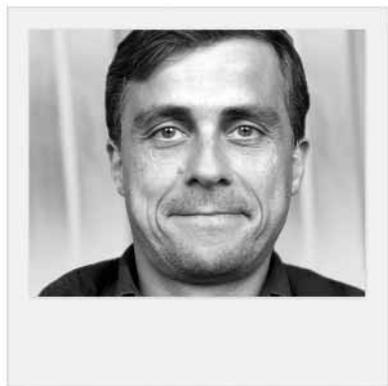


Les manifestations osseuses de la maladie de Gaucher

RÉSUMÉ : La maladie de Gaucher (MG) est la plus fréquente des maladies de surcharge lysosomale. La forme adulte (MG de type 1) associe une hépatosplénomégalie, une pancytopénie liée à l'hypersplénisme et une atteinte osseuse complexe et douloureuse, liée à l'infiltration médullaire par des macrophages surchargés en glucocérebroside. Elle se traduit par des infarctus osseux, des ostéonécroses épiphysaires et une ostéoporose avec risque fracturaire. L'atteinte osseuse est plus lentement sensible aux traitements spécifiques de la MG, mais ceux-ci permettent de réduire, voire de supprimer, les événements osseux douloureux.



→ C. LAVIGNE^{1,2},
A. BERGELIN-BESANÇON³,
F. MAILLOT^{2,4}

1 Médecine Interne, CHU ANGERS.

2 Centre de Compétences des Maladies Héritaires du Métabolisme de l'Enfant et de l'Adulte du Grand Ouest.

3 Médecine Interne, CH LE MANS.

4 Médecine Interne et Nutrition, CHU TOURS.

La maladie de Gaucher (MG) a été décrite pour la première fois par Philippe Charles Ernest Gaucher dans sa thèse de médecine présentée en 1882. C'est une maladie de surcharge due à un déficit enzymatique lysosomal en glucocérebrosidase [1]. Elle est caractérisée par des dépôts de glucocérebroside dans les cellules du système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle osseuse) et les ganglions. L'incidence de la maladie de Gaucher dans la population générale est d'environ 1/100 000, mais est beaucoup plus élevée chez les Juifs ashkénazes (de l'ordre de 1/1 000), population où elle a été abondamment étudiée. C'est la plus fréquente des maladies de surcharge lysosomale.

La MG a été classifiée en 3 phénotypes (**tableau I**): le type 1, forme chronique

non neurologique, concerne 95 % des patients et associe une hépatosplénomégalie parfois majeure apparaissant dès l'enfance, une atteinte osseuse (douleurs, infarctus osseux, ostéonécrose...) et des cytopénies (thrombopénie, anémie et parfois neutropénie). Le type 2, forme aiguë neurologique, concerne l'enfant et associe une atteinte du tronc cérébral dès la première année de vie, rapidement évolutive, et une organomégalie. Le type 3, subaigu neurologique, est caractérisé par une encéphalopathie progressive (ataxie, apraxie oculomotrice, épilepsie) associée aux manifestations du type 1 et touche l'enfant ou l'adolescent.

La transmission de la maladie se fait sur le mode autosomique récessif. Le diagnostic formel est établi par le dosage de

	Manifestations	Espérance de vie	Symptômes
Type 1, chronique	Osseuses, hématopoïétiques	Normale	Asthénie, douleurs osseuses
Type 2, aigu	Neurologiques, osseuses et hématopoïétiques	2 ans	Déclin neurologique
Type 3, intermédiaire	Neurologiques, osseuses et hématopoïétiques	40-50 ans	Asthénie, douleurs osseuses, signes neurologiques modérés

TABLEAU I : Phénotypes de la maladie de Gaucher.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

la glucocérébrosidase dans les leucocytes circulants, mais la maladie est fréquemment suspectée sur le myélogramme devant la présence de cellules de Gaucher (macrophages chargés de glucocérébroside), dans le bilan étiologique d'une cytopénie. La recherche de la mutation du gène GBA est possible.

Deux traitements spécifiques de la MG sont actuellement disponibles :

- un traitement enzymatique de substitution (imiglucérase), en perfusions bimensuelles, qui reste le traitement de référence et est indiqué dans les types 1 et 3,
- un traitement par réduction de substrat (miglustat), qui constitue une alternative de seconde intention en cas de contre-indication à l'imiglucérase, mais qui a l'avantage d'être administré par voie orale.

