

131. Maladie de Gaucher de types 1, 2 et 3

Synonymes pour le type 1 :

GD 1

Maladie de Gaucher juvénile non cérébrale

Déficit en glucocérébrosidaseN

Déficit en glucocérébrosidase

Déficit en β -glucosidase acide

Déficit en ABG

Nom le plus commun :

Maladie de Gaucher (type 1)

Synonymes pour le type 2 :

GD 2

Maladie de Gaucher cérébrale infantile

Maladie de Gaucher, type neuropathique aiguë

Nom le plus commun :

Maladie de Gaucher (type 2)

Synonymes pour type 3

GD 3

Maladie de Gaucher, juvénile et adulte, cérébrale

Maladie de Gaucher, type chronique neuropathique

Maladie de Gaucher, type neuronopathie subaiguë

Maladie de Gaucher norrbotttienne

Nom le plus commun :

Maladie de Gaucher (type 2)

Introduction

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Contexte

La maladie de Gaucher doit son nom au médecin français Philippe Gaucher qui, en 1882, a consacré sa thèse à cette maladie. Dans un premier temps, on a surtout décrit des patients atteints de la version légère de la maladie, le type 1. De nombreuses années plus tard, les médecins ont découvert des similitudes entre les symptômes relativement bénins du Gaucher de type 1 et le syndrome mortel chez les nourrissons. L'élucidation du défaut enzymatique en 1965 a permis d'établir qu'il s'agissait bien d'une forme différente de la même maladie : le Gaucher de type 2. Le nom de "Gaucher de type 3" est désormais utilisé pour désigner une forme intermédiaire entre le type 1 et le type 2. Une troisième variante a

été découverte dans une population isolée du nord de la Suède. La maladie de Gaucher est une maladie à empilement lysosomal.

Maladies à empilement lysosomal

Les lysosomes font partie des cellules de l'être humain. Ils sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les vieux éléments cellulaires cassés sont décomposés, ou les envahisseurs extérieurs sont réduits. Dans les lysosomes, les grosses molécules sont découpées en petits morceaux, qui sont ensuite réutilisés ailleurs dans ou hors de la cellule. Dans un lysosome, il y a environ 100 enzymes actives, chacune d'entre elles effectuant une étape spécifique de la décomposition d'une substance. Si une enzyme manque ou ne fonctionne pas correctement, une étape de la transformation ne peut pas être réalisée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'empilement lysosomales : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome. Cela a des conséquences pour la cellule et finalement pour les organes et le corps.

Sphingolipidoses

Le groupe des maladies de stockage lysosomales peut encore être subdivisé en fonction du type de substance indésirable qui s'accumule dans les lysosomes. Dans les sphingolipidoses, il s'agit d'un certain type de graisse. Ceux-ci s'accumulent dans les lysosomes, rendant parfois les cellules extrêmement volumineuses.

Le défaut enzymatique dans la maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher est due à une diminution de l'activité de l'enzyme lysosomale glucocérébrosidase (également appelée β -D-glucosidase ou glucosylcéramidase). Les différents types de la maladie sont causés par une anomalie de la même enzyme. Cependant, un écart plus important entraîne généralement des symptômes plus graves de la maladie, bien que dans la variante de type 1, seules des déclarations limitées puissent être faites à ce sujet.

Rareté

La maladie de Gaucher est rare, mais relativement fréquente dans un certain groupe de population : les Juifs ashkénazes. Il s'agit du type 1 de la maladie. La prévalence estimée de la maladie de Gaucher en Belgique est d'environ 1 sur 100 000, tous types confondus. Il est possible que des formes plus légères de la maladie ne soient jamais découvertes, de sorte que le nombre réel pourrait être un peu plus élevé.

La majorité des patients sont de type 1. Les types 2 et 3, plus graves, sont présents en Belgique (ensemble) dans environ 1 naissance vivante sur 400 000.

Symptômes

Le manque d'activité de l'enzyme glucocérébrosidase dans la maladie de Gaucher entraîne une accumulation de glucocérébroside, un sucre gras, dans les cellules de l'organisme qui sont normalement responsables de la dégradation de cette substance. Il s'agit de macrophages, également appelés cellules de Gaucher en raison de leur aspect typique. Ces macrophages sont principalement présents dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Par conséquent, les symptômes des patients atteints de la maladie de Gaucher sont aussi généralement liés à ces organes. La rate peut devenir très grosse, tout comme le foie, et l'accumulation dans la moelle osseuse finit par entraîner toutes sortes de problèmes osseux.

L'accumulation de glucocérébroside dans les organes peut provoquer toutes sortes de plaintes et de douleurs. Ces symptômes peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre.

Il existe trois types différents de maladie de Gaucher, mais cette classification est assez sommaire. Il existe de grandes différences entre le type 1 et le type 3 en ce qui concerne la gravité des symptômes et l'âge auquel la maladie se manifeste. On peut dire que les capacités mentales des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ne sont généralement pas affectées par la maladie, alors que celles des patients de type 2 et 3 le sont.

Type 1 - Forme chronique ou adulte

Une caractéristique du Gaucher de type 1 est que le cerveau n'est pas affecté par la maladie. Cependant, les symptômes physiques peuvent varier considérablement. Dans le meilleur des cas, les patients ne développent des symptômes qu'à un âge tardif, voire très tardif, ou bien ils restent totalement asymptomatiques et leur maladie est révélée par hasard lors de recherches familiales. L'âge moyen auquel ces patients légers sont diagnostiqués est d'environ 30 ans, mais certains ont largement dépassé 60 ans avant de développer des symptômes. D'autre part, il existe également des patients de type 1 gravement atteints. Ces patients souffrent d'une hypertrophie extrême du foie et de la rate dans l'enfance, ce qui leur donne un abdomen bombé. La grande rate entraîne souvent une augmentation des pertes de sang, ce qui provoque une anémie et des troubles de la coagulation. Ils présentent également souvent des anomalies squelettiques évidentes, qui peuvent entraîner un retard de croissance. Toutes sortes de variations de la maladie entre ces deux extrêmes sont également possibles.

Les symptômes les plus courants de la maladie de Gaucher sont les suivants :

- Tendance aux saignements, souvent causés par une dégradation excessive des plaquettes par la rate ;
- Anémie, due à une dégradation accrue des globules rouges dans la grande rate ;
- Hypertrophie de la rate, parfois si importante qu'elle remplit toute la cavité abdominale ;
- Foie hypertrophié avec une fonction hépatique généralement normale ;
- Les problèmes osseux, tels que les déformations, les douleurs, les os poreux et facilement cassables, et ce qu'on appelle les crises osseuses : une douleur intense dans un os avec des signes d'inflammation.

Les symptômes les moins courants sont :

- fibrose hépatique (tissu conjonctif du foie) avec perturbation de la fonction hépatique ;
- une pression élevée dans les vaisseaux pulmonaires (hypertension pulmonaire) ;
- un essoufflement dû à des anomalies dans les poumons.

Type 2 - Forme aiguë neuropathique ou infantile

Dans le cas du Gaucher de type 2, il existe des différences dans l'âge auquel les premiers symptômes apparaissent, mais l'évolution de la maladie est presque toujours la même. Ces enfants naissent généralement sans anomalie reconnaissable et se développent apparemment normalement au cours des premiers mois. Cependant, au bout de six mois, ils commencent à se détériorer.

Souvent, le premier signe de la maladie est que les enfants présentent des problèmes de mouvements oculaires. Ils commencent à loucher, ou ne sont plus capables de bouger les

yeux (pour suivre un objet en mouvement). Très vite, les enfants développent d'autres symptômes, tels que la raideur des membres, des crises et une forte tension musculaire dans le cou. Il est également caractéristique que les organes soient souvent gravement touchés par la maladie. Les enfants peuvent avoir un abdomen gonflé et bombé parce que leur foie et leur rate sont fortement hypertrophiés.

La plupart des enfants meurent avant l'âge de deux ans, souvent en raison d'une combinaison de problèmes neurologiques et pulmonaires.

Type 3 - Forme neuropathique subaiguë ou juvénile

La gravité et la nature des symptômes du Gaucher de type 3 se situent entre les deux autres types. Souvent, les organes sont touchés par la maladie, ce qui se traduit par une forte augmentation du volume du foie et de la rate et un abdomen bombé. Le cerveau et les nerfs sont également touchés, entraînant la même détérioration neurologique que dans le type 2, mais elle commence souvent plus tard et progresse plus lentement. Ici aussi, les anomalies du mouvement des yeux sont souvent le premier symptôme. En outre, les enfants présentent un retard de développement mental et parfois des convulsions. La maladie du squelette peut également être grave. Un symptôme spécifique est le développement d'une courbure de la colonne vertébrale (cyphose thoracique).

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent dès l'âge d'un an et parfois plus tard. Les enfants meurent souvent jeunes. La plupart meurent avant ou pendant la puberté de problèmes pulmonaires ou de symptômes neurologiques progressifs.

Diagnostic

Le diagnostic définitif peut être posé par un examen enzymatique, dans lequel on détermine l'activité fortement réduite de la glucocérébrosidase. Pour cet examen, on a généralement besoin de cellules sanguines ou de cellules de la peau. Parfois, cependant, il est nécessaire de prélever une biopsie de tissu (foie, moelle osseuse) sur le patient si le diagnostic reste inconnu. Les cellules de Gaucher mentionnées précédemment peuvent être trouvées dans ces biopsies. Cependant, il existe d'autres maladies dans lesquelles les patients présentent des cellules très similaires à ces cellules de Gaucher.

Le test enzymatique ne permet pas de déterminer le type de Gaucher dont est atteint le patient et donc de prédire l'évolution de la maladie. Les tests ADN peuvent, dans certains cas (mais pas tous !), prédire quel type de Gaucher le patient a ou aura. De plus, les tests enzymatiques ne sont pas très fiables pour montrer le statut de porteur. Cela ne peut être fait qu'avec des tests ADN.

Le dépistage prénatal de l'activité enzymatique est possible. Lorsque l'anomalie de l'ADN est connue (parce qu'un enfant atteint de la maladie de Gaucher est déjà né dans la famille), le test prénatal est encore plus fiable.

Traitement

La maladie de Gaucher ne se guérit pas. Cependant, depuis quelque temps, il est possible de traiter la maladie en donnant aux patients l'enzyme glucocérébrosidase sous forme purifiée comme médicament. Cette thérapie dite enzymatique (ERT) est le traitement de choix, surtout pour les patients de type 1.

L'enzymothérapie s'est avérée efficace pour traiter la maladie de Gaucher. L'enzyme est fabriquée dans des cellules en culture et purifiée à partir de celles-ci. En principe, une solution concentrée de cette enzyme spécifique est administrée régulièrement au patient par perfusion. Ce système est extrêmement coûteux : il coûte entre 100 000 et 300 000 euros par patient et par an. En Belgique, ce traitement est remboursé pour les patients de type 1 et de type 3. On dispose maintenant de plus de quinze ans d'expérience avec la première enzyme, l'imiglucérase (Cerezyme), et il apparaît que de nombreux troubles et symptômes peuvent disparaître complètement : la rate devient beaucoup plus petite, tout comme le foie, l'anémie et les troubles de la coagulation disparaissent et les anomalies osseuses peuvent également s'améliorer considérablement. Toutefois, en cas de dommages graves au squelette, une partie de celui-ci ne se rétablira pas. Il est donc important de commencer le traitement avant que les dommages au squelette ne soient trop importants. À l'AMC d'Amsterdam, de nombreuses recherches ont été menées sur les signes précoces d'anomalies du squelette et sur les tests sanguins permettant de déterminer la gravité de la maladie. L'AMC coordonne le traitement et le suivi de ces patients à l'échelle nationale. Le traitement par enzymothérapie est également efficace pour les symptômes non neurologiques des patients de type 3 et est également enregistré à cette fin en Belgique. Deux nouvelles enzymes ont été développées pour la maladie de Gaucher : la vélaglucérase (Vpriv) et la taliglucérase (Uplyso). Ces enzymes sont produites dans un autre type de système cellulaire. Le vélaglucérase est autorisé dans l'UE, le taliglucérase uniquement aux États-Unis.

Un autre traitement concerne l'inhibition du substrat, où la production de la graisse d'empilage est inhibée. Grâce à l'activité résiduelle de l'enzyme, la dégradation peut encore avoir lieu. Entre-temps, il a été prouvé que cela fonctionne pour la maladie de Gaucher. L'avantage est qu'il peut être administré sous forme de pilule, ce qui évite aux patients d'avoir recours à une perfusion. Pour les patients qui ne veulent pas de perfusion et qui présentent des symptômes légers à modérés de la maladie, ce traitement sous forme de pilule est admissible. Récemment, un nouveau médicament de cette catégorie est arrivé sur le marché : l'eliglustat. Il s'agit d'un autre type d'inhibiteur de substrat, pour lequel les études cliniques ont montré un bon effet. On n'en sait pas assez sur les effets secondaires, mais il semble être bien toléré. Les limitations les plus importantes sont que l'eliglustat est dégradé par le foie et ne doit donc pas être associé à divers autres médicaments. De plus, l'eliglustat ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique et n'est donc pas une option pour les patients de type 3, du moins pas pour les symptômes neurologiques de cette forme. Pour les patients atteints de Gaucher de type 2, seuls des traitements de soutien peuvent être administrés afin de rendre la vie des patients aussi agréable que possible.

POUR LE TYPE 1

La pratique quotidienne

État général et fatigue

De nombreux patients font état d'une fatigue régulière, mais ce n'est pas le cas de tous. Ce symptôme est souvent vécu comme très drastique par le patient lui-même. Les enfants gravement touchés à un jeune âge présentent souvent un retard de croissance et de développement physique. La puberté peut également être retardée. Les patients Gaucher gravement malades ont souvent un poids corporel réduit. Cela contribuera certainement à un retard de croissance chez les enfants.

Hypertrophie de la rate

Jusqu'à ce que l'enzymothérapie soit disponible, une rate hypertrophiée était souvent enlevée. Cela avait généralement un effet positif sur l'état général car cela créait plus d'espace dans la cavité abdominale. La production accrue de plaquettes a également eu un effet positif sur la tendance aux saignements. Cependant, la sensibilité aux infections a augmenté, de même que l'accumulation de cellules de Gaucher dans le foie et les os. Par conséquent, l'ablation de la rate est évitée autant que possible de nos jours.

Crise osseuse

Une crise osseuse ou une infection osseuse stérile s'accompagne de fortes douleurs et de fièvre et est difficile à traiter. La douleur la plus intense dure généralement quelques jours et disparaît souvent après un certain temps. Le repos et les analgésiques prescrits par le médecin sont importants. Le rétablissement de l'état général prend généralement beaucoup de temps. Les douleurs osseuses atypiques et les crises osseuses ont diminué depuis la possibilité du traitement.

Chirurgie orthopédique

Un grand nombre de patients présentent des anomalies osseuses et des symptômes associés. L'accumulation de glucocérebroside dans les os affaiblit le système osseux. La hanche est très sensible à cela. Si les dommages sont graves, il peut être nécessaire de remplacer l'articulation (de la hanche).

Les anomalies osseuses sont examinées par l'enregistrement de données objectives et subjectives : les patients sont interrogés sur des plaintes spécifiques, des informations sur la structure des os et de la moelle osseuse sont obtenues au moyen de radiographies, de mesures osseuses, d'IRM (imagerie par résonance magnétique), etc.

Physiothérapie

Les patients atteints de la maladie de Gaucher sont souvent confrontés à un choix difficile : trop d'exercice entraîne la fatigue et une surcharge rapide des os, trop peu d'exercice affaiblit le système musculosquelettique. Il faut donc trouver un bon équilibre ; la physiothérapie peut y contribuer. Le traitement approprié dépend fortement des problèmes spécifiques du patient. En concertation avec le patient et son médecin traitant, le thérapeute établit un programme de traitement. Souvent, le patient doit trouver avec le thérapeute ce qui va l'aider. Une bonne coopération entre toutes les parties concernées est très importante.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".