voire de morphiniques. Un

traitement spécifique réduit typiquement la fréquence et l'intensité de ces crises.
[187]

L'utilisation de bisphosphonates est controversée dans GD parce que la physiopathologie du déclin de la masse osseuse reste mal comprise. Il semble être la conséquence d'un trouble ostéoclastique ou ostéoblastique ou, plus vraisemblablement, d'un trouble de couplage ostéoblaste-ostéoclaste. La thérapie spécifique reste le meilleur traitement pour l'ostéopénie et l'ostéoporose liée à la GD. Les bisphosphonates sont néanmoins souvent indiqués dans les cas d'ostéoporose persistante, en particulier chez les femmes ménopausées. Ils sont contre-indiqués en âge de procréer **[186]**.

La chirurgie orthopédique est nécessaire lors des complications osseuses : ostéonécroses et fractures pathologiques. Hors contexte d'urgence, il est préférable d'opérer le patient après correction des paramètres biologiques, notamment de la thrombopénie.

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

Pour prévenir les saignements, les patients atteints de GD devraient être évalués pour les anomalies de la coagulation, en particulier avant la chirurgie, les procédures dentaires et obstétricales.

Un soutien psychologique devrait être systématiquement offert aux patients atteints de MG et ils devraient être mis en contact avec les associations.



*X – SUIVI ET
PRONOSTIC*

La surveillance est à la fois clinique, biologique et radiologique. Les modalités de suivi diffèrent selon le type de MG et selon qu'il s'agit de patients atteints d'une maladie peu agressive, sans indication de traitement, ou de patients traités.

L'enzymothérapie substitutive améliore les anomalies hématologiques et la qualité de vie en quelques mois [188]. Les taux de biomarqueurs (chitotriosidase, CCL18 et ferritine) diminuent sous l'ERT, assez rapidement, avant la normalisation des plaquettes et de l'hémoglobine [189]. La diminution de l'hépatosplénomégalie est plus progressive, en général sur une période de deux ans. L'amélioration des anomalies osseuses est habituellement observée après deux à quatre ans de traitement.

Certaines anomalies restent cependant irréversibles (fibrose hépatique ou splénique, séquelles d'ostéonécroses et d'infarctus osseux, etc.). Dans une proportion significative de cas, les cytopénies ou organomégalies s'améliorent de façon incomplète [190].

Les patients atteints de MG de type 3 nécessitent un suivi neurologique, en plus du suivi proposé pour le type 1.

Le suivi des patients pédiatriques est plus étroit : un examen clinique et une évaluation biologique complète sont réalisés tous les six mois, l'imagerie tous les deux ans et l'évaluation neuropsychiatrique, est effectuée à des âges clés, en plus d'explorations orientées par d'éventuels points d'appel.

Tableau 4. Suivi des patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1, sans indication de traitement.

	Diagnostic, bilan initial	Première année				An 2	An 3	An x ^a
		J0-M3	M3	M6	M12			
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	✓				✓	✓	1 fois/an	
Bilan biochimique ^d	✓				✓	✓	1 fois/an	
Électrophorèse des protéines sériques → IF protéines ^e	✓				✓	✓	1 fois/an	
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	✓			✓	✓	✓	1 fois/an	
CCL18 ^g	(✓)			✓	✓	✓	1 fois/an	
Ferritine	✓			✓	✓	✓	1 fois/an	
Bilan radiologique								
IRM ou écho rate, foie ^h	✓					✓	1 fois/3 à 4 ans	
IRM rachis, fémur, bassin, tibias ou corps entier	✓					✓	1 fois/3 à 4 ans	
Radiographies (rayons X thorax, squelette)	✓	Si point d'appel						
Ostéodensitométrie	✓				✓		1 fois/3 à 4 ans	
EFR, TDM thoracique	Si point d'appel ⁱ							
Échographie cardio/Doppler, ECG	✓	Si point d'appel						

EFR : examen fonctionnel respiratoire ; TDM : tomodynamométrie ; ECG : électrocardiogramme.

a - Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs 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.

Tableau 5 : Suivi des patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1, traités

	Diagnostic, bilan initial	Première année				An 2	An 3	An x ^a
		J0-M3	M3	M6	M12			
Examen clinique	✓		✓	✓	✓	Semestriel	✓	1 fois/an
Glucocérébrosidase ^b	✓							
Génotype	✓							
Myélogramme ^c	(✓)	Si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale, etc.)						
Hémogramme	✓	Tous les	✓	✓	✓	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Bilan hémostase	✓	14 jours ^l	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biochimique ^d	✓				✓	Semestriel	Semestriel	Semestriel
Électrophorèse des protéines sériques → IF protéines ^e	✓				✓	✓	✓	1 fois/an
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	✓		✓	✓	✓	Semestriel	✓	✓
CCL18 ^g	(✓)		✓	✓	✓	Semestriel	✓	✓
Ferritine	✓		✓	✓	✓	Semestriel	✓	1 fois/an
Bilan radiologique								
IRM ou écho rate, foie ^h	✓			✓	✓	Semestriel	✓	1 fois/3 ans
IRM rachis, fémur, bassin, tibias ou corps entier	✓				✓		✓	1 fois/3 à 4 ans
Radiographies (rayons X thorax, squelette)	✓	Si point d'appel						
Ostéodensitométrie	✓					✓		1 fois/3 à 4 ans
EFR, TDM thoracique	Si point d'appel ⁱ							
Échographie cardio/Doppler, ECG	✓	Si point d'appel						1 fois/2 à 3 ans ^l

Actuellement, les traitements disponibles permettent de réduire les cytopénies, les organomégalies et de diminuer significativement les manifestations osseuses, améliorant considérablement la qualité de vie du patient. Cependant, l'évolution peut être médiocre à cause d'une maladie osseuse agressive et invalidante, malgré le traitement substitutif, de l'apparition d'un syndrome parkinsonien qui peut être résistant au traitement usuel, ou de la survenue d'une hémopathie ou d'un cancer, dont le risque relatif est peut-être plus élevé.