Le traitement doit être précoce, dès l'installation d'une atteinte significative, et sans attendre l'apparition de complications irréversibles. Le suivi de l'efficacité se fait sur des paramètres biologiques spécifiques (chitotriosidase) ou non (ferritine, enzyme de conversion) et sur la régression des anomalies cliniques, biologiques et radiologiques de la maladie. Ce traitement doit être théoriquement poursuivi à vie.

Les manifestations osseuses

1. Physiopathologie

La physiopathologie de l'atteinte osseuse de la MG n'est encore que partiellement connue [2, 3]. La présence de macrophages surchargés au sein de la moelle est à l'origine d'une augmentation de la pression intramédullaire. Cette hyperpression va provoquer d'une part l'amincissement des corticales (**fig. 1**) et va stimuler d'autre part la résorption ostéoclastique, avec pour conséquence un découplage du remodelage osseux.



FIG. 1 : Amincissement cortical par hyperpression intramédullaire secondaire à l'infiltration par les cellules de Gaucher (remerciements au Laboratoire Genzyme).

C'est ce qui explique le classique "fémur en flacon d'Erlenmeyer" (**fig. 2**), non spécifique de la MG car retrouvé également dans de nombreuses dystrophies osseuses. Par ailleurs, la compression des vaisseaux intramédullaires par les cellules de Gaucher va être à l'origine de phénomènes ischémiques aboutissant à des lésions de nécrose médullaire ou osseuse (ostéonécrose épiphysaire ou infarctus diaphysaires). La néoangiogenèse impliquée dans la cicatrization de ces infarctus osseux pourrait quant à elle favoriser la survenue d'ostéomyélites.

La perturbation du remodelage osseux est également à l'origine d'une ostéopénie dont le risque fracturaire est majoré par les lésions locales éventuellement surajoutées : infarctus osseux, pseudotumeurs. Cette ostéopénie semble pouvoir être influencée par la présence de polymorphismes génétiques impliqués dans l'ostéoporose idiopathique [4].



FIG. 2 : Déformation de la partie inférieure des fémurs "en flacon d'Erlenmeyer" (remerciements au Laboratoire Genzyme).

2. Aspects cliniques

L'atteinte osseuse concerne uniquement la MG de types 1 et 3 et semble favorisée par la splénectomie. Elle a pu être dépistée radiologiquement chez 100 % de patients adultes avec la MG de type 1. La connaissance de cette atteinte est indispensable car il peut s'agir de la première manifestation de la maladie chez l'adulte, et son diagnostic permettra de mettre en place un traitement spécifique susceptible de prévenir son aggravation. L'atteinte osseuse est probablement la complication la plus invalidante de la MG, car elle est le plus souvent très symptomatique. 63 % des patients du registre international de la MG se plaignaient de douleurs osseuses [5].

Les douleurs peuvent être aiguës et brutales, appelées alors crises osseuses, elles correspondent alors le plus souvent à un infarctus osseux, parfois à une fracture. Elles peuvent au contraire être plus modérées et chro-

niques, en rapport avec une déformation rachidienne ou une destruction articulaire secondaire à une ostéonécrose épiphysaire.

● **Les infarctus osseux**

Ils concernent préférentiellement les os longs et les vertèbres, mais tout le squelette peut être concerné (coccyx, mandibule, calcanéum...). En cas de localisation épiphysaire, ils peuvent se compliquer d'arthrose par effondrement de l'os sous-chondral : les ostéonécroses des têtes fémorales, humérales ou des plateaux tibiaux sont ainsi particulièrement fréquentes dans la MG, à l'origine de destructions articulaires plus ou moins rapides. Les facteurs de risque d'ostéonécrose dans la MG sont un antécédent de splénectomie et le sexe masculin [6]. Outre les douleurs, le plus souvent brutales et intenses, l'infarctus osseux peut s'associer à une fièvre et un syndrome inflammatoire, qui pourraient être pris pour une cause infectieuse.

Les radiographies standard montrent tardivement des lésions caractéristiques de nécrose osseuse. La scintigraphie osseuse a l'avantage d'être plus précocement anormale en montrant une hyperfixation du traceur au niveau de la zone infarctée. L'IRM doit cependant être préférée car elle n'est pas irradiante (en tenir compte est nécessaire chez des patients subissant de nombreux examens d'imagerie) et peut donc être répétée, elle permet le diagnostic précoce de ces nécroses sous la forme d'un hypersignal T2 non visible sur les examens antérieurs (**fig. 3**). Avec le temps peut apparaître en pondération T1 un liseré serpiginéux en carte de géographie délimitant la zone infarctée (**fig. 4**).

