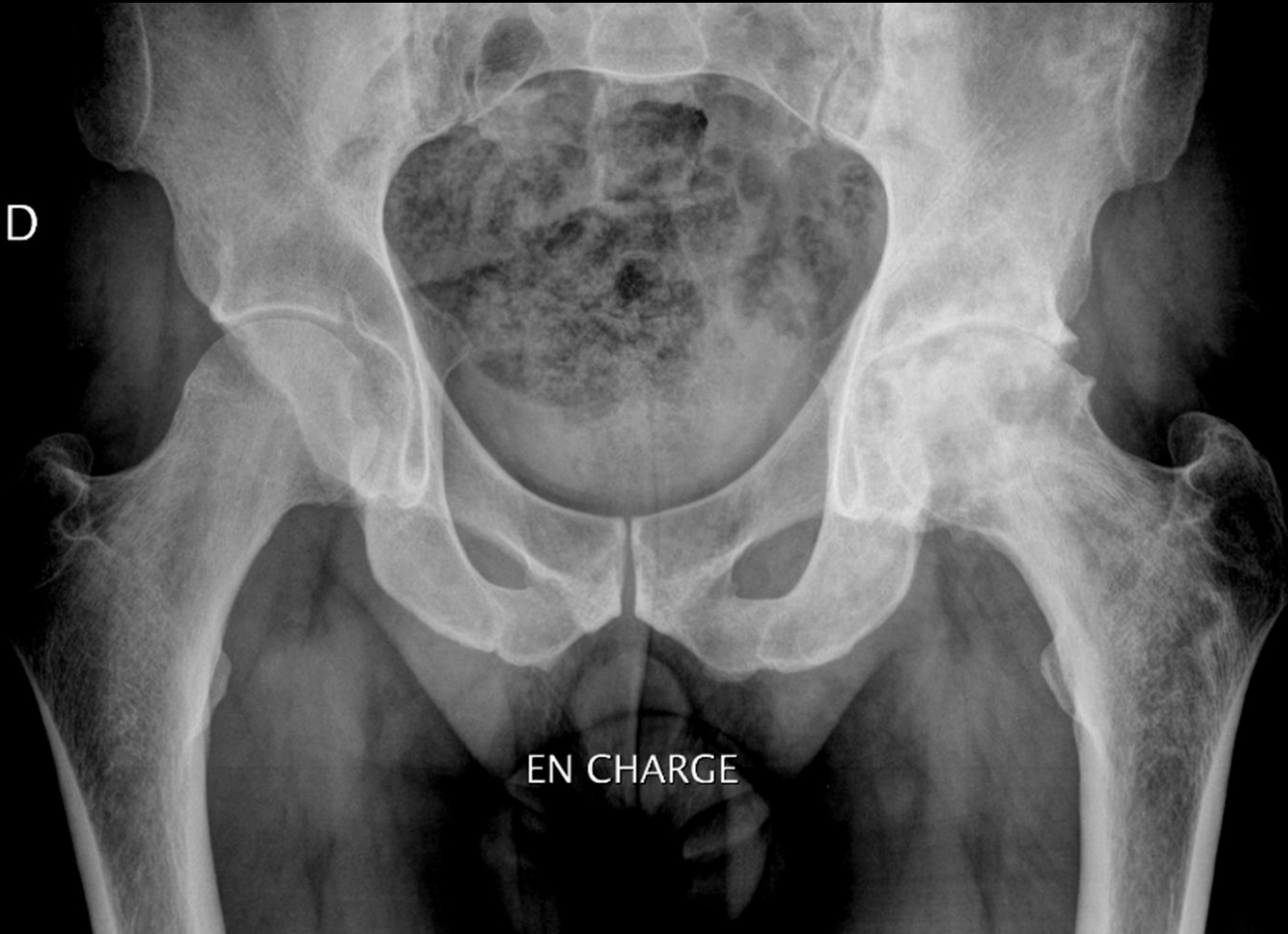


Homme 54 ans. Antécédents : ostéonécrose bilatérale des têtes fémorales
Anémie et thrombopénie modérées, corrigées

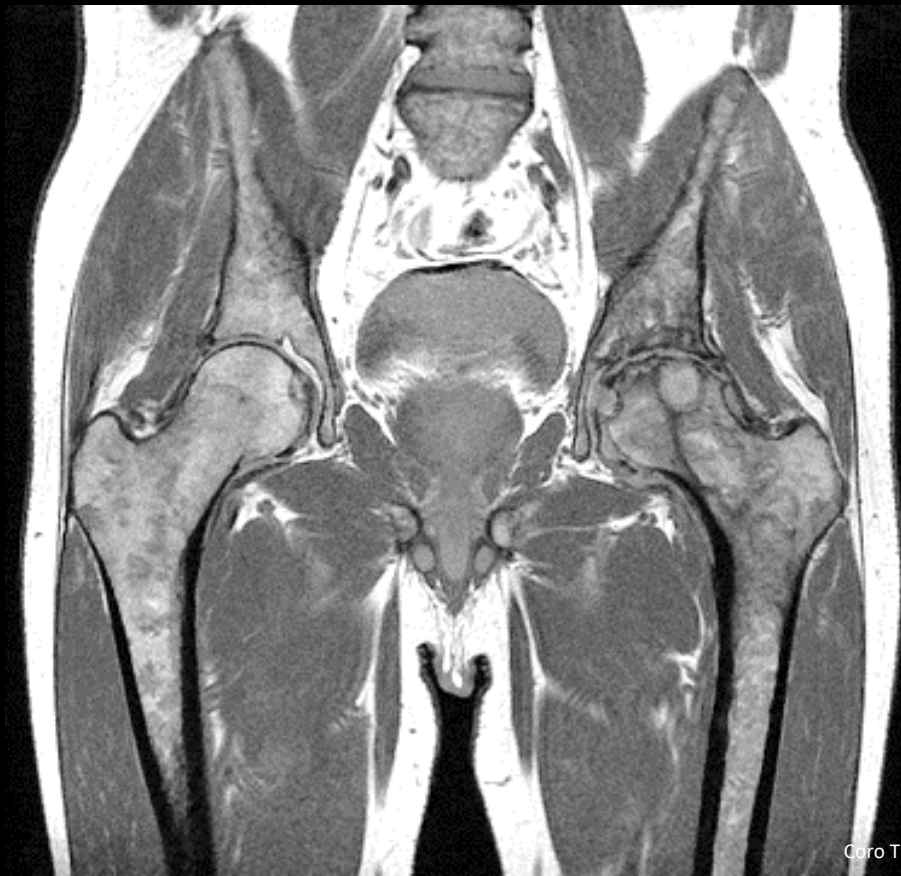


Effondrement de la partie supérieure de la tête fémorale G en zone portante

Edouard GERMAIN IHN



Ostéonécrose aseptique de la tête
 fémorale gauche
 Multiples foyers d'infarctus ostéo-
 médullaires
 Aspect hétérogène de la moelle osseuse.

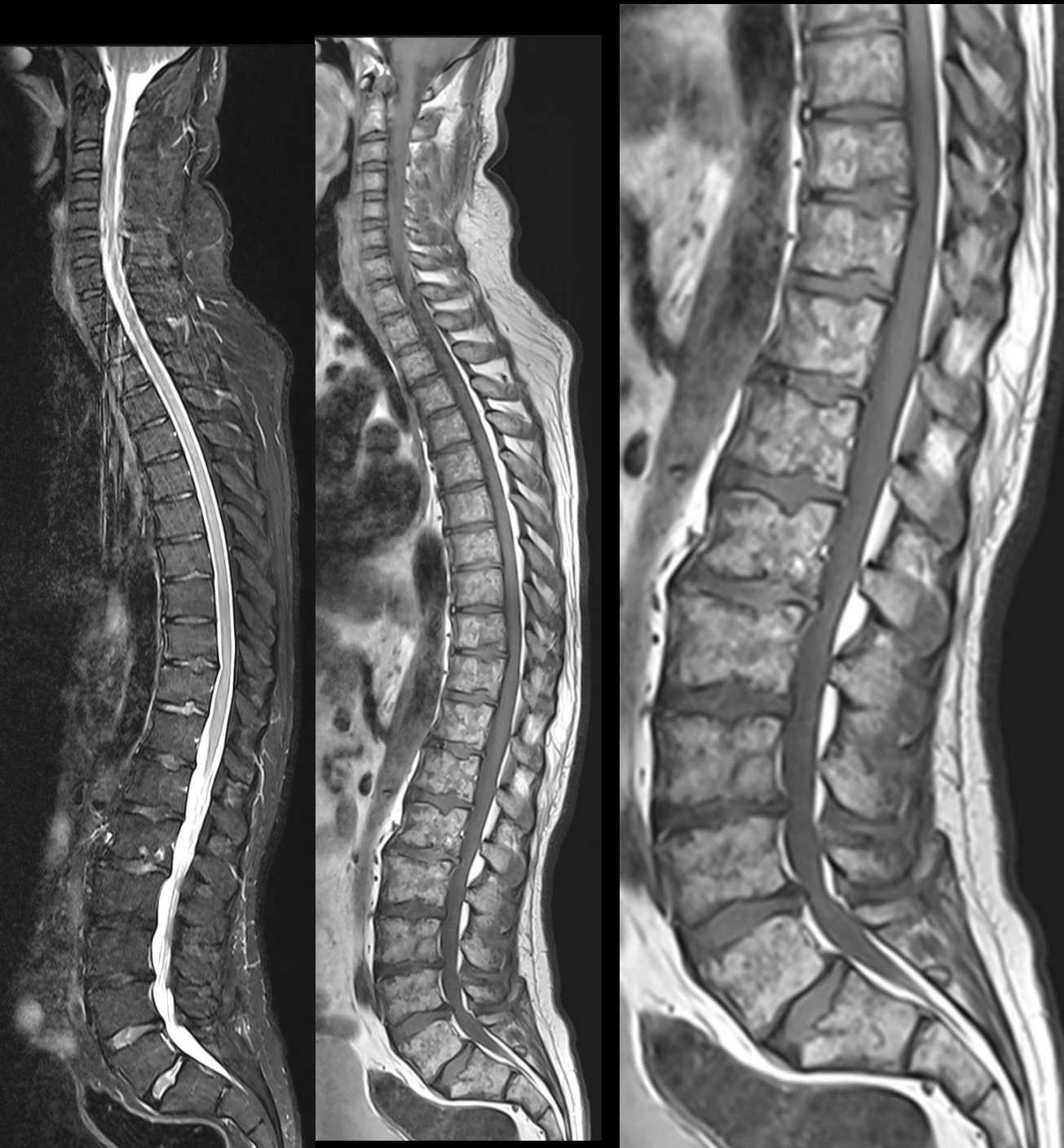


Evolution défavorable de l'**ostéonécrose aseptique** de la tête fémorale gauche

Progression des multiples **foyers d'infarctus osseux** du fémur gauche

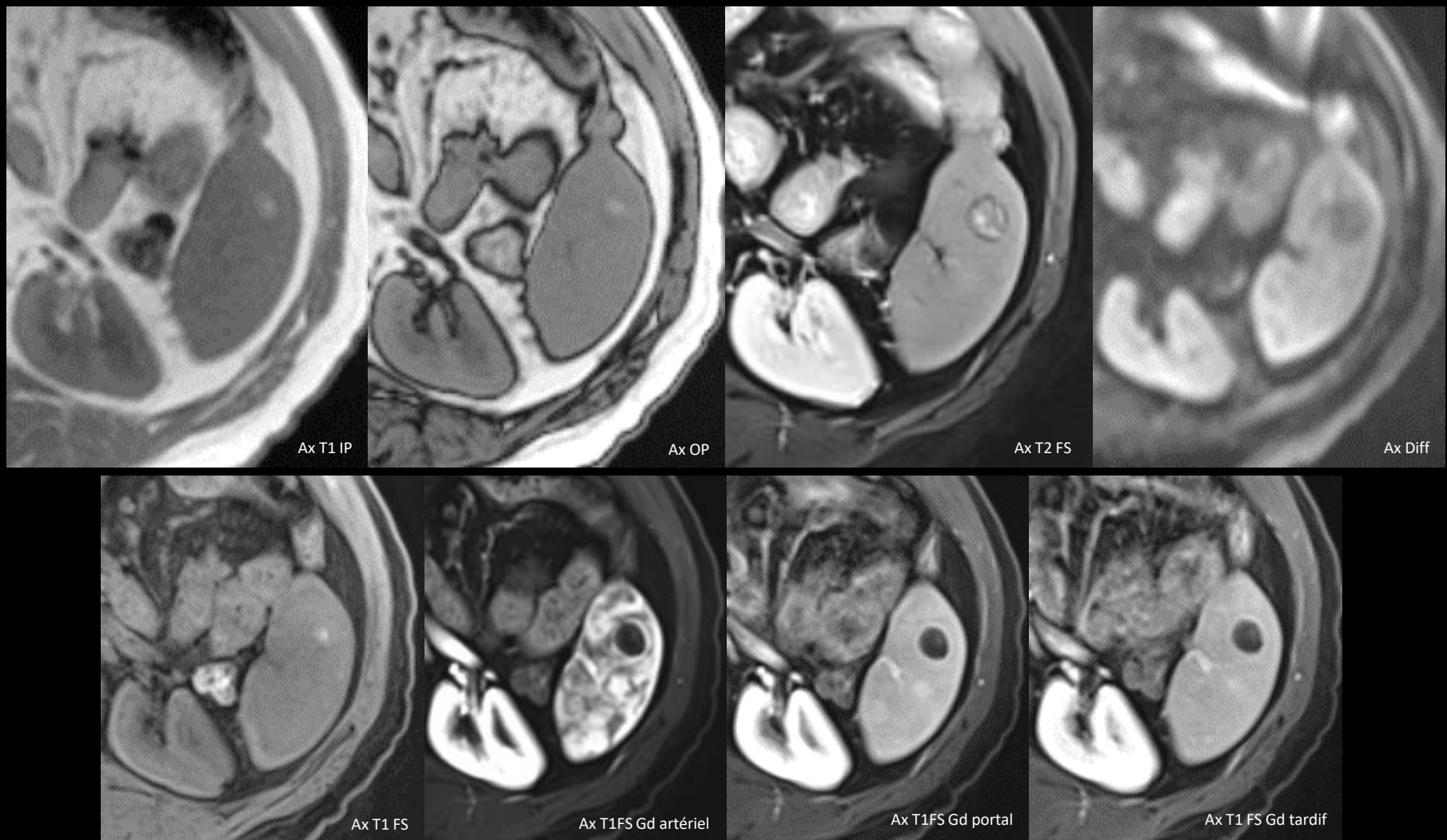
-Apparition de foyers d'infarctus osseux du toit du cotyle

-Aspect hétérogène de la moelle osseuse.

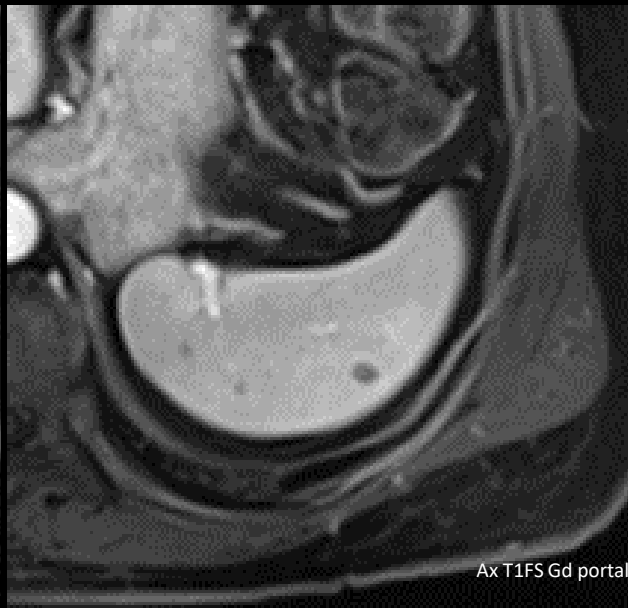


-Infiltration et aspect hétérogène de la moelle osseuse

-aspect de **vertèbres en H** (effondrement de la partie centrale des plateaux vertébraux attribué à un mécanisme ischémique durant la croissance , décrit dans la drépanocytose mais également rapporté dans la maladie de Gaucher



- Multiples **lésions nodulaires spléniques connues et stables depuis 2002**
- Discret hyperT1, IsoT2, non graisseuses, non rehaussées.
- Petites plages **d'infarctus splénique** sous capsulaires; flèches splénique à 21cm



→ Multiples **lésions nodulaires spléniques connues et stables depuis 2002**

→ Discret hyperT1, IsoT2, non graisseuses, non rehaussées.

→ Petites plages **d'infarctus splénique** sous capsulaires; flèches splénique à 21cm

Foie homogène

Au total : - Homme d'âge moyen

- Multiples lésions nodulaires spléniques non évolutives + discrète splénomégalie + foyers d'infarctus spléniques
- Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale G
- Multiples foyers d'infarctus osseux
- Infiltration médullaire avec vertèbres en H

→ Maladie de Gaucher

Déficit en Bêtaglucocérébrosidase

Introduction

- Maladie de Gaucher

=décrite par **Philippe Gaucher** en 1882

→ Faculté de Médecine de Paris

Déficit enzymatique en bêta-glucocerebrosidase

identifié par RO Brady en 1962-

- Affection génétique à transmission autosomique récessive
- La plus fréquente des maladies lysosomales
- Pathologie rare :
 - Incidence : 1/60000/an
 - Prévalence : 1/100000 dans la population générale: 1pour 500 à 1 pour 1000 chez les juifs ashkénases
 - Environ 500 patients en France en 2009
- Sex ratio : 1H/1F



PROFESSEUR GAUCHER
Prof. de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Faculté de Médecine de Paris

Physiopathologie

- Fin de vie des GR et des GB → dégradation des sphingolipides membranaires par des enzymes au sein des organes hématopoïétiques (rate, foie, moelle osseuse...)
- Glucocérébroside (=glucosylcéramide) = fragment des sphingolipides membranaires des globules rouges et blancs
→ normalement dégradés par la glucocérébrosidase
- Mutation du gène gba (chr1) codant la glucocérébrosidase /
exceptionnellement mutation du gène psap (chr10) codant la saposine c
(activatrice de la glucocérébrosidase)

- Si déficit enzymatique en glucocérébrosidase

→ défaut de dégradation du glucocérébroside

→ accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes des macrophages →

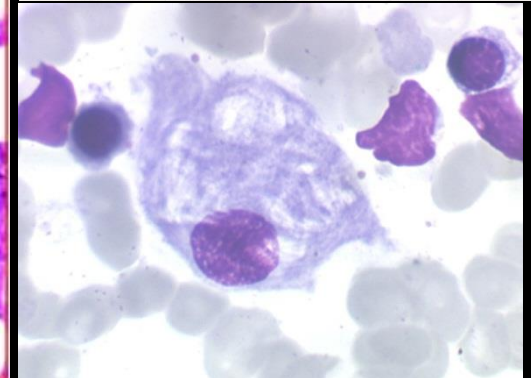
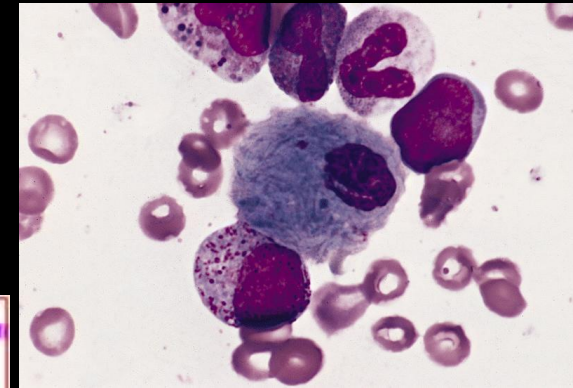
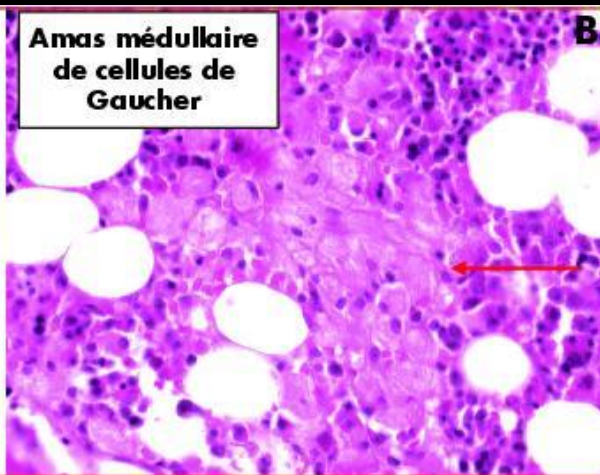
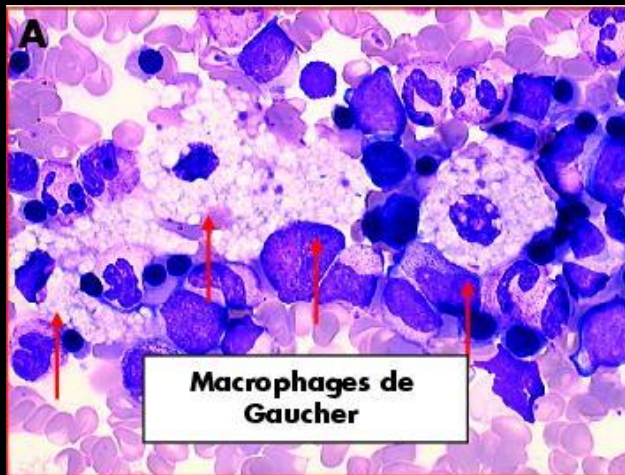
cellules de Gaucher

Accumulation et infiltration de cellules de Gaucher dans les organes riches en tissus lymphoïde (foie, rate, moelle osseuse, poumon...) → organomégalie, infiltration tissulaire...



Physiopathologie

- Cellule de Gaucher = Macrophage pathologique contenant des lysosomes gorgés de produits de dégradation des lipides membranaires

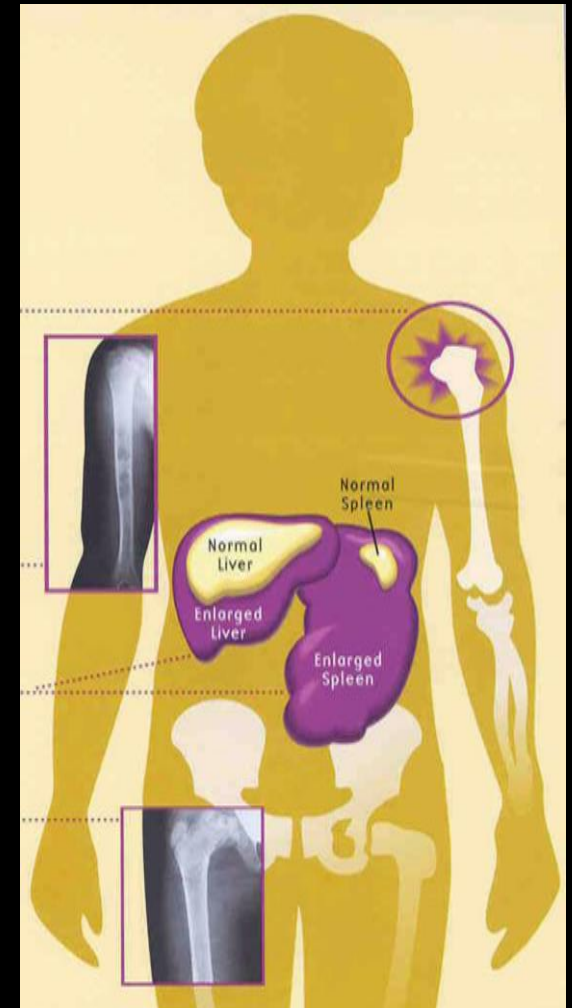


Type 3
(5%)
Enfants
et
adolescents

Type 2
(1%)

Type 1
(94%)

- Troubles neurologiques (syndrome pyramidal / extra, nerfs crâniens, épilepsie...); décès avant l'âge de 2 ans
- Hépatomégalie (95%)
- Splénomégalie (80%)
- Atteintes osseuses (90%)
- Atteinte pulmonaire rare (fibrose restrictive...)
- Anomalies biologiques : Pancytopénie (hypersplénisme / infiltration médullaire), hypergammaglobulinémie, augmentation de l'ECA et de la ferritine



Type 1 : enfant et adulte, évolution chronique, pas d'atteinte neurologique, âge de début et sévérité variables

Type 2 : enfant, atteinte neurologique et évolution aigüe (début 3 mois), décès avant 2 ans d'atteinte neurologique

Type 3 : enfant ou adolescents, débute comme le type 1 en maladie viscérale, puis détérioration neurologique subaiguë dans l'adolescence, décès 2ème ou 3ème décennie d'atteinte neurologique

Atteinte hépato-splénique

- Splénomégalie (80%)

- + multiples nodules spléniques fibreux
- + plages d'infarctus
- + collections sous-capsulaires



- Echographie :

- nodules hypoéchogènes

- distribution en « carte de géographie » : amas de cellules de gaucher

- images hyperéchogènes triangulaires : zones d'infarctus ou mixtes

Atteinte hépato-splénique

- - Irm :
 - Hyposignal t1 de la rate
 - Isosignal T2 de la rate, sauf pour les nodules de fibrose qui apparaissent hypo-intenses
- involution vers une hypertension portale par fibrose hépatique, aggravant l'atteinte splénique



- 2 causes à évoquer en priorité devant des **macronodules spléniques** : **maladie de Gaucher et sarcoïdose** ++++



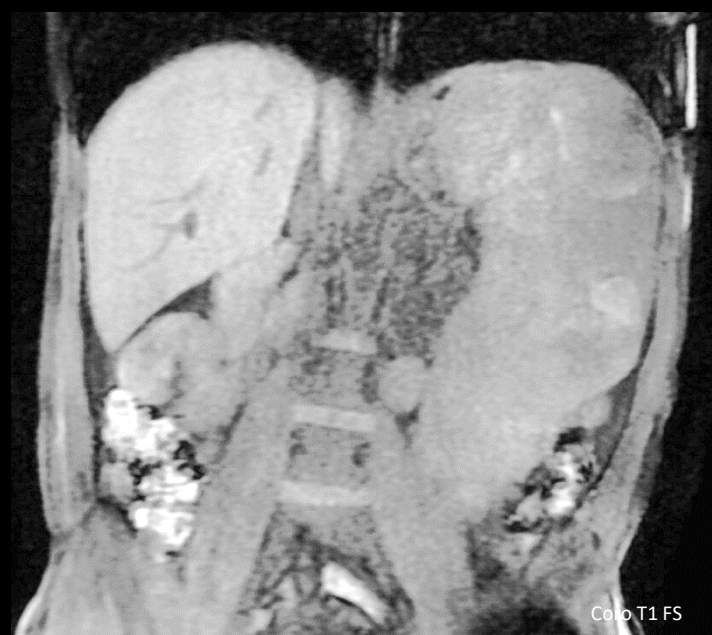
Coro T1 FS



Coro T1 FS



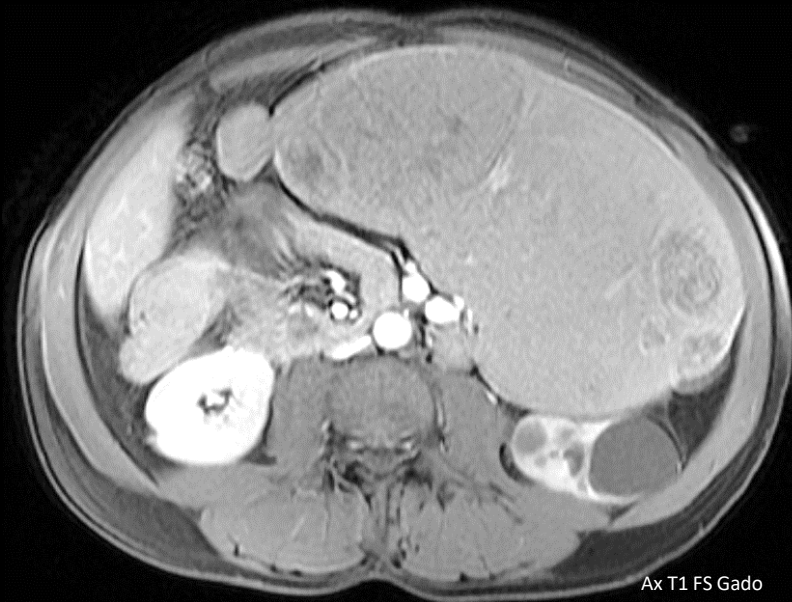
Coro T1 FS



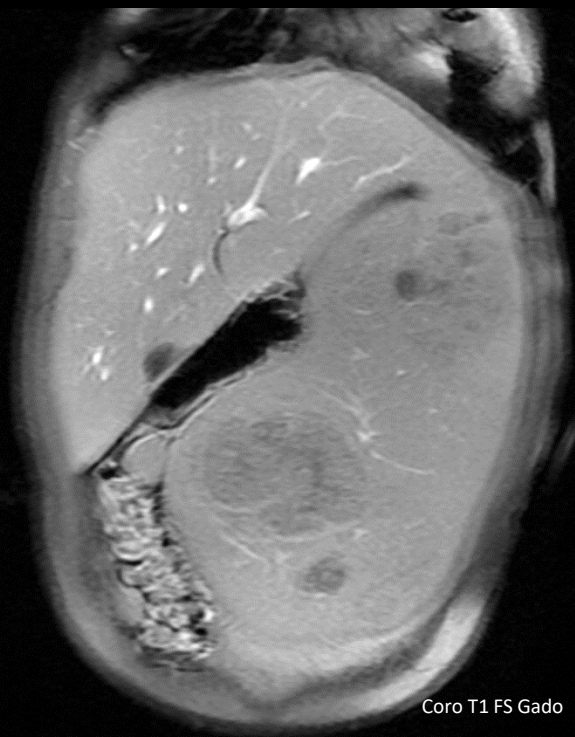
Coro T1 FS



Ax T1 FS Gado



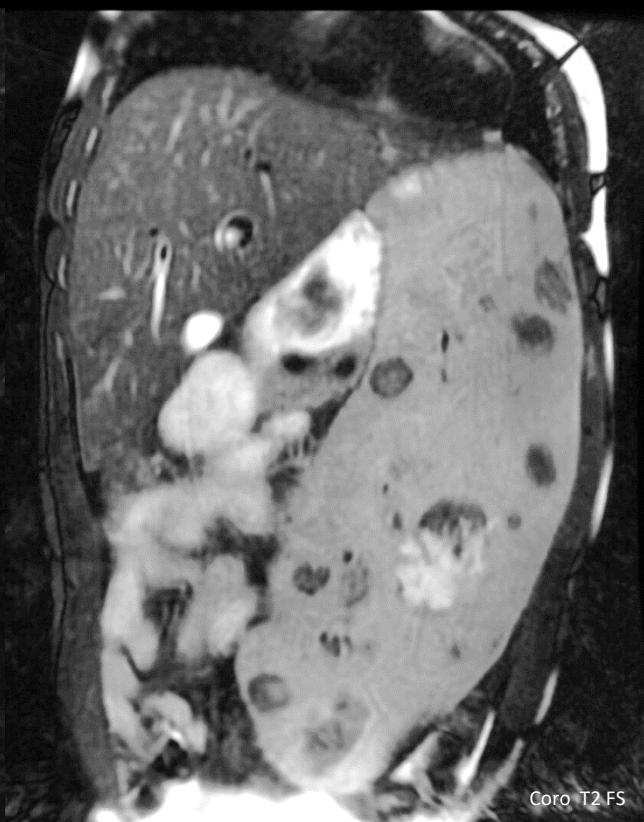
Ax T1 FS Gado



Coro T1 FS Gado



Coro T1 FS Gado



Atteinte osseuse

- Très fréquente
- Complication majeure des MG de type 1
- Age de début des **symptômes** très variable (≈ 20 ans / 2-80ans)
- Atteinte radiologique (94%)
 - Déformation osseuse en flacon d'Erlenmeyer (61%)
 - Infiltration médullaire (59%)
 - Ostéoporose (50%)
 - **Infarctus et/ou Ostéonécrose** (35%)
 - Lésions lytiques (18%)
 - Tassements (8%) **vertèbres en H**

Atteinte osseuse

- Physiopathologie :

- Accumulation médullaire de Cellules de Gaucher (→infiltration médullaire)
- Expansion volumique et compression extrinsèque de la vascularisation médullaire → Ischémie → Infarctus osseux
- Foyers de Cellules de Gaucher = macrophages pathologiques → sécrétion anormale d'IL-6 et cytokines pro-inflammatoires
 - Augmentation de l'activité ostéoclastique (→ostéoporose)
 - Inflammation et œdème local → Augmentation de la pression intra-osseuse → Troubles vasculaires → Ischémie → Infarctus osseux

- Déformation en flacon d'Erlenmeyer (61%)



Coro T2
FS



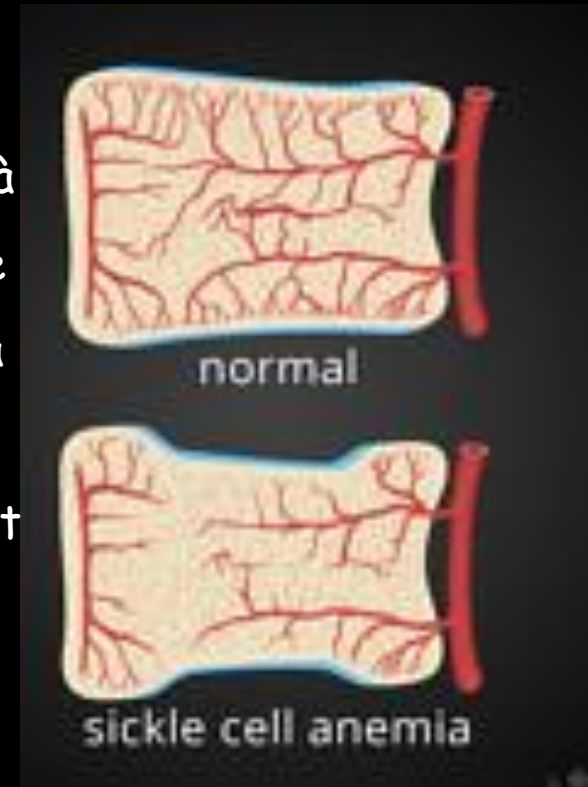
F Coro T1



Déformation typique diaphysaire fémorale + Infarctus osseux.

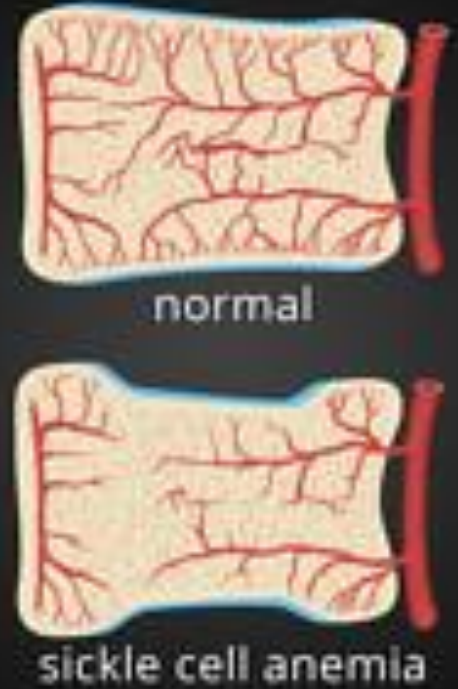
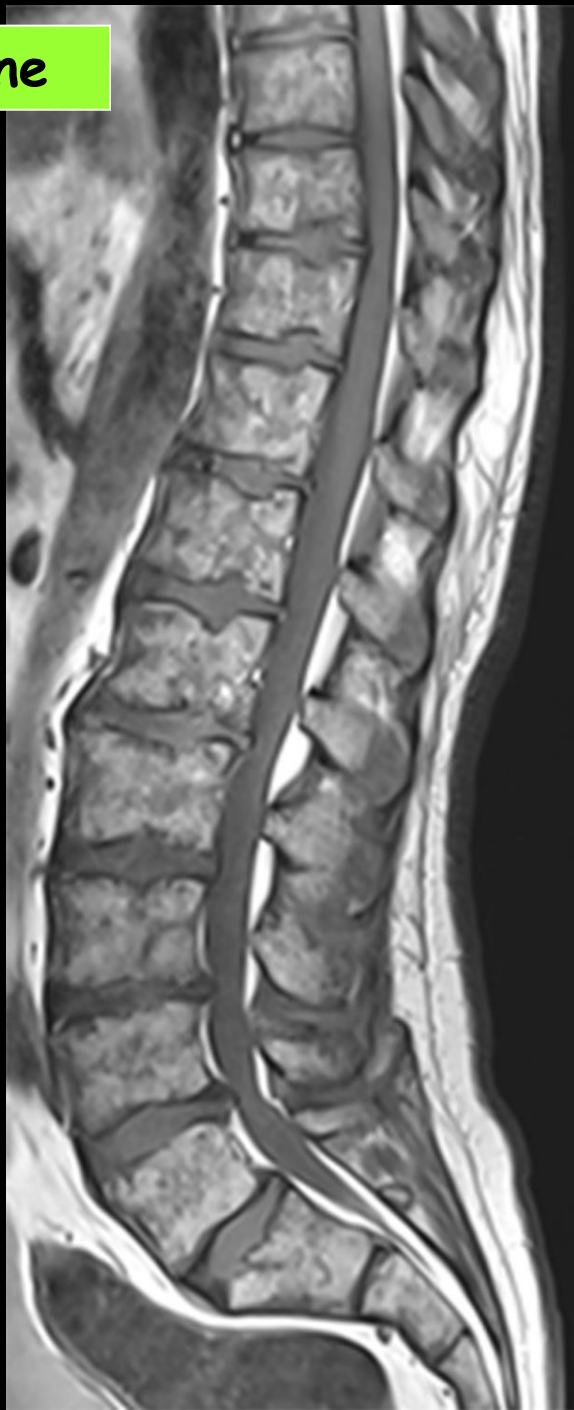
Atteinte osseuse rachidienne

- Les vertèbres en H (h-shaped vertebra , Lincoln log vertebral bodies, vertébre "en marches d'escalier") ont été décrites dans la drépanocytose et rapportées à une raréfaction de la vascularisation centro-somatique au cours du développement, comme l'illustre le schéma ci-contre .La conséquence de cette ischémie des épiphyses somatiques est, à l'âge adulte un enfoncement vertical "en puit" de la région centrale des plateaux vertébraux .
- On les observe également dans la maladie de Gaucher, comme dans le cas rapporté , ce qui est logique compte tenu du début précoce possible de la maladie



<https://radiopaedia.org/cases/h-shaped-vertebra-mechanism-illustration>

Atteinte osseuse rachidienne

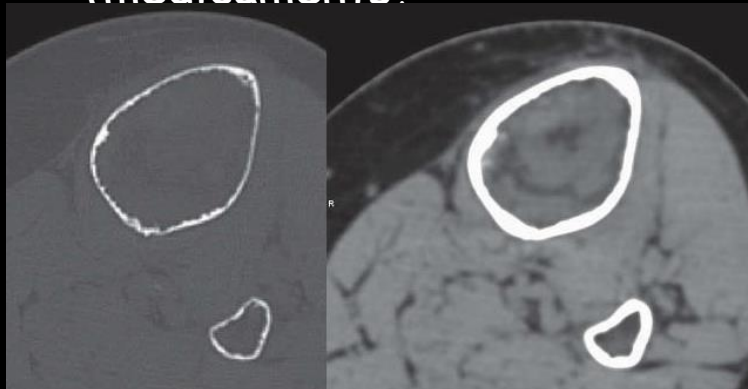


<https://radiopaedia.org/cases/h-shaped-vertebra-mechanism-illustration>

- Infiltration médullaire (59%)

- T1 : Hyposignal médullaire osseux homogène/hétérogène, Inversion du gradient disco-vertébral

- Non spécifique (médicaments)



fracture pathologique



Sag T1

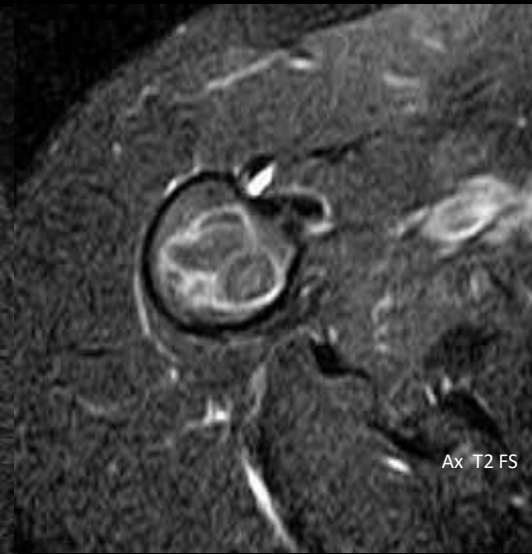
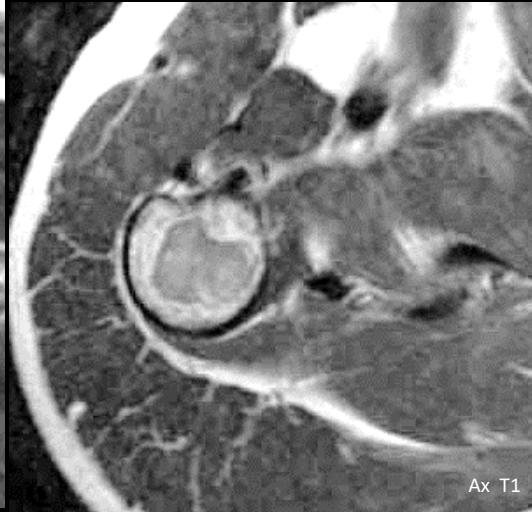


Sag T2

FS

Infarctus osseux / Ostéonécrose sous chondrale (35%)

- Responsables de la symptomatologie douloureuse
- Œdème médullaire en hyperT2 périphérique en carte de géographie, puis si infarctus , délimitation par un liseré d'ostéocondensation en hyposignal.



Diagnostic

- Myélogramme ou Biopsie Ostéo-Médullaire

→ Cellules de Gaucher

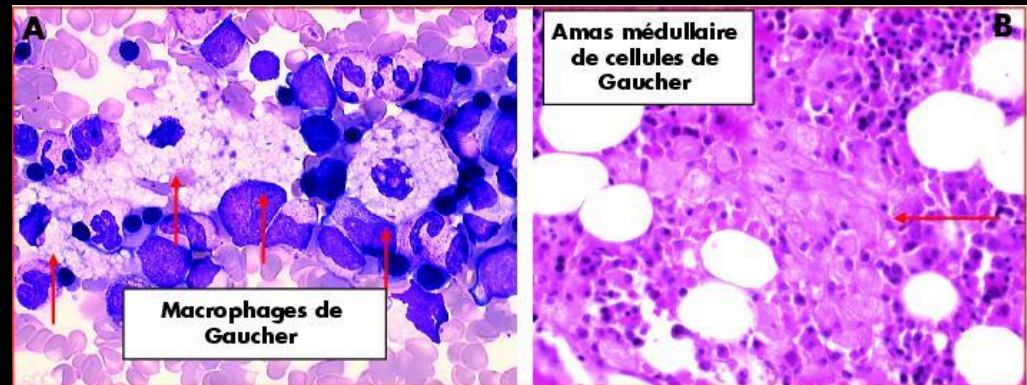
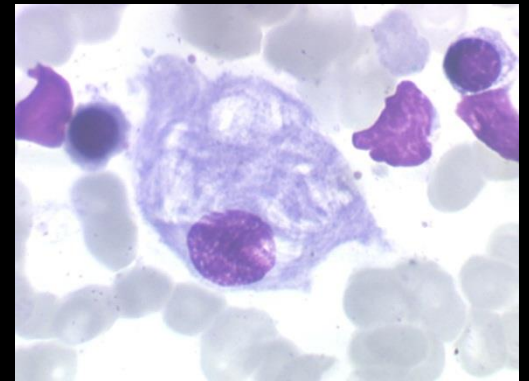
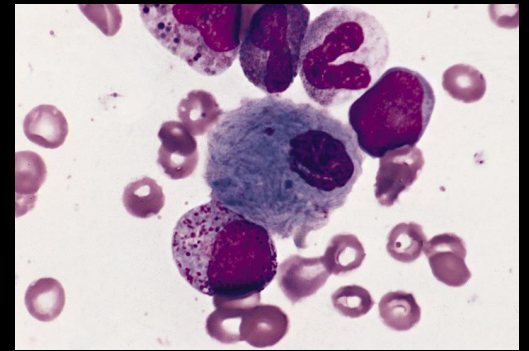
- Dosage de l'activité de la Bétaglucocerebronidase

→ N entre 10 et 30%

- Test Génétique :

- Pas nécessaire au diagnostic

- Recherche de **mutation du gène GBA** et **PSAP**



Prise en charge

- Symptomatique :

- Splénectomie lorsque les complications hématologiques sont au 1^{er} plan
- /!\ La splénectomie augmente les complications osseuses → n'est plus proposée
- Transfusions, EPO...
- Immobilisation + antalgiques pour les douleurs osseuses
- Chirurgie orthopédique



- Enzymothérapie Substitutive :

- En 1ere intention (type 1++), Perfusion IV tous les 15 J à vie.
- Enzymes / Bétaglucocérébrosidase de synthèse : Imiglucérase (CEREZYME)

Prise en charge

- Réduction du substrat de la Betaglococérébroside:
 - 2ème intention pour le type 1
 - Inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase : Miglustat (ZANESCA)
→ Diminution de la synthèse du glucosylcéramide (=glucocérébroside)
- Thérapies Géniques :
 - Introduction du gène de la Bétagluco-cérébroside



Prise en charge



- Symptomatique
 - Splénectomie lorsque les complications hématologiques sont au 1^{er} plan
 - /!\ La splénectomie augmente les complications osseuses → plus proposée
 - Transfusions, EPO...
 - Immobilisation + antalgiques pour les douleurs osseuses
 - Chirurgie orthopédique
- Enzymothérapie Substitutive :- En 1^{ere} intention (type 1++), Perfusion IV tous les 15 J à vie.
 - Enzymes / Bétaglucocérébrosidase de synthèse : Imiglucérase (CEREZYME)

Conclusion

- Maladie de Gaucher = Déficit enzymatique en Bêtaglucocérébrosidase
- Accumulation de glucocérébroside dans les macrophages → Cellules de Gaucher
- Accumulation de Cellules de Gaucher dans les tissus lymphoïdes / hématopoïétiques
→ Organomégalie (Hépatosplénomégalie++) , altérations tissulaires,

Manifestations osseuses : Très fréquentes, infarctus osseux responsables des douleurs

Take home messages

- Manifestations osseuses : Très fréquentes, infarctus osseux responsables des douleurs
- Vertèbres en H
- L'association de ces signes avec une anémie et/ou une thrombopénie doit faire évoquer le diagnostic.
- Traitement : Substitutif en Betagluco-cérébroside de synthèse en 1ère intention