L'hypergammaglobulinémie et l'apparition d'une Ig monoclonale constituent un terrain favorisant l'émergence d'un myélome, dont l'incidence semble augmentée dans la MG, avec un risque relatif estimé à 5,9 (IC 95 % : 2,8–10,8) [124, 191-193], voire plus dans certaines études. Cependant, les études publiées sur le risque de développer un cancer doivent être interprétées à la lumière des conséquences à long terme d'une splénectomie récemment publiées, dont certains risques peuvent être équivalents. Il serait donc nécessaire d'étudier des cohortes des patients ayant une MG, mais non splénectomisés.

Lorsque l'ERT est inefficace chez les patients atteints de MG type 3, la détérioration neurologique progressive a un impact sur leur pronostic. De plus, les patients atteints de GD3 peuvent mourir soudainement [194]. Le résultat est toujours fatal pour les patients atteints de diabète de type 2.



XI - CONCLUSION

Tout en étant la plus fréquente des maladies lysosomales, la MG reste une maladie rare, dont la majorité des cas comporte un phénotype d'apparition progressive, ce qui contribue au retard d'établissement du diagnostic. Il est important de faire figurer la MG dans l'arbre diagnostique d'une splénomégalie, notamment afin d'éviter une splénectomie qui pourrait être délétère.

La connaissance de la physiopathologie connaît des progrès importants qui démontrent que l'impact du déficit en GCCase est beaucoup plus large que la seule transformation de macrophages en cellules de Gaucher. Ces éléments ouvrent de nouvelles pistes pour développer des stratégies thérapeutiques innovantes, en particulier pour mettre au point des médicaments qui puissent modifier le phénotype neurologique. Il est vraisemblable qu'une étude moléculaire plus complexe va se révéler de plus en plus utile pour personnaliser la prise en charge à terme.

Les progrès thérapeutiques récents, avec l'apparition de nouvelles enzymes substitutives, et l'arrivée prochaine d'un nouvel inhibiteur de substrat, représentent des avancées significatives, mais les efforts de recherche doivent être maintenus avec tous les acteurs concernés.

La MG doit faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter la moindre évolution de la maladie ou des complications.

Comme pour toute maladie rare, la participation au registre national et à la collection biologique nationale sont des éléments importants pour favoriser les progrès de la recherche et de la prise en charge.



Résumé

Titre : Aspects hématologiques de la maladie de Gaucher

Auteur : Moumen Fadwa

Mots clés : Gaucher, cellules de surcharge, cytopénies

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie génétique rare, autosomique récessive. Elle est la conséquence d'un déficit de l'enzyme lysosomal, la glucocérébrosidase, qui entraîne l'accumulation de son substrat, le glucosylcéramide, dans des macrophages qui prennent un aspect caractéristique et sont appelés cellules de Gaucher.

L'infiltration de la moelle osseuse, de la rate et du foie par ces cellules est considérée comme la cause essentielle des cytopénies (thrombopénie, anémie), de la splénomégalie, de l'hépatomégalie et de l'atteinte osseuse. Ce phénotype est caractéristique du type 1, représentant plus de 90 % des patients. Les deux autres phénotypes incluent une atteinte neurologique, sévère dans le type 2 qui affecte le nourrisson et évolue rapidement vers le décès, et plus lentement progressive dans le type 3 qui comporte également les symptômes du type 1. L'expression phénotypique de la MG est très hétérogène.

Son diagnostic est souvent retardé et doit notamment être évoqué devant une splénomégalie d'étiologie non évidente et avant toute splénectomie susceptible d'aggraver l'évolution de la maladie. Une thrombopénie, une hyperferritinémie, une hypergammaglobulinémie, voire une immunoglobuline monoclonale peuvent être des éléments d'orientation. Le diagnostic repose sur le dosage de la glucocérébrosidase leucocytaire.

Le traitement spécifique consiste à administrer une enzymothérapie substitutive par voie intraveineuse, dont on peut suivre l'efficacité sur l'amélioration clinico-biologique, et des biomarqueurs comme la chitotriosidase et/ou le CCL18, et vraisemblablement la glucosylsphingosine ; ce traitement est malheureusement inefficace sur l'atteinte neurologique.

Abstract

Title : Hematological aspects of Gaucher disease

Author : Moumen fadwa

Key words: Gaucher, Surchage cells, cytopenia

Gaucher disease is a rare, autosomal recessive genetic disorder. It is caused by a deficiency of the lysosomal enzyme, glucocerebrosidase, which leads to an accumulation of its substrate, glucosylceramide, in macrophages, that take on a characteristic appearance and are called cells of Gaucher.

The infiltration of the bone marrow, spleen and liver by these cells is considered to be the main cause of cytopenias (thrombocytopenia, anemia), splenomegaly, hepatomegaly and bone involvement. This phenotype is characteristic of type 1, representing more than 90% of patients. The two other phenotypes include a severe neurological involvement in type 2 that affects infants and is deadly; in type 3 the neurological involvement is less severe and is also associated with features of types 1. The phenotypic expression of MG is very heterogeneous.