● **Les infections ostéo-articulaires**

Elles semblent se localiser préférentiellement au sein du tissu hypervasculaire de cicatrisation des infarctus osseux. Leur diagnostic est difficile, du

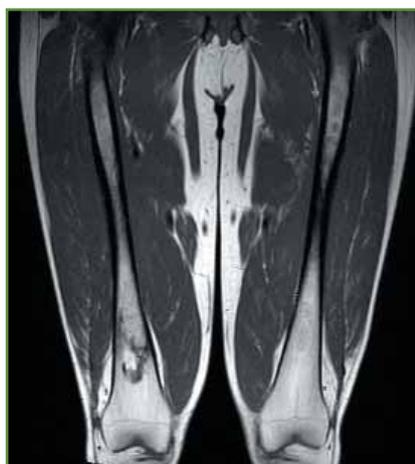


FIG. 3 : Coupe coronale des fémurs en pondération T2: anomalies de signal de l'extrémité inférieure du fémur droit évocatrices d'infarctus osseux.



FIG. 4 : Coupe coronale du bassin en pondération T1: liseré serpiginéux en carte de géographie délimitant un infarctus ancien du col fémoral droit.

fait d'une symptomatologie très voisine de celle d'une ostéonécrose banale. Leur fréquence a probablement été surévaluée par le passé. Une confirmation microbiologique est donc indispensable avant tout traitement antibiotique, d'autant que des bactéries anaérobies ont pu être impliquées dans leur genèse.

● **Les fractures**

Les patients ayant une MG présentent une densité osseuse inférieure aux patients témoins [7], et cette ostéopénie est corrélée à la sévérité de la MG, à l'importance des lésions osseuses, mais également à certains génotypes (N370S/84GG). Les marqueurs de *turn over* osseux semblent peu utiles, les

études divergeant sur leur évolution dans la MG et sur leur corrélation avec les paramètres histologiques de remodelage osseux. La fréquence des fractures est mal évaluée dans la MG, mais est majorée par la présence de lésions osseuses focales (infarctus, pseudotumeurs) et par l'amincissement cortical diaphysaire. Les fractures vertébrales peuvent être à l'origine de déformations rachidiennes et de compressions médullaires.

3. Evaluation radiologique

Lors du diagnostic de la MG, le PNDS [8] recommande une évaluation soignée de l'état osseux. Ce bilan permettra de détecter d'éventuelles séquelles d'infarctus antérieurs, susceptibles d'être traitées en cas d'arthrose secondaire, mais également de disposer d'un bilan iconographique de référence qui sera utile en cas de complication ultérieure. L'importance de l'atteinte osseuse donne enfin une bonne vision de la sévérité de la MG chez un patient donné.

Il est ainsi recommandé de réaliser au diagnostic des clichés standard du bassin, du rachis, des fémurs, tibias et humérus, une scintigraphie osseuse au technétium 99m visant à dépister toutes les lésions osseuses liées à la maladie (elle ne doit cependant pas être renouvelée systématiquement du fait de son caractère irradiant), une IRM du rachis, des fémurs, du bassin et des tibias (et de toute autre zone d'hyperfixation scintigraphique), qui permettra de quantifier le degré d'infiltration osseuse par les cellules de Gaucher (hyposignal en T1 et T2 sans rehaussement après gadolinium), d'apprécier l'extension des lésions, leur caractère récent (oedème) ou ancien.

Le scanner osseux n'a pas d'indication en 1^{re} intention du fait de l'irradiation générée et de sa moindre valeur diagnostique. L'ostéodensitométrie permettra d'estimer le risque fracturaire.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

4. Traitement de l'atteinte osseuse

La MG a été la première maladie lysosomale à bénéficier d'un traitement substitutif enzymatique (dès 1991). L'efficacité en a été spectaculaire sur la plupart des atteintes viscérales de la maladie [9], mais son effet sur l'atteinte osseuse a été plus difficile à objectiver, peut-être parce que la régression de l'infiltration médullaire n'est pas forcément synonyme de normalisation immédiate du remodelage osseux, mais également parce que le traitement ne semble pas influencer l'évolution des lésions osseuses déjà constituées.

Cependant, dans une étude prospective ouverte récente [10], le traitement par

imiglucérase à la dose de 60 U/kg tous les 14 jours a permis, chez 33 patients naïfs de traitement et sur une durée de 2 ans, de réduire la fréquence et l'intensité des douleurs osseuses et d'améliorer la densité osseuse au niveau lombaire et fémoral, sans que l'on puisse affirmer un effet préventif sur le risque de fracture. De nouveaux événements osseux peuvent cependant survenir sous traitement, ce qui doit faire discuter une augmentation des doses d'imiglucérase. De la même façon, le miglustat prescrit en relais de l'imiglucérase a montré dans une étude reprenant 3 essais prospectifs un effet bénéfique sur l'atteinte osseuse de la MG [11], tant en ce qui concerne les douleurs osseuses que la densité osseuse.

Les bisphosphonates ont rapidement été essayés dans la MG. Ainsi, l'alendronate a pu, dans une étude prospective randomisée contre placebo, en association à l'enzymothérapie substitutive, améliorer la densité osseuse des patients ayant une ostéoporose liée à la MG, sans faire disparaître les lésions focales préexistantes [12]. Cependant, on ne sait pas si ce traitement diminue le risque fracturaire. Le PNDS recommande de prescrire un bisphosphonate chez les adultes en cas de tassement vertébral et d'ostéoporose, en association au traitement spécifique. Le traitement chirurgical des complications est parfois nécessaire : ostéosynthèse d'une fracture, prothèse articulaire après ostéonécrose. La prise en charge en kinésithérapie est un complément systématique.

Conclusion

Le diagnostic précoce de la MG et de son atteinte osseuse est fondamental pour offrir un traitement efficace aux patients. Au prix d'un traitement certes contraignant mais généralement très bien accepté par les patients, il est possible d'améliorer leur qualité de vie et de prévenir le handicap lié à l'aggrava-

tion inexorable des lésions osseuses. Une bonne connaissance de cette maladie certes rare, mais grave et surtout curable, est donc indispensable.

Bibliographie

1. STIRNEMANN J, CAUBEL I, KETTANEH A *et al*. Aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la maladie de Gaucher. *Presse Med*, 2003; 32: 503-11.
2. HACHULLA E, JAVIER RM. Manifestations ostéo-articulaires de la maladie de Gaucher de l'adulte: physiopathologie et traitement. *Rev Med Interne*, 2007; 28 Suppl. 2: S180-2.
3. GUGGENBUHL P, GROSBOIS B, CHALES G. La maladie de Gaucher. *Rev Rhum*, 2008; 75: 198-206.
4. ARNHEIM E, CHICCO G, PHILLIPS M *et al*. Molecular aspects of osteopathy in type 1 Gaucher disease: correlation between genetics and bone density. *Rheumatol Int*, 2008; 28: 873-7.
5. CHARROW J, ANDERSSON HC *et al*. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 2835-43.
6. RODRIGUE SW, ROSENTHAL DI, BARTON NW *et al*. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clin Orthop Relat Res*, 1999; 362: 201-7.
7. PASTORES GM, WALLENSTEIN S, DESNICK RJ *et al*. Bone density in Type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*, 1996; 11: 1801-7.
8. Maladie de Gaucher, protocole national de diagnostic et de soins. HAS, 2007.
9. WEINREB NJ, CHARROW J, ANDERSSON HC *et al*. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the gaucher registry. *Am J Med*, 2002; 113: 112-9.
10. SIMS KB, PASTORES GM, WEINREB NJ *et al*. Improvement of bone disease by imiglucérase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet*, 2008; 73: 430-40.
11. PASTORES GM, ELSTEIN D, HREBICEK M *et al*. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther*, 2007; 29: 1645-54.
12. RICHARD JW, BAILEY L, GRABOWSKI GA *et al*. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*, 2004; 104: 1253-57.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

POINTS FORTS

L'atteinte osseuse peut être révélatrice de la maladie de Gaucher.

Elle se caractérise principalement par des infarctus osseux, des ostéonécroses épiphysaires et une ostéoporose.

Les douleurs osseuses sont particulièrement fréquentes et intenses et diminuent significativement la qualité de vie des patients.

Un bilan osseux exhaustif doit être réalisé dès le diagnostic de la maladie.

L'IRM est l'examen non invasif idéal pour le diagnostic et le suivi de l'atteinte osseuse.

Les traitements spécifiques de la maladie sont efficaces sur les douleurs, préviennent les nouvelles complications osseuses et améliorent la densité osseuse.