

La Maladie de Gaucher

Nadia Belmatoug¹, Isabelle Caubel², Jérôme Stirnemann³ & Thierry Billette de Villemeur²

¹ Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92118, Clichy

² Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012, Paris

³ Service de Médecine Interne, Hôpital Jean-Verdier, avenue du 14 Juillet, 93143, Bondy

Correspondance : Dr Nadia Belmatoug, service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92118, Clichy

Reçu le 2 juillet 2002

RÉSUMÉ

La maladie de Gaucher est une maladie autosomique récessive rare. Cette affection est secondaire au déficit de l'activité de l'enzyme lysosomale glucocérébrosidase qui est responsable de la dégradation du glucosylcéramide provenant de la dégradation des membranes des globules rouges et des globules blancs. En l'absence de l'enzyme, le glucosylcéramide s'accumule dans les lysosomes des cellules (monocytes et macrophages) du système réticulo-endothélial. Cette accumulation entraîne une hépatomégalie, une splénomégalie à l'origine des anomalies hématologiques (leucopénie, anémie, thrombopénie) et des manifestations osseuses. Trois types de maladies de Gaucher sont décrits. Le type 1 est le plus fréquent ; les types 2 et 3 comportent des manifestations neurologiques.

Les dépôts macrophagiques provoquent des per-

turbations biologiques : augmentation des taux sanguins de ferritine, de l'enzyme de conversion, des immunoglobulines ; troubles de l'hémostase. Les perturbations lysosomales provoquent dans la plupart des cas l'augmentation des taux sanguins de phosphatases acides tartrate résistantes et de chitotriosidase. Le traitement par l'enzyme de remplacement est disponible en France depuis 1991. En 2002, 136 patients sont traités. L'efficacité est manifeste sur l'asthénie, l'organomégalie et les manifestations hématologiques. Les douleurs osseuses disparaissent ou diminuent en intensité, cependant les complications osseuses peuvent être irréversibles, justifiant de débiter le traitement avant l'apparition des lésions qui peuvent conduire à une impotence fonctionnelle sévère.

SUMMARY

Gaucher disease is an uncommon autosomic recessive disorder. The disease is caused by a deficiency in the activity of the lysosomal enzyme glucocerebrosidase which is responsible for the degradation of glucosylceramide, resulting from the breakdown of red and white cell-membranes. In the absence of enzyme glucosylceramide accumulates in the lysosomes of macrophages. This accumulation leads to hepatomegaly, splenomegaly with subsequent haematologic abnormalities (leucopenia, anemia, thrombopenia) and bone manifestations. Three types of Gaucher disease are described : type 1 is the most common, type 2 and 3 are associated with neurologic symptoms.

Macrophages are the likely cellular source of biochemical abnormalities : elevated blood level of ferritin, angiotensin converting enzyme, immunoglobulins and haemostasis abnormalities. Lysosomal perturbations lead to increased blood level of tartrate resistant acid phosphatase and chitotriosidase. Enzyme replacement therapy is available in France since 1991. In 2002, 136 patients are treated. The efficacy is overt on the asthenia, organomegaly and haematological manifestations. Bone pains disappear or decrease in intensity, however bone complications may be irreversible justifying treatment initiations before the appearance of lesions that may lead to serious functional impairment.

PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie de Gaucher est une affection génétique rare, autosomique récessive, due à un déficit en une enzyme lysosomale, la glucocérébrosidase (Beutler, 1988,

Beutler et Gelbart 1996, Sorge *et al.* 1985). Cette enzyme permet d'hydrolyser le glucosylcéramide en céramide et glucose. Le glucosylcéramide est un glycolipide complexe dérivé de la dégradation des membranes cellulaires des globules rouges et des globules blancs (Fig. 1).

DEGRADATION DES MEMBRANES DES GLOBULES BLANCS ET DES GLOBULES ROUGES

↓
CERAMIDE-GLUCOSE-GALACTOSE-GALACTOSE

↓
CERAMIDE TRIHEXOSIDASE

↓
CERAMIDE GLUCOSE-GALACTOSE

↓
LACTOSYLCERAMIDE HYDROLASE

↓
CERAMIDE GLUCOSE

↓
GLUCOSYLCERAMIDE HYDROLASE = ENZYME DEFICITAIRE DANS LA MALADIE DE GAUCHER

↓
CERAMIDE

Fig. 1. Localisation du déficit enzymatique dans la maladie de Gaucher

Le glucosylcéramide non dégradé s'accumule dans les lysosomes des cellules du système réticulo-endothélial (macrophages) donnant à ces cellules un aspect caractéristique à cytoplasme « froissé », en microscopie. Ces cellules appelées cellules de Gaucher acquièrent un certain degré d'immortalité et vont infiltrer le foie, la rate et la moelle osseuse provoquant les principaux signes cliniques de la maladie : hépatomégalie, splénomégalie, complications osseuses (Gery *et al.*, 1981).

Les mécanismes physiopathogéniques à l'origine des manifestations cliniques sont multiples : perturbations vasculaires locales, augmentation de synthèse et de sécrétion de cytokines (TNF α , interleukines 1, 6, 8, facteur stimulant les fibroblastes, MG-CSF), perturbations macrophagiques (Liel *et al.*, 1994), synthèse accrue de catabolites toxiques du glucosylcéramide probablement en cause dans l'atteinte neurologique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Gaucher se caractérise par une variabilité phénotypique importante, trois types sont décrits (Kolodny *et al.*, 1982). Dans le type 1, existent une hépatomégalie, une splénomégalie et des atteintes osseuses. Les types 2 et 3 comportent des troubles neurologiques. La maladie de Gaucher de type 1 est plus fréquente dans

la population juive ashkénaze (incidence estimée entre 1/450 et 1/2500) que dans la population générale (incidence entre 1/30000 et 1/50000) (Matoth *et al.*, 1987). Dans le type 1, le début de la maladie, la présentation clinique et l'évolution sont très variables d'un patient à l'autre y compris dans une même fratrie. De nombreux patients sont peu symptomatiques alors que certains patients ont des complications graves pouvant engager le pronostic vital ou fonctionnel.

La maladie de Gaucher de type 2 est la forme la plus sévère et la plus rare. Elle se manifeste par des signes neurologiques d'apparition précoce et d'évolution très rapide apparaissant le plus souvent avant l'âge de 6 mois. Les premiers signes sont souvent une paralysie oculomotrice ou un strabisme fixé bilatéral associés secondairement à des signes bulbaires, une spasticité progressive et des mouvements choréo-athétosiques. Les convulsions sont rares. L'atteinte viscérale avec hépatosplénomégalie est fréquente. Ces enfants décèdent durant les deux premières années de vie dans un contexte de détérioration psychomotrice.

Le type 3 se manifeste par une atteinte neurologique d'apparition plus tardive et d'évolution plus progressive que dans le type 2.

Le type 3 est divisé en 3 sous-types (Erikson *et al.*, 1997), :

– le type 3a correspond au type *norrbotnian* décrit chez les suédois débutant à l'adolescence par une atteinte

neurologique d'évolution sévère et une atteinte viscérale modérée,

- le type 3b caractérisé par une atteinte systémique sévère aboutissant au décès secondaire à l'hypertension portale et aux complications pulmonaires, l'atteinte neurologique étant moins sévère,

- le type 3c, est caractérisé par une paralysie oculomotrice isolée et peu de manifestations viscérales en dehors d'une atteinte valvulaire cardiaque fréquente.

GÉNÉTIQUE

Le gène de la glucocérébrosidase est localisé sur le bras long du chromosome 1 (Sorge *et al.*, 1985, Grace *et al.*, 1994). Plus de 150 mutations de ce gène sont décrites, avec des fréquences différentes. Les cinq allèles les plus fréquents sont : N370S, 84GG (cette mutation ne produit pas de protéine du fait de la modification du cadre de lecture), L444P et Rec (allèle recombinant, dû au réarrangement entre le gène et un pseudo-gène). Certains génotypes ont une valeur prédictive de l'évolution de la maladie et leur connaissance peut influencer la prise en charge du patient. La présence d'au moins un allèle N370S exclut une atteinte neurologique, alors que les patients homozygotes pour la mutation L444P ont un risque élevé de développer une atteinte neurologique. La mutation D409H a récemment été associée à un phénotype particulier incluant une apraxie oculomotrice et des calcifications valvulaires cardiaques survenant dans l'enfance. Cependant, la connaissance du génotype ne permet pas toujours de prédire le phénotype (type 1, 2 ou 3), même si un schéma de classification a été proposé pour établir le pronostic en fonction de la combinaison des mutations. Les mutations avec des substitutions d'acides aminés délétères (L444P ou D409H par exemple) engendrent des protéines à très faible degré d'activité catalytique (inférieur à 0,01 %) avec un pronostic plus grave pour les patients.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

(Zimran *et al.* 1992, Charrow *et al.*, 2000)

Atteinte hépatique et splénique

La splénomégalie est présente chez tous les patients. Sa taille varie de 5 à 20 fois la normale. Lors de splénectomies, des rates de plus de 10 kg ont été observées.

Un infarctus splénique peut se manifester par des douleurs de l'hypochondre gauche modérées ou intenses évoluant par crises qui peuvent durer plusieurs jours. Une fibrose cicatricielle peut compliquer ces infarctus spléniques et explique le caractère exceptionnel des ruptures de rate qui ne sont rapportées qu'en cas de traumatismes sévères.

L'hépatomégalie est notée chez plus de 80 % des patients, l'augmentation du foie (2 à 4 fois la normale) est moins importante que celle de la rate. La taille du foie

peut augmenter après splénectomie. L'hépatosplénomégalie entraîne chez certains patients une distension abdominale douloureuse qui peut également comprimer les autres organes et gêner la respiration. L'évolution vers la fibrose puis la cirrhose est rare et peut conduire au décès (hypertension portale, ruptures de varices oesophagiennes, hypertension artérielle pulmonaire) (Henderson *et al.*, 1991 ; James *et al.*, 1981).

Des nodules spléniques et hépatiques correspondants à des cellules de Gaucher agencées sous forme pseudotumorale sont parfois décrits.

Malgré l'infiltration par les cellules de Gaucher, moins de 50 % des patients ont une augmentation des phosphatases alcalines et des gamma GT. La cytolysse est rare avec augmentation prédominante et modérée des aspartate aminotransférases (ASAT). Les fonctions hépatiques sont exceptionnellement altérées. L'infiltration hépatique par les cellules de Gaucher s'aggrave après splénectomie et semble être corrélée à la survenue de complications osseuses.

L'analyse histologique hépatique ou de pièce de splénectomie permet de retrouver l'infiltration par les cellules de Gaucher avec surcharge en glycosylcéramide des cellules de Küpffer.

Atteinte osseuse

(Hermann *et al.*, 1993, Katz *et al.*, 1991).

Les manifestations osseuses semblent s'aggraver après splénectomie probablement parce que le réservoir des dépôts est transféré vers l'os (Ashkenazi *et al.*, 1986). Cependant, certains patients ont des complications osseuses parfois sévères alors que le foie et la rate sont peu volumineux.

Dans 80 % des cas existe un trouble du remodelage des os longs par défaut d'activité des ostéoclastes se traduisant par une déformation de l'os avec élargissement en flacon d'Erlenmeyer. Cette anomalie notée dans 80 % des cas est généralement asymptomatique et siège préférentiellement aux extrémités inférieures des fémurs et à la partie supérieure des tibias.

L'ostéopénie se caractérise par une diminution de la densité minérale osseuse et un amincissement de la corticale. Elle découle de l'altération de l'ostéosynthèse et de l'infiltration par les cellules de Gaucher. L'ostéopénie peut prédominer dans certaines zones sous forme de lésions lytiques, de lacunes provoquant des fractures pathologiques.

Au rachis, l'ostéopénie peut entraîner des tassements vertébraux parfois multiples provoquant une compression médullaire ou radiculaire. Les tassements multiples provoquent une cyphose dorsale avec diminution de taille, raccourcissement du tronc parfois considérable en particulier chez les enfants et les femmes ménopausées.

Les infarctus osseux se traduisent par des crises douloureuses hyperalgiques entraînant une impotence fonctionnelle. Ces crises s'accompagnent parfois d'un décalage thermique, d'une inflammation localisée, d'une



hyperleucocytose à polynucléaires et d'une élévation de la vitesse de sédimentation. Des ostéomyélites à germes anaérobies ont été rapportées (Finkelstein 1992, Noyes et Smith 1971). L'ostéonécrose médullaire entraîne la mort des éléments osseux et des cellules de la moelle osseuse dont un grand nombre de cellules de Gaucher. À la suite de la destruction de toutes ces cellules, des zones contenant un matériel calcique apparaissent, entraînant des aires d'ostéocondensation caractérisées par des zones intramédullaires de densité élevée, la densité osseuse est donc accentuée, ce qui ne semble pas consolider l'os. Les ostéonécroses aseptiques siègent généralement aux têtes fémorales, humérales, sur les condyles des fémurs et sur les plateaux tibiaux (Belmatoug *et al.*, 1995).

Ces complications osseuses sont la cause de douleurs aiguës et chroniques, elles retentissent sur le pronostic fonctionnel : limitation du périmètre de marche, boiterie, douleurs mécaniques séquellaires.

Des tumeurs osseuses formées de cellules de Gaucher et de cellules sanguines ont été rapportées. Ces tumeurs sont expansives et destructrices et ont radiologiquement un aspect de tumeurs à cellules géantes ou de kyste anévrysmal (Bohm *et al.*, 2001).

La scintigraphie osseuse au technetium 99m décèle les hyperfixations correspondant aux foyers pathologiques (Katz *et al.*, 1991). En imagerie par résonance magnétique, la médullaire est envahie par des cellules de Gaucher qui remplacent la moelle osseuse et la graisse.

ATTEINTES DES AUTRES ORGANES

L'atteinte des autres organes est plus rare et généralement asymptomatique. L'atteinte rénale se manifeste par une protéinurie, une hématurie (De Brito *et al.*, 1973). L'atteinte pulmonaire résulte de différents mécanismes : infiltration des septas alvéolaires, syndrome restrictif secondaire à la déformation du rachis, hypertension artérielle pulmonaire due à la fibrose hépatique (syndrome hépato-pulmonaire), ou de mécanisme encore indéterminé (sécrétions de substances vaso-actives). L'atteinte cardiaque est exceptionnelle : infiltration interstitielle du myocarde, péricarde, calcifications valvulaires rapportées dans certaines formes (George *et al.*, 2001). L'atteinte cutanée se caractérise par une pigmentation jaune brun de la peau prédominant sur le visage et la face antérieure des tibias.

L'atteinte oculaire sans retentissement clinique est secondaire aux dépôts des cellules de Gaucher sur la rétine. L'atteinte digestive est exceptionnelle.

ANOMALIES HÉMATOLOGIQUES

Pancytopenie

La splénomégalie, parfois majeure, entraîne des signes d'hypersplénisme, associant à des degrés divers une ané-

mie, une thrombopénie et une leuconéutropénie. Plus rarement, ces cytopénies sont majorées par un mécanisme central (infiltration médullaire par les cellules de Gaucher). La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus classique, en général modérée (entre 50 000 et 100 000/mm³). L'anémie est rarement sévère, seul 25 % des patients ont un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl.

Chez les patients ayant eu une splénectomie en raison de la gêne liée au volume splénique ou de complications hémorragiques, les taux d'hémoglobine et de plaquettes sont peu perturbés, seul 10 % des patients ont un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl et 14 % un taux de plaquettes inférieur à 120 000/mm³ (Charrow *et al.*, 2000).

Troubles de la coagulation

Des carences en facteurs de la coagulation peuvent être secondaires à une insuffisance hépatique rare dans la maladie de Gaucher ou à un déficit en vitamine K. Exceptionnellement, des déficits en facteurs de la coagulation sont décrits en relation avec une coagulation intravasculaire disséminée ou liés à une interférence des sphingolipides en excès avec les protéines de la coagulation (Kelcey *et al.*, 1994). Les accidents hémorragiques en l'absence de thrombopénie restent rares, cependant un apport de facteurs de la coagulation peut être justifié avant une intervention chirurgicale. Il peut enfin exister des troubles de l'agrégabilité plaquettaire et une activité diminuée du facteur von Willebrand et des anticoagulants circulants de type anti-phospholipides (Quint *et al.*, 1990, Benjamin *et al.*, 1979, Billett *et al.*, 1996).

Anomalies des immunoglobulines

La maladie de Gaucher est souvent associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale, secondaire à une stimulation non spécifique des lymphocytes B par des cytokines macrophagiques (Pratt *et al.*, 1968). Le glucosylcéramide active probablement la production d'immunoglobulines par stimulation de la sécrétion d'interleukine 1 macrophagique.

La prévalence des gammapathies monoclonales bénignes est augmentée ainsi que celle des proliférations lymphocytaires B du myélome multiple (Garfinkel *et al.*, 1982) et de l'amylose (Dikman *et al.*, 1978, Hannash *et al.*, 1978, Herbicek 1996).

L'augmentation d'incidence de myélomes multiples est probablement liée à une hyperproduction d'IL6, dont le rôle a été démontré dans cette affection. Les macrophages des patients ayant une maladie de Gaucher sont hyperstimulés et pourraient être à l'origine d'une hyperproduction d'IL6 (Scullin *et al.*, 1979, Sporeno *et al.*, 1996.).

Dans la maladie de Gaucher existe une augmentation de prévalence de certaines pathologies tumorales, en particulier des lymphomes non hodgkiniens de haut grade (Fox *et al.*, 1984, Manz *et al.*, 2001). Trois cas de sarcome (deux osseux et un des parties molles) ont été rapportés.

MYÉLOGRAMME ET HISTOLOGIE OSSEUSE

La biopsie médullaire ou le myélogramme permettent de retrouver les cellules de Gaucher.

Actuellement, le myélogramme et les biopsies des organes atteints ne sont pas indispensables au diagnostic car le dosage enzymatique dans un contexte clinique évocateur permet de faire le diagnostic de maladie de Gaucher.

DOSAGES ENZYMATIQUES

Le dosage de l'activité de la glucocérébrosidase établit le diagnostic dans la majorité des cas. Ce dosage peut être fait sur les leucocytes circulants du malade, sur culture de fibroblastes cutanés obtenus par simple biopsie, sur les urines ou sur cellules amniotiques et trophoblastiques (permettant ainsi le diagnostic anténatal de la maladie). Les valeurs habituelles de l'activité enzymatique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher varient entre 0 et 30 % de la valeur normale. L'activité mesurée de la bêta-glucocérébrosidase n'est pas un facteur prédictif de la sévérité clinique. La détection des sujets hétérozygotes (donc sains) par cette technique doit être prudente : certains ont une activité enzymatique mesurée diminuée de moitié, pour d'autre elle est proche de celle des sujets normaux.

Un diagnostic prénatal de la maladie de Gaucher est effectué par mesure de l'activité enzymatique des villosités chorales à 10-12 semaines d'aménorrhée. Le diagnostic anténatal n'est proposé que dans les cas de suspicion de maladie de Gaucher de type 2 ou 3.

Le taux de glycosylcéramide est statistiquement plus élevé dans le plasma des patients présentant des atteintes cliniques. Le taux intra-érythrocytaire est parfois utilisé pour suivre la décroissance sous traitement substitutif.

AUTRES MARQUEURS BIOLOGIQUES

Enzyme de conversion de l'angiotensine

De nombreuses études ont révélé l'augmentation des taux d'enzyme de conversion (ECA) de l'angiotensine dans le sérum et dans la rate de patients atteints de maladie de Gaucher. L'augmentation d'ECA semble liée à une hyperproduction par les cellules de Gaucher induite par le glycosylcéramide en excès (Lieberman & Beutler, 1976).

Ferritine

Plusieurs études rapportent une augmentation des taux sériques de ferritine dans le sérum des patients atteints de la maladie de Gaucher (Aerts et Hollak, 1997). L'hyperferritinémie de la maladie de Gaucher contraste avec la normalité du fer sérique et de la saturation de la transferrine. Il s'agirait probablement d'une anomalie à point de départ macrophagique.

Phosphatases acides

L'augmentation des phosphatases acides est présente dans les trois formes cliniques de maladie de Gaucher. Les phosphatases acides sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons phosphodiester en milieu acide. Les phosphatases acides tartrate-résistantes (PATR) se distinguent par leur résistance à l'inhibition compétitive par le tartrate. L'électrophorèse en gel de polyacrylamide des ces PATR à pH acide permet d'identifier 7 isoenzymes. La particularité de la maladie de Gaucher est liée à l'augmentation très importante des PATR (essentiellement de l'isoenzyme 5b) dans le sérum et dans la rate. Un anticorps monoclonal reconnaissant l'isoenzyme 5b des phosphatases acides est utilisé pour le dosage spécifique des PATR. Les PATR pourraient représenter un marqueur de l'accumulation de glycolipides. Certaines études établissent un lien entre l'augmentation des PATR et les remaniements osseux importants de la maladie de Gaucher (Lam *et al.*, 1982 ; Troy *et al.*, 1985).

Chitotriosidase

La chitotriosidase, synthétisée par les macrophages activés des patients atteints de maladie de Gaucher, semble être un marqueur intéressant de cette affection. Les taux sont en effet très élevés chez les patients symptomatiques, atteignant environ 600 fois la valeur normale. Cependant, chez les patients atteints de la maladie de Gaucher mais asymptomatiques, les taux de chitotriosidase sont normaux ou très faiblement élevés. Par ailleurs, 6 % des patients atteints de maladie de Gaucher ont un taux quasi-nul de chitotriosidase, du fait d'une mutation fréquente du gène de cette enzyme, présente également dans la population générale (Aerts *et al.*, 1997 ; Hollak *et al.*, 1994 ; Korenlenko *et al.*, 2000).

Autres anomalies biologiques

Les lymphocytes T ont été incriminés dans la régulation de l'activité des ostéoclastes (Lascerdia *et al.*, 1999). Une anomalie de la migration et du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles a été mise en évidence chez certains patients, avec une augmentation de la fréquence et de la sévérité des infections bactériennes. Cette anomalie semble se corriger avec le traitement substitutif (Zimran *et al.*, 1993). Les taux de cholestérol total sont réduits dans la maladie de Gaucher, en rapport avec une augmentation du catabolisme des lipoprotéines LDL (Low-Density Lipoprotein) et HDL (High-Density Lipoprotein) par les macrophages.

TRAITEMENT

La maladie de Gaucher est la première maladie lysosomale qui a pu bénéficier du traitement enzymatique substitutif (Barton *et al.*, 1991, Grabowski *et al.*, 1993 ; Spada *et al.*, 1998).

TABLEAU 1. Examens à réaliser au cours de la maladie de Gaucher

Diagnostic de maladie de Gaucher évoqué devant les signes suivants
Asthénie, Hépatosplénomégalie. Maladie de Gaucher dans la fratrie. Thrombopénie. Atteinte osseuse symptomatique (crises douloureuses, ostéonécrose, tassement vertébral etc). Atteinte osseuse asymptomatique mais anomalies radiologiques : déformation, séquelles d'infarctus osseux, ostéocondensation.
Examens à réaliser
Dosage de la bêta-glucocérébrosidase. Étude du génotype, enquête familiale. NFS, VS, calcémie, phosphorémie. Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT. Electrophorèse des protides, immunoelectrophorèse des protides, protéinurie avec recherche d'une protéinurie de Bence-Jones. Hémostase complète. Ferritinémie, enzyme de conversion, phosphatases acides tartrate résistantes, chitotriosidase. Radiographie du bassin du rachis et des fémurs et tibias et sur les sites douloureux ou hyperfixant à la scintigraphie osseuse. Scintigraphie osseuse au technétium 99 m. IRM du bassin, du rachis lombaire et éventuellement des fémurs et des tibias et sur les zones atteintes. Ostéodensitométrie. Echographie abdominale ou tomodensitométrie ou IRM abdomi- nale. Echocardiographie avec doppler (mesure des pressions artérielles pulmonaires). Avant traitement : sérologie des hépatites B et C, sérologie HIV.

TRAITEMENT SUBSTITUTIF

Traitement substitutif

L'idée de suppléer le déficit génétique par l'injection de l'enzyme manquante s'est heurtée à deux obstacles majeurs : la mise au point initiale d'une technique d'extraction de la bêta-glucocérébrosidase (suppléée par une technique de synthèse d'une enzyme recombinante), et surtout le ciblage de l'enzyme sur son site d'action. En effet, après injection, l'enzyme doit être captée par les macrophages pour être utilisée dans les lysosomes. Les macrophages possèdent à leur surface des récepteurs au mannose, permettant l'endocytose. La glucocérébrosidase utilisée a été partiellement déglycosylée (alglucérase), afin de révéler les mannoses présents sur les chaînes d'hydrates de carbone, aboutissant au transfert actif de l'enzyme ainsi modifiée vers les lysosomes (Furbish *et al.*, 1981). Les premiers résultats d'évaluation de ce traitement chez l'homme ont été publiés en 1991. Cette même année, les premiers patients français ont pu à leur tour bénéficier de ce traitement. La Cérézyme* (alglucérase) obtint finalement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en juillet 1994.

La bêta-glucocérébrosidase est une glycoprotéine monomérique composée de 497 acides aminés. L'alglucérase est obtenue par l'action séquentielle d'enzymes (sialidase, bêta-galactosidase, bêta-N-acétyl-glucosaminidase) qui éliminent les sucres terminaux, exposant ainsi

les résidus mannoses permettant aux molécules d'enzyme d'être captées par les récepteurs macrophagiques.

En octobre 1996, une enzyme de synthèse est mise sur le marché : il s'agit de l'imiglucérase, Cérézyme* (Genzyme Co, Boston, MA), produite par culture de cellules de mammifères (CHO). L'enzyme subit les mêmes opérations de glycosylation partielle. L'imiglucérase diffère de l'alglucérase par le remplacement d'une arginine par une histidine en position 495. Les caractéristiques pharmacologiques de ces deux enzymes ainsi que les résultats thérapeutiques sont superposables (Friedman *et al.*, 1999). L'imiglucérase obtint son AMM en octobre 1997. Cette molécule recombinante, présentant moins de risques potentiels de transmission infectieuse, a permis d'élargir les indications à des formes moins sévères.

En France, le schéma thérapeutique actuel est celui décrit par Barton en 1991 (60 UI/kg/15 jours). Les posologies sont cependant sujettes à discussion. La normalisation des paramètres hématologiques et la diminution de l'hépatosplénomégalie sont équivalentes avec des posologies allant de 30 UI/kg/mois à 120 UI/kg/mois. Cependant, les atteintes osseuses restent très hétérogènes entraînant des difficultés majeures de standardisation. Il semble toutefois que les posologies trop faibles (environ 30 UI/kg/mois) ne soient pas assez efficaces sur les douleurs osseuses, tout en permettant de diminuer significativement l'incidence des fractures. Certaines études ont montré une efficacité équivalente entre une perfusion par mois à la dose de 120 UI/kg/mois et une dose de 30 UI/kg/mois, fractionnée en 3 perfusions/semaine. Le fractionnement des doses est nécessaire pour les faibles doses (<60 UI/kg/mois) afin d'obtenir une efficacité correcte, alors qu'il ne donne pas de résultat supérieur pour les plus fortes doses. Cependant, certains patients répondant moins bien aux petites doses (30 UI/kg/mois) et les atteintes osseuses semblant mieux répondre aux fortes doses (60 UI/kg/15 jours), la posologie initiale actuelle est de 60UI/kg/15 jours.

L'indication du traitement et le suivi des patients est assuré par le Comité national d'évaluation du traitement de la maladie de Gaucher (CETG), en collaboration avec le médecin traitant. Les indications actuelles sont limitées aux formes sévères de la maladie de Gaucher de type 1 et à l'ensemble des maladies de type 3. Les types 2 ne sont pas traités, la mise sous traitement n'influençant pas l'évolution neurologique rapidement sévère.

Dans la maladie de Gaucher de type 1, le traitement est indiqué en présence d'au moins un des signes suivants : volumineuse hépatosplénomégalie ; fibrose ou cirrhose hépatique ; atteinte pulmonaire ; atteinte osseuse cliniquement symptomatique ; retard staturo-pondéral et/ou pubertaire, asthénie importante.

La tolérance est en général satisfaisante. Cependant, 10 à 15 % des patients développent des anticorps contre l'enzyme, mais seule une minorité présente une réaction allergique significative, nécessitant alors une corticothérapie courte. De rares cas de réactions anaphylactiques sévères sont survenus avec l'imiglucérase chez des patients non allergiques à l'alglucérase (Barneveld *et al.*,

1983, Aviner *et al.*, 1999). Une étude des anticorps anti-alglucérase a été effectuée, par test ELISA et radio-immunoprécipitation, sur une population de 1122 patients atteints de maladie de Gaucher (Rosenberg *et al.*, 1999). Aucun anticorps n'était détecté avant le début du traitement. Sous traitement, 142 patients (13 %) développaient des anticorps anti-alglucérase, en majorité entre le 3^{ème} et le 9^{ème} mois de traitement. La majorité de ces anticorps disparaissaient après plusieurs mois, alors que le traitement était poursuivi. Seuls 10 % de ces patients (soit 1,3 % du total de la population testée) avaient des anticorps qui inhibaient plus de 50 % de l'activité de l'enzyme *in vitro*, sans diminution de l'activité *in vivo*; seuls deux patients ont eu une diminution de l'efficacité clinique. Par contre, 74 patients (soit 5 % de la population étudiée) ont des symptômes suggérant une hypersensibilité immédiate. Tous les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement. Le traitement a pu être repris dans tous les cas, en diminuant la vitesse de perfusion et en utilisant des anti-histaminiques. Parmi ces 74 patients, 34 ont développé des IgG anti-alglucérase, alors qu'un seul a développé des IgE anti-alglucérase. La plupart de ces effets secondaires sont survenus pendant la première année de traitement.

La grossesse reste actuellement une contre-indication au traitement substitutif, mais aucune malformation fœtale n'a été décrite dans les cas de traitement de femmes enceintes. Certains risques, en particulier hémorragiques, pourraient nécessiter la poursuite du traitement pendant la grossesse (Aporta Rodriguez *et al.*, 1998).

Traitements symptomatiques

La splénectomie est envisagée dans les situations où les complications hématologiques sont au premier plan : hypersplénisme, syndrome hémorragique, splénomégalie très volumineuse et symptomatique. Cependant, l'avènement du traitement spécifique par l'enzyme substitutive et son efficacité permettent le plus souvent d'éviter la splénectomie.

Les douleurs abdominales et osseuses nécessitent le plus souvent une immobilisation et des antalgiques.

La chirurgie orthopédique est indiquée dans les complications osseuses, elle peut se compliquer d'un retard de consolidation, de complications hémorragiques et de surinfections.

L'utilisation des bisphosphonates dans un but préventif permettrait de diminuer la résorption osseuse (Samuel *et al.*, 1994).

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

Évolution sous traitement

L'asthénie diminue rapidement, en moins de 3 mois. A 1 an, il n'y a plus d'asthénie chez la plupart des malades. La qualité de vie semble altérée par la maladie de Gaucher. Les douleurs osseuses et la fatigue chronique interfèrent avec les activités scolaires ou professionnelles des patients et avec leur vie sociale. Le trai-

tement permet d'augmenter le niveau d'énergie des patients (Charrow *et al.* 1998).

Les douleurs abdominales diminuent après 6 mois à 1 an de traitement dans 70 % des cas.

Les crises douloureuses osseuses diminuent au bout de 3 à 4 mois, mais une longue période de traitement semble nécessaire pour obtenir une réponse radiologique. La splénomégalie et l'hépatomégalie diminuent rapidement (diminution d'environ 25 % après 6 mois de traitement). L'hypertension portale ne semble pas être améliorée par les perfusions d'enzyme.

Les infiltrations de certains organes (cœur) par les cellules de Gaucher semblent régresser en quelques mois à quelques années. Par contre, l'hypertension artérielle pulmonaire ne semble pas évoluer favorablement sous traitement et peut même parfois survenir sous traitement.

Le taux d'hémoglobine, chez les patients anémiques, augmente d'environ 1,5 g/dl pendant les 6 premiers mois de traitement. Le taux de plaquettes double après environ un an de traitement. Lors d'un arrêt du traitement, les taux d'hémoglobine et de plaquettes diminuent de nouveau.

Les taux d'ECA et de chitotriosidase semblent diminuer en parallèle. Le traitement substitutif permet d'obtenir une diminution rapide des taux de chitotriosidase. Cependant, un arrêt de ce traitement entraîne une ascension rapide des taux de cette enzyme.

Les immunoglobulines polyclonales, et parfois monoclonales, associées à la maladie de Gaucher, semblent diminuer sous traitement substitutif, par probable diminution de la stimulation antigénique.

Les déficits en facteurs de la coagulation sont en général partiellement corrigés par l'administration de l'enzyme substitutive, mais ils semblent se normaliser, au moins provisoirement, après une splénectomie (Barneveld *et al.*, 1983).

Thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire le gène de la glucocérébrosidase dans des cellules hématopoïétiques, qui vont être injectées aux patients (Barranger, 1997, Havenga *et al.*, 1999, Dunbar *et al.*, 1998). Les cellules souches hématopoïétiques CD34+ sont recueillies par cytophérèse, après une mobilisation par facteurs de croissance (G-CSF). Une transduction de ces cellules est effectuée par l'intermédiaire d'un rétrovirus dans lequel a été cloné le gène de la glucocérébrosidase. Un contrôle de la transduction est réalisé par amplification génique (PCR pour Polymerase Chain Réaction) et dosage de l'activité enzymatique. Les cellules ayant incorporé le gène de l'enzyme déficiente sont ensuite cultivées, puis réinjectées au patient donneur, comme une autogreffe de moelle.

Un protocole clinique préliminaire a testé cette technique sur 3 patients. Les cellules souches CD34+ ont été prélevées soit dans le sang périphérique, soit dans la moelle osseuse. Ces cellules ont été transfectées *ex-vivo* et réinjectées aux patients donneurs. Les cellules transfectées sont retrouvées dans le sang jusqu'à trois mois après la réinjection. Par contre, les taux de glucocérébro-

sidase étaient trop faibles pour obtenir un effet clinique. Les voies de recherche actuelles tentent de concentrer les cellules CD34+ transfectées par le gène de la glucocérébrosidase par l'utilisation d'un gène de résistance au méthotrexate (MTX), permettant de sélectionner les cellules transfectées par utilisation de MTX.

Autres traitements

Des allogreffes médullaires ont été tentées avec des résultats encourageants mais il s'agissait de formes graves avec atteinte neurologique, justifiant un risque thérapeutique que l'on ne peut pas envisager dans les formes osseuses isolées (Ringden *et al.*, 1999). Depuis l'apparition du traitement substitutif, les indications des transplantations médullaires paraissent limitées.

Récemment, une étude clinique évaluant un traitement oral a été publiée (Cox *et al.*, 2000). Il s'agit de l'OGT 918 (N-butyldeoxynojirimycin), qui agirait en amont de la formation de glucosylcéramide qui s'accumule dans la maladie de Gaucher, en bloquant la glucosyltransférase céramide-spécifique, diminuant ainsi l'accumulation de substrat. L'étude préliminaire effectuée sur 28 patients, à des doses initiales de 100 mg trois fois/jour, a montré une efficacité sur la réduction du volume splénique et hépatique, une légère augmentation des taux d'hémoglobine et de plaquettes et une diminution de la chitotriosidase. Environ 80 % des patients ont développé une diarrhée, cédant en général à la poursuite du traitement et deux patients ont eu une neuropathie périphérique. Ce traitement semble donc intéressant, éventuellement en association à un traitement substitutif. Il pourrait être utilisé en outre pour le traitement d'autres lipidoses comme la maladie de Fabry ou la maladie de Tay-Sachs.

CONCLUSION

La maladie de Gaucher est une maladie lysosomale orpheline, à transmission autosomique récessive et à pénétrance variable, caractérisée par un déficit en glucocérébrosidase, aboutissant à une accumulation de substrat dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Il s'agit de la première maladie lysosomale bénéficiant d'un traitement substitutif efficace par enzyme recombinante, permettant d'obtenir une régression des signes cliniques (hépatosplénomégalie, atteintes osseuses) et une amélioration des marqueurs biologiques (ECA, Ferritine, PATR, chitotriosidase, plaquettes, anémie et leucopénie). Les progrès thérapeutiques actuels ont fait de cette maladie un modèle pour le développement des voies de recherche pour d'autres maladies lysosomales (maladie de Fabry, maladie de Niemann-Pick).

BIBLIOGRAPHIE

- Aerts J. M. & Hollak C. E. Plasma and metabolic abnormalities in Gaucher's disease. *Baillieres Clin. Haematol.*, 1997, 10, 691-709.
- Aporta Rodriguez R., Escobar Vedia J. L., Navarro Castro A. M., Aguilar Garcia G. & Cabrera Torres A. Alglucerase enzyme replacement therapy used safely and effectively throughout the whole pregnancy of a Gaucher disease patient. *Haematologica*, 1998, 83, 852-3.
- Ashkenazi A., Zaizov R. & Matoth Y. Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (Type I) Gaucher disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1986, 145, 138-41.
- Aviner S., Levy Y., Yaniv I. & Cohen I. J. Anaphylactoid reaction to imiglucerase, but not to alglucerase, in a type I Gaucher patient. *Blood Cells Mol. Dis.*, 1999, 25, 92-4.
- Barneveld R. A., Tegelaers F. P., Ginns E. I., *et al.* Monoclonal antibodies against human beta-glucocerebrosidase. *Eur. J. Biochem.*, 1983, 134, 585-9.
- Barranger J. A., Rice E. O., Dunigan J., *et al.* Gaucher's disease : studies of gene transfer to haematopoietic cells. *Baillieres Clin. Haematol.*, 1997, 10, 765-78.
- Barton N. W., Brady R. O., Dambrosia J. M., *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1464-70.
- Belmatoug N. & Billette de Villemeur T. Skeletal response to enzyme replacement therapy for type I Gaucher disease : a preliminary report of the french experience. *Seminars in hematology*, 1995, 32, 33-38.
- Benjamin D., Joshua H., Douer D., *et al.* Circulating anticoagulant in patients with Gaucher's disease? *Acta. Haematol.*, 1979, 61, 233-4.
- Beutler E. & Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher disease). *Hum. Mutat.*, 1996, 8, 207-13.
- Beutler E. Gaucher disease. *Blood Rev.*, 1988, 2, 59-70.
- Billett H. H., Rizvi S. & Sawitsky A. Coagulation abnormalities in patients with Gaucher's disease : effect of therapy. *Am. J. Hematol.*, 1996, 51, 234-6.
- Bohm P., Kunz W., Horny H. P. and Einsele H. Adult Gaucher disease in association with primary malignant bone tumors. *Cancer*, 2001, 91, 457-62.
- Charrow J., Andersson H. C., Kaplan P., *et al.* The Gaucher registry : demographics & disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 2835-43.
- Charrow J., Esplin J. A., Gribble T. J., *et al.* Gaucher disease : recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 1754-60.
- Cox T., Lachmann R., Hollak C., *et al.* Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*, 2000, 355, 1481-5.
- De Brito T., Gomes dos Reis V., Penna D. O. and Camargo M. E. Glomerular involvement in Gaucher's disease. A light, immunofluorescent, and ultrastructural study based on kidney biopsy specimens. *Arch. Pathol.*, 1973, 95, 1-7.
- Dikman S. H., Goldstein M., Kahn T., Leo M. A. and Weinreb N. Amyloidosis. An unusual complication of Gaucher's disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978, 102, 460-2.
- Dunbar C. E., Kohn D. B., Schiffmann R., *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.
- Erikson A., Bembi B. & Schiffmann R. Neuronopathic forms of Gaucher's disease. *Baillieres Clin. Haematol.*, 1997, 10, 711-23.
- Finkelstein R., Nachum Z., Reissman P., *et al.* Anaerobic osteomyelitis in patients with Gaucher's disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 15, 771-3.
- Fox H., McCarthy P., Andre-Schwartz J., Shoenfeld Y. & Miller K. B. Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible pathogenetic link between Gaucher's disease and B-cell proliferations? *Cancer*, 1984, 54, 312-4.
- Friedman B., Vaddi K., Preston C., *et al.* A comparison of the pharmacological properties of carbohydrate remodeled recombinant and placental-derived beta-glucocerebrosidase : impli-

- cations for clinical efficacy in treatment of Gaucher disease. *Blood.*, 1999, 93, 2807-16.
- Furbish F. S., Steer C. J., Krett N. L. & Barranger J. A. Uptake and distribution of placental glucocerebrosidase in rat hepatic cells and effects of sequential deglycosylation. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1981, 673, 425-34.
- Garfinkel D., Sidi Y., Ben-Bassat M., *et al.* Coexistence of Gaucher's disease and multiple myeloma. *Arch. Intern. Med.* 1982, 142, 2229-30.
- Gery I., Zigler J. S., Jr., Brady RO & Barranger JA. Selective effects of glucocerebroside (Gaucher's storage material) on macrophage cultures. *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1182-9.
- George R., Mc Mahon J., Lytle B., Clark B. & Lichtin A. Severe valvular and aortic arch calcification in a patient with Gaucher's disease homozygous for the D409H mutation. *Clin. Genet.*, 2001, 59, 360-3.
- Grabowski G. A. Treatment of Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1565.
- Grace M. E., Newman K. M., Scheinker V., Berg-Fussman A. & Grabowski G. A. Analysis of human acid beta-glucosidase by site-directed mutagenesis and heterologous expression. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 2283-91.
- Hanash S. M., Rucknagel D. L., Heidelberger K. P. & Radin N. S. Primary amyloidosis associated with Gaucher's disease. *Am. J. Intern. Med.*, 1978, 89, 639-41.
- Havenga M., Valerio D., Hoogerbrugge P. & Es H. In vivo methotrexate selection of murine hemopoietic cells transduced with a retroviral vector for Gaucher disease. *Gene Ther.*, 1999, 6, 1661-9.
- Henderson J. M., Gilinsky N. H., Lee E. Y. & Greenwood M. F. Gaucher's disease complicated by bleeding esophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. *Am. J. Gastroenterol.*, 1991, 86, 346-8.
- Hermann G., Shapiro R. S., Abdelwahab I. F. & Grabowski G. MR imaging in adults with Gaucher disease type I : evaluation of marrow involvement and disease activity. *Skeletal Radiol.*, 1993, 22, 247-51.
- Hollak C. E., van Weely S., van Oers M. H. & Aerts J. M. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93, 1288-92.
- Hrebicek M., Zeman J., Musilova J., *et al.* A case of type I Gaucher disease with cardiopulmonary amyloidosis and chitotriosidase deficiency. *Virchows Arch.*, 1996, 429, 305-9.
- James S. P., Stromeyer F. W., Chang C. and Barranger J. A. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology.*, 1981, 80, 126-33.
- Katz K., Mechlis-Frish S., Cohen I. J., *et al.* Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 1991, 73, 513-7.
- Kelsey H., Christopoulos C., Gray A. A. & Machin S. J. Acquired pseudo-pseudo Bernard-Soulier syndrome complicating Gaucher's disease. *J. Clin. Pathol.*, 1994, 47, 162-5.
- Kolodny