The diagnosis is often delayed and must be evoked in the face of a splenomegaly of non-obvious etiology and before any splenectomy apt to aggravate the evolution of the disease. Thrombocytopenia, hyperferritinemia, hypergammaglobulinemia, or even monoclonal immunoglobulin may be guiding elements. Diagnosis is made based on the dosing of the glucerebrosidase in leucocytes.

Specific treatment includes intravenous enzyme replacement therapy, which may be monitored for efficacy on clinical-biological improvement, and biomarkers such as chitotriosidase and / or CCL18, and presumably glucosylsphingosine; this treatment is unfortunately ineffective on neurological damage.

ملخص

العنوان: الاعراض الدموية لمرض غوشيه

الكاتب: مومن فدوى

الكلمات الأساسية: غوشيه، الخلايا المتخمة، نقص الكريات

مرض غوشيه هو مرض وراثي نادر، أوتوزومي متنحي. إنه نتيجة نقص في الأنزيم الليلزومي، كليكوسيريروزداز، الذي يسبب تراكم ركيذته، كليكوزيلسرميد في البلاعم التي تتخذ مظهر مميز و تسمى بخلايا غوشيه.

إن تغلغل نخاع العظام و الطحال و الكبد بهذه الخلايا هو السبب الرئيسي لنقص النسيج الخلوي (نقص الصفيحات فقر الدم) ، تضخم الطحال، تضخم الكبد و تأثر العظام. هذا النمط هو الذي يميز النوع الأول، و يمثل أكثر من تسعون بالمئة من المرضى. النوعان الأخران يشملان إصابة شديدة بالجهاز العصبي، في النوع الثاني و التي تؤثر على الرضع و تتطور بسرعة حتى الموت بينما يكون التطور أبطأ في النوع الثالث الذي يتضمن أيضا أعراض النمط الأول .

إن تشخيص مرض غوشيه في غالب الأحيان يكون متأخر و يجب طرحه في حالة تضخم الطحال بدون سبب واضح وقبل استئصال الطحال الذي من المرجح أن يفاقم تطور المرض. نقص الصفيحات، فرط الحديد في الدم، فرط غاماغلوبولين بالدم أو حتى الغلوبولين المناعي وحيدة النسيلة قد تكون عناصر موجّهة يستند التشخيص على فحص كليكوسيريروزداز في الكريات البيضاء.

إن العلاج المحدد يتجلى في استخدام بديل للأنزيم عن طريق الوريد و يمكن رصد فعاليته من خلال التحسن السريري البيولوجي، و العلامات الحيوية مثل CCL18 و/أو شيتوتريوزيداز و من المفترض كذلك الكلوكوزيل سفيكوزين. هذا العلاج للأسف غير فعال على الضرر العصبي.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Germain Dp : Les traitements enzymatiques substitutifs pour les maladies de surcharges lysosomales. Med Sci (Paris) Déc. 2005 ; 21 (11 suppl) : 77-83.
- [2] Sabatini D.D, Adesnik MB et Coll : The biogenesis of membrane and organelles. The metabolic bases of inherited disease. New York : Mc Graw Hill ; 2001, p. 433-84. !!!
- [3] Poenarul et Coll : Les maladies lysosomales. Revue du praticien, Paris 1994 n°44 (5)p. 645-653.
- [4] Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. Lancet 2008;372:1263–71.
- [5] Stirnemann J, Belmatoug N. Adult Gaucher disease. Rev Med Interne 2001;22(Suppl 3):374s–83s.
- [6] Stirnemann, J.; Vigan, M.; Hamroun, D.; Heraoui, D.; Rossi-Semerano, L.; Berger, M.G.; Rose, C.; Camou, F.; de Roux-Serratrice, C.; Grosbois, B.; et al. The French Gaucher's disease registry: Clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. Orphanet J. Rare Dis. 2012, 7, 77.
- [7] lehub.sanofi.com/wp-content/uploads/2015/04/Gaucher-FR.jpg

- [8] Vaccaro, A.M.; Motta, M.; Tatti, M.; Scarpa, S.; Masuelli, L.; Bhat, M.; Vanier, M.T.; Tylki-Szymanska, A.; Salvioli, R. 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, 2987–2997.
- [9] Aerts, J.M.F.G., Kallemeijn, W.W., Wegdam, W., Joao Ferraz, M., van Breemen, M.J., Dekker, N., Kramer, G., Poorthuis, B.J., Groener, J.E.M., Cox-Brinkman, J., Rombach, S.M., Hollak, C.E.M., Linthorst, G.E., Witte, M.D., Gold, H., van der Marel, G.A., Overkleeft, H.S. & Boot, R.G. (2011) Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibodies. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34, 605–619.
- [10] Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In : Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York : McGraw-Hill, 1995 : 2641-70.
- [11] Grabowski GA, Saal HM, Wenstrup RJ, Barton NW. Gaucher disease : a prototype for molecular medicine. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996 ; 23 : 25-55.
- [12] Sidransky, E. Gaucher disease: Insights from a rare Mendelian disorder. *Discov. Med.* 2012, 14, 273–281.
- [13] Lee, R.E. The fine structure of the cerebroside occurring in Gaucher's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1968, 61, 484–489.

- [14] 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**:359–69.
- [15] 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**:93–101.
- [16] 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**:274–7.
- [17] Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999;**10**:205–10.
- [18] Hollak, C.E.; Evers, L.; Aerts, J.M.; van Oers, M.H. Elevated levels of M-CSF, sCD14 and IL8 in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 1997, 23, 201–212.
- [19] Van Breemen MJ, de Fost M, Voerman JSA, 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**:788–96.

- [20] 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**:19–25.
- [21] 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**:19473–8.
- [22] Dekker N, Van Dussen L, Hollak CEM, 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**:e118–27.
- [23] Mistry, P.K.; Liu, J.; Sun, L.; Chuang, W.L.; Yuen, T.; Yang, R.; Lu, P.; Zhang, K.; Li, J.; Keutzer, J.; et al. Glucocerebrosidase 2 gene deletion rescues type 1 Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111, 4934–4939.
- [24] 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**:84–91.
- [25] 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**:349–54.

- [26] 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**:e79732.
- [27] 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**:355–60.
- [28] Ron I, Horowitz M. ER retention and degradation as the molecular basis underlying Gaucher disease heterogeneity. *Hum Mol Genet* 2005;**14**:2387–98.
- [29] 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**:1137–42.
- [30] Reczek D, Schwake M, Schröder 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**:770–83.
- [31] 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**:673–84.

- [32] 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**:1227–35.
- [33] Velayati A, DePaolo J, Gupta N, Choi JH, Moaven N, Westbroek W, et al. A mutation in SCARB2 is a modifier in Gaucher disease. *Hum Mutat* 2011;**32**:1232–8.
- [34] 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;114:3181–90.
- [35] 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;21:239–48.
- [36] 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;33:291–300.
- [37] 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;53:171–5.

- [38] 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;46:34–8.
- [39] Stirnemann, J.; Belmatoug, N.; Vincent, C.; Fain, O.; Fantin, B.; Mentre, F. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2010, 12, R156. [CrossRef] [PubMed]
- [40] Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:103–9.
- [41] Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835–43.
- [42] Cherin P, Sedel F, Mignot C, et al. Neurological manifestations of type 1 Gaucher’s disease: is a revision of disease classification needed ? *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:1076–83.
- [43] Grabowski GA. Gaucher disease: considerations in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2000;20:60–2.
- [44] Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a “simple” disorder. *Mol Genet Metab* 2004;83:6–15.

- [45] 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;160:2835–43.
- [46] Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008;122:1182–90.
- [47] Yossipovitch ZH, Herman G, Makin M. Aseptic osteomyelitis in Gaucher's disease. *Isr J Med Sci* 1965;1:531–6.
- [48] Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* 2002;75(Suppl. 1):A2–12.
- [49] 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;361:1651–61.
- [50] Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher disease glucocerebrosidase and synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell* 2011;146:37–52.
- [51] 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;71:752–7.

- [52] 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;33:167–73.
- [53] Biegstraaten M, Mengel E, Maródi 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;133:2909–19.
- [54] Tyłki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:339–46.
- [55] Tamargo RJ, Velayati A, Goldin E, Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2012;106:257–63.
- [56] Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB, French Type 2 Gaucher Disease Study Group. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev* 2006;28:39–48.
- [57] Mignot C, Gelot A, Bessières B, Daffos F, Voyer M, Menez F, et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120A:338–434.
- [58] Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillière's Clinical Hematology* 1997;10:657-89.

- [59] Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1,698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-43.
- [60] Zimran, A. , Altarescu, G. , Rudensky, B. , Abrahamov, A. et Elstein, D. (2005a) Enquête sur les aspects hématologiques de la maladie de Gaucher . *Hématologie* ,
- [61] Weinreb, NJ , Charrow, J. , Andersson, HC , Kaplan, P. , Kolodny, EH, Mistry, P. , Pastores, G. , Rosenbloom, BE , Scott, CR , Wappner, RS et Zimran, A. (2002) l' efficacité de la thérapie de remplacement enzymatique dans 1028 patients diabétiques de type 1 après la maladie de Gaucher 2 à 5 ans de traitement: un rapport du registre Gaucher . *American Journal of Medicine*
- [62] Zimran A, Elstein D, Abrahamov A, Dale GL, Aker M, Matzner Y. Significance of abnormal neutrophil chemotaxis in Gaucher's disease. *Blood* 1994;84:2374-5.
- [63] Naito M, Takahashi K, Hojo H. An ultrastructural and experimental study on the development of tubular structures in the lysosomes of Gaucher cells. *Lab Invest* 1988;58:590-8.
- [64] Parkin JL, Brunning RD. Pathology of the Gaucher cell. *Prog Clin Biol Res* 1982;95: 151-75.
- [65] Lee RE. The fine structure of the cerebroside occurring in Gaucher's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;61:484-9.

- [66] Lee RE, Ellis LD. The storage cells of chronic myelogenous leukemia. *Lab Invest* 1971; 24:261-4.
- [67] Schaefer HE. Gammopathy-related crystalstoring histiocytosis, pseudo- and pseudo- pseudo-Gaucher cells. *Path Res Pract* 1996;192:1152-62.
- [68] Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, et al. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:205-10.
- [69] Møller HJ, de Fost M, Aerts H, Hollak C, Moestrup SK. Plasma level of the macrophage derived soluble CD163 is increased and positively correlates with severity in Gaucher's disease. *Eur J Haematol* 2004; 72:135-9.
- [70] 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;1772:788-96.
- [71] Yoshino M, Watanabe Y, Tokunaga Y, Harada E, Fujii C, Numata S, et al. Roles of specific cytokines in bone remodeling and hematopoiesis in Gaucher disease. *Pediatr Int* 2007;49:959-65.
- [72] Morgan MA, Hoffbrand AV, Laulicht M, Luck W, Knowles S. Serum ferritin concentration in Gaucher's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1864.
- [73] Beutler E. Gaucher disease. *Blood Rev* 1988;2:59-70.

- [74] Bitton A, Etzell J, Grenert JP, Wang E. Erythrophagocytosis in Gaucher Cells. Arch Pathol Lab Med 2004;128:1191-2.
- [75] Schaer DJ, Schaer CA, Buehler PW, Boykins RA, Schoedon G, Alayash AI, et al. CD163 is the macrophage scavenger receptor for native and chemically modified hemoglobins in the absence of haptoglobin. Blood 2006;107:373-80.
- [76] Spectre, G. , Roth, B. , Ronen, G. , Rosengarten, D. , Elstein, D. , Zimran, A. , Varon, D. et Revel-Vilk, S. (2011) Défaut d'adhérence plaquettaire dans le type I La maladie de Gaucher est associée à un risque de saignement des muqueuses . British Journal of Haematology ,
- [77] Gillis, S. , Hyam, E. , Abrahamov, A. , Elstein, D. et Zimran, A. (1999) anomalies de la fonction plaquettaire chez les patients atteints de la maladie de Gaucher . American Journal of Hematology , 61 , p . 103-106 .
- [78] Hollak, CE , Levi, M. , Berends, F. , Aerts, JM et van Oers, MH (1997) Les anomalies de coagulation dans la maladie de Gaucher de type 1 sont dues à une activation de faible niveau et peuvent être partiellement restaurées par une thérapie de supplémentation enzymatique . British Journal of Hematology , 96 , 470 - 476 .
- [79] Berrebi, A. , Malnick, SD , Vorst, EJ et Stein, D. (1992) Incidence élevée du déficit en facteur XI dans la maladie de Gaucher . American Journal of Hematology , 40 , 153 .

- [80] Brautbar, A., Elstein, D., Pines, G., Abrahamov, A. & Zimran, A. (2004) Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, & Diseases*, 32, 214–217.
- [81] Charrow, J., de Fost, M., Out, T.A., de Wilde, F.A., Tjin, E.P., Pals, S.T., van Oers, M.H., Boot, R.G., Aerts, J.F., Maas, M., Vom Dahl, S. & Hollak, C.E. (2008) Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Annals of Hematology*, 87, 439–449.
- [82] Jurecka, A., Gregorek, H., Kleinotiene, G., Czartoryska, B. & Tytki-Szymanska, A. (2011) Gaucher disease and dysgammaglobulinemia: a report of 61 patients, including 18 with GD type III. *Blood Cells, Molecules, & Diseases*, 46, 85–87.
- [83] Pratt, P.W., Kochwa, S. & Estren, S. (1968) Immunoglobulin abnormalities in Gaucher's disease. Report of 16 cases. *Blood*, 31, 633–640.
- [84] Rosenbloom, B.E., Weinreb, N.J., Zimran, A., Kacena, K.A., Charrow, J. & Ward, E. (2005) Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood*, 105, 4569–4572.
- [85] de Fost, M., Vom Dahl, S., Weverling, G.J., Brill, N., Brett, S., Haussinger, D. & Hollak, C.E. (2006) Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 36, 53–58.

- [86] Shiran, A., Brenner, B., Laor, A. & Tatarsky, I. (1993) Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer*, 72, 219–224.
- [87] Taddei, T.H., Kacena, K.A., Yang, M., Yang, R., Malhotra, A., Boxer, M., Aleck, K.A., Rennert, G., Pastores, G.M. & Mistry, P.K. (2009) The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher
- [88] Zimran, A., Liphshitz, I., Barchana, M., Abrahamov, A. & Elstein, D. (2005b) Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells, Molecules, & Diseases*, 34, 197–200. disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *American Journal of Hematology*, 84, 208–214.
- [89] Shoenfeld, Y., Gallant, L.A., Shaklai, M., Livni, E., Djaldetti, M. & Pinkhas, J. (1982) Gaucher's disease: a disease with chronic stimulation of the immune system. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 106, 388–391.
- [90] Uchiyama, H., Barut, B.A., Mohrbacher, A.F., Chauhan, D. & Anderson, K.C. (1993) Adhesion of human myeloma-derived cell lines to bone marrow stromal cells stimulates interleukin-6 secretion. *Blood*, 82, 3712–3720.
- [91] Puthier, D., Derenne, S., Barille, S., Moreau, P., Harousseau, J.L., Bataille, R. & Amiot, M. (1999) Mcl-1 and Bcl-xL are co-regulated by IL-6 in human myeloma cells. *British Journal of Haematology*, 107, 392–395.

- [92] Park, S.Y., Kwak, C.Y., Shayman, J.A. & Kim, J.H. (2012) Globoside promotes activation of ERK by interaction with the epidermal growth factor receptor. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1820, 1141–1148.
- [93] Gouaze-Andersson, V., Yu, J.Y., Kreitenberg, A.J., Bielawska, A., Giuliano, A.E. & Cabot, M.C. (2007) Ceramide and glucosylceramide upregulate expression of the multidrug resistance gene MDR1 in cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1771, 1407–1417.
- [94] Rosenbloom, B.E., Becker, P. & Weinreb, N. (2009) Multiple myeloma and Gaucher genes. *Genetics in Medicine*, 11, 134.
- [95] Rajkumar, S.V., Kyle, R.A., Therneau, T.M., Melton, L.J. III, Bradwell, A.R., Clark, R.J., Larson, D.R., Plevak, M.F., Dispenzieri, A. & Katzmann, J.A. (2005) Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*, 106, 812–817.
- [96] Hughes, D., Cappellini, M.D., Berger, M., Van Droogenbroeck, J., de Fost, M., Janic, D., Marinakis, T., Rosenbaum, H., Villarubia, J., Zhukovskaya, E. & Hollak, C. (2007) Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *British Journal of Haematology*, 138, 676–686.
- [97] 119. Neufeld, E.F. Lysosomal storage diseases. *Annu. Rev. Biochem.* 1991, 60, 257–280. [CrossRef] [PubMed]

- [98] Lee RE, Balcerzak SP, Westermann MP. Gaucher's disease: a morphologic study and measurements of iron metabolism. *Am J Med* 1967 ; 42 : 891-8.
- [99] Hibbs RG, Ferrans VJ, Cipriano PR, et al. A histochemical and electron microscopic study of Gaucher's cells. *Arch Pathol* 1970 ; 89 : 137-53.
- [100] Bitton A, Etrell J, Grenert J, Wang E. Erythrophagocytosis in Gaucher's cells. *Arch Pathol Lab Med* 2004 ; 128 : 1191-2.
- [101] Yoshida, S.; Kido, J.; Matsumoto, S.; Momosaki, K.; Mitsubuchi, H.; Shimazu, T.; Sugawara, K.; Endo, F.; Nakamura, K. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing. *Pediatr. Int.* 2016, 58, 946–949. [CrossRef] [PubMed]
- [102] Cindik, N.; Ozcay, F.; Suren, D.; Akkoyun, I.; Gokdemir, M.; Varan, B.; Alehan, F.; Ozbek, N.; Tokel, K. Gaucher disease with communicating hydrocephalus and cardiac involvement. *Clin. Cardiol.* 2010, 33, E26–E30. [CrossRef]
- [103] Grabowski, G.A.; 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. S1), S12–S18. [CrossRef] [PubMed]
- [104] Aerts JM, 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. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:605–19.

- [105] 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;93:1288–92.
- [106] 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;37:991–1001.
- [107] 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;276:5678–88.
- [108] Bargagli, E.; Bennett, D.; Maggiorelli, C.; Di Sipio, P.; Margollicci, M.; Bianchi, N.; Rottoli, P. Human chitotriosidase: A sensitive biomarker of sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.* 2013, 33, 264–270. [CrossRef] [PubMed]
- [109] Aguilera, B.; Ghauharali-van der Vlugt, K.; Helmond, M.T.; Out, J.M.; Donker-Koopman, W.E.; Groener, J.E.; Boot, R.G.; Renkema, G.H.; van der Marel, G.A.; van Boom, J.H.; et al. Transglycosidase activity of chitotriosidase: Improved enzymatic assay for the human macrophage chitinase. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 40911–40916. [CrossRef] [PubMed]
- [110] Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23–35.

- [111] Islam SA, Ling MF, Leung J, Shreffler WG, Luster AD. Identification of human CCR8 as a CCL18 receptor. *J Exp Med* 2013;210:1889–98.
- [112] Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:181–200.
- [113] Tsicopoulos A, Chang Y, Ait Yahia S, de Nadai P, Chenivesse C. Role of CCL18 in asthma and lung immunity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:716–22.
- [114] Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, 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;103:33–9.
- [115] 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;35:259–67.
- [116] 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;49:53–7.
- [117] 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:R156.

- [118] Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85:472–6.
- [119] Hollak CE, 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. *Br J Haematol* 2012;158:528–38.
- [120] Mitrovic M, Elezovic I, Miljic P, Suvajdzic N. Acquired von Willebrand syndrome in patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2014;52:205–7.
- [121] 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;153:372–8.
- [122] Grosbois B, Rose C, Noël E, Serratrice C, de 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* 2009;43:138–9.
- [123] 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;87:439–49.
- [124] 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;161:832–42.

- [125] Brautbar A, Elstein D, Pines G, Abrahamov A, Zimran A. Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32:214–7.
- [126] Hughes, D.; Cappellini, M.D.; Berger, M.; Van Droogenbroeck, J.; de Fost, M.; Janic, D.; Marinakis, T.; Rosenbaum, H.; Villarubia, J.; Zhukovskaya, E.; et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br. J. Haematol.* 2007, 138, 676–686.
- [127] Marcucci, G.; Zimran, A.; Bembi, B.; Kanis, J.; Reginster, J.Y.; Rizzoli, R.; Cooper, C.; Brandi, M.L. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif. Tissue Int.* 2014, 95, 477–494.
- [128] De Fost, M.; Langeveld, M.; Franssen, R.; Hutten, B.A.; Groener, J.E.; de Groot, E.; Mannens, M.M.; Bikker, H.; Aerts, J.M.; Kastelein, J.J.; et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009, 204, 267–272.
- [129] Sellos-Moura, M.; Barzegar, S.; Pan, L.; Shi, P.; Oommen, S.; Durant, J.; Ruiz, J.A. Development of a panel of highly sensitive, equivalent assays for detection of antibody responses to velaglucerase alfa or imiglucerase enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease. *J. Immunol. Methods* 2011, 373, 45–53.

- [130] Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75(Suppl. 1):A13–24.
- [131] Vom Dahl, S.; Poll, L.; Di Rocco, M.; Ciana, G.; Denes, C.; Mariani, G.; Maas, M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006, 22, 1045–1064.
- [132] Maas M, Van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, 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;229:554–61.
- [133] Fedida, B.; Touraine, S.; Stirnemann, J.; Belmatoug, N.; Laredo, J.D.; 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, 2969–2975. [CrossRef] [PubMed]
- [134] Hollak C, Maas M, Akkerman E, den Heeten A, Aerts H. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:1005–12.
- [135] Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996;11:1801–7.

- [136] Mikosch P, Zitter F, Gallowitsch HJ, Würtz F, Lind P, Mehta AB, et al. Bone- and bone marrow scintigraphy in Gaucher disease type 1. *Nuklearmedizin* 2008;47:N39–43.
- [137] Albrecht M. Gaucher cells in chronic myeloid leukemia. *Blut* 1966; 13:169-79.
- [138] Stewart AJ, Jones RD. Pseudo-Gaucher cells in myelodysplasia. *J Clin Pathol* 1999;52:917-8.
- [139] Lang E, Uthman M. Pseudo-Gaucher cells in peritoneal fluid: an uncommon manifestation of extramedullary hematopoiesis. *Diagn Cytopathol* 1999;20:379-81.
- [140] Zaino EC, Rossi MB, Pham TD, Azar HA. Gaucher's cells in thalassemia. *Blood* 1971;38:457-62.
- [141] 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;87:533-6.
- [142] 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;81:282-3.
- [143] Papadimitriou JC, Chakravarthy A, Heyman MR. Pseudo-Gaucher cells preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1988;90:454-8.

- [144] Carrington PA, Stevens RF, Lendon M. Pseudo-Gaucher cells. *J Clin Pathol* 1992;45:360.
- [145] Kahn H, Phelps RG. Pseudogaucher cells in cutaneous *Mycobacterium avium* intracellular infection: report of a case. *Am J Dermatopathol* 1999;21:51-4.
- [146] Schmid-Wendtner MH, Lebeau A, Sander CA, Volkenandt M, Emmerich B, Wendtner M. Lymphadenopathy detected by ultrasound examination as first diagnostic hint of chronic lymphocytic leukaemia in a patient with melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:491-3.
- [147]. Goker-Alpan, O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol. Genet. Metab.* **2011**, 104, 438–447.
- [148] Andersson, H.C.; Charrow, J.; Kaplan, P.; Mistry, P.; Pastores, G.M.; Prakash-Cheng, A.; Rosenbloom, B.E.; Scott, C.R.; Wappner, R.S.; Weinreb, N.J.; et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet. Med.* **2005**, 7, 105–110.
- [149] Pastores, G.M.; Weinreb, N.J.; Aerts, H.; Andria, G.; Cox, T.M.; Giralt, M.; Grabowski, G.A.; Mistry, P.K.; Tylki-Szymanska, A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Sem. Hematol.* **2004**, 41, 4–14.

- [150] Beutler, E.; Demina, A.; Laubscher, K.; Garver, P.; Gelbart, T.; Balicki, D.; Vaughan, L. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol. Dis.* **1995**, *21*, 86–108.
- [151] Zimran, A.; Hadas-Halpern, I.; Zevin, S.; Levy-Lahad, E.; Abrahamov, A. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy for very young children with severe Gaucher disease. *Br. J. Haematol.* **1993**, *85*, 783–786.
- [152] Figueroa, M.L.; Rosenbloom, B.E.; Kay, A.C.; Garver, P.; Thurston, D.W.; Koziol, J.A.; Gelbart, T.; Beutler, E. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1632–1636.
- [153] Wilson, C.; Spearing, R.; Teague, L.; Robertson, P.; Blacklock, H. The outcome of clinical parameters in adults with severe Type I Gaucher disease using very low dose enzyme replacement therapy. *Mol. Genet. Metab.* **2007**, *92*, 131–136.
- [154] Cohen, I.J.; Katz, K.; Kornreich, L.; Horev, G.; Frish, A.; Zaizov, R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* **1998**, *24*, 296–302.

- [155] Grabowski, G.A.; Kacena, K.; Cole, J.A.; Hollak, C.E.; Zhang, L.; Yee, J.; Mistry, P.K.; Zimran, A.; Charrow, J.; vom Dahl, S. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet. Med.* **2009**, *11*, 92–100.
- [156] Charrow, J.; Scott, C.R. Long-term treatment outcomes in Gaucher disease. *Am. J. Hematol.* **2015**, *90* (Suppl. S1), S19–S24.
- [157] Stein, P.; Malhotra, A.; Haims, A.; Pastores, G.M.; Mistry, P.K. Focal splenic lesions in type I Gaucher disease are associated with poor platelet and splenic response to macrophage-targeted enzyme replacement therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2010**, *33*, 769–774.
- [158] Damiano, A.M.; Pastores, G.M.; Ware, J.E., Jr. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: Results from a retrospective study. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treat. Care Rehabil.* **1998**, *7*, 373–386.
- [159] Masek, B.J.; Sims, K.B.; Bove, C.M.; Korson, M.S.; Short, P.; Norman, D.K. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual. Life Res. Int. J. Qual. Life Asp. Treatm. Care Rehabil.* **1999**, *8*, 263–268.
- [160] Weinreb, N.; Barranger, J.; Packman, S.; Prakash-Cheng, A.; Rosenbloom, B.; Sims, K.; Angell, J.; Skrinar, A.; Pastores, G.M. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin. Genet.* **2007**, *71*, 576–588.

- [161] Wenstrup, R.J.; Kacena, K.A.; Kaplan, P.; Pastores, G.M.; Prakash-Cheng, A.; Zimran, A.; Hangartner, T.N. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J. Bone Miner. Res.* **2007**, *22*, 119–126.
- [162] Charrow, J.; Dulisse, B.; Grabowski, G.A.; Weinreb, N.J. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin. Genet.* **2007**, *71*, 205–211.
- [163] Mistry, P.K.; Weinreb, N.J.; Kaplan, P.; Cole, J.A.; Gwosdow, A.R.; Hangartner, T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol. Dis.* **2011**, *46*, 66–72.
- [164] Mistry, P.K.; Deegan, P.; Vellodi, A.; Cole, J.A.; Yeh, M.; Weinreb, N.J. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: Effect on incidence of avascular necrosis. *Br. J. Haematol.* **2009**, *147*, 561–570.
- [165] Weiss, K.; Gonzalez, A.N.; Lopez, G.; Pedoeim, L.; Groden, C.; Sidransky, E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* **2015**, *114*, 110–122.
- [166] Elstein, D.; Hughes, D.; Goker-Alpan, O.; Stivel, M.; Baris, H.N.; Cohen, I.J.; Granovsky-Grisaru, S.; Samueloff, A.; Mehta, A.; Zimran, A. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2014**, *40*, 968–975.

- [167] Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7:105–10.
- [168] HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Maladie de Gaucher, 2015.
- [169] Aerts JM, Hollak CE, Boot RG, Groener JE, Maas M. Substrate reduction therapy of glycosphingolipid storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:449–56.
- [170]. Belmatoug, N.; Burlina, A.; Giraldo, P.; Hendriksz, C.J.; Kuter, D.J.; Mengel, E.; Pastores, G.M. Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011, 34, 991–1001.
- [171] Lukina, E.; Watman, N.; Arreguin, E.A.; Banikazemi, M.; Dragosky, M.; Iastrebner, M.; Rosenbaum, H.; Phillips, M.; Pastores, G.M.; Rosenthal, D.I.; et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010, 116, 893–899.
- [172] Lukina, E.; Watman, N.; Dragosky, M.; Pastores, G.M.; Arreguin, E.A.; Rosenbaum, H.; Zimran, A.; Angell, J.; Ross, L.; Puga, A.C.; 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, 274–276.

- [173] Cox, T.M.; Drelichman, G.; Cravo, R.; Balwani, M.; Burrow, T.A.; Martins, A.M.; Lukina, E.; Rosenbloom, B.; Ross, L.; Angell, J.; 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, 2355–2362.
- [174] Mistry, P.K.; Lukina, E.; Ben Turkia, H.; Amato, D.; Baris, H.; Dasouki, M.; Ghosn, M.; Mehta, A.; Packman, S.; Pastores, G.; et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: The ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313, 695–706.
- [175] Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebnier M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010;116:893–9.
- [176] 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;43:1353–60.
- [177] Belmatoug, N.; Di Rocco, M.; Fraga, C.; Giraldo, P.; Hughes, D.; Lukina, E.; Maison-Blanche, P.; Merkel, M.; Niederau, C.; Plckinger, U.; 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.

- [178] Ringdén O, Groth CG, Erikson A, Granqvist S, Månsson JE, Sparrelid E. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation* 1995;59:864–70.
- [179] Dunbar CE, Kohn DB, Schiffmann R, Barton NW, Nolte 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;9:2629–40.
- [180] Dahl M, Doyle A, Olsson K, Månsson JE, Marques AR, Mirzaian M, et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Mol Ther* 2015;2:835–44.
- [181] Sanchez-Martinez, A.; Beavan, M.; Gegg, M.E.; Chau, K.Y.; Whitworth, A.J.; Schapira, A.H. Parkinson disease-linked GBA mutation effects reversed by molecular chaperones in human cell and fly models. *Sci. Rep.* 2016, 6, 31380.
- [182] Parenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. *EMBO Mol Med* 2009;1:268–79.
- [183] 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;284:23502–16.

- [184] 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(Pt5):1481–95.
- [185] 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;99:392–8.
- [186] 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;31:319–36.
- [187] Baris, H.N.; Weisz Hubshman, M.; Bar-Sever, Z.; Kornreich, L.; Shkalim Zemer, V.; Cohen, I.J. Re-evaluation of bone pain in patients with type 1 Gaucher disease suggests that bone crises occur in small bones as well as long bones. *Blood Cells Mol. Dis.* 2015, 60, 65–72.
- [188] 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;324:1464–70.

- [189] Vigan M, Stirnemann J, Caillaud C, Froissart R, Boutten A, Fantin B, et al. Modeling changes in biomarkers in Gaucher disease patients receiving enzyme replacement therapy using a pathophysiological model. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:95.
- [190] 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. *J Inher Metab Dis* 2013;36:543–53.
- [191] Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005;105:4569–72.
- [192] 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;84:208–14.
- [193] De Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:53–8.
- [194] Abdelwahab, M.; Blankenship, D.; Schiffmann, R. Long-term follow-up and sudden unexpected death in Gaucher disease type 3 in Egypt. *Neurol. Genet.* 2016, 2, e55.

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 الرحمان 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 جاع علاصحة 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 اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

الأعراض الدموية لمرض غوشيه

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : فدوى مومن

المزادة في 09 غشت 1992

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غوشيه – الخلايا المتخمة – نقص الكريات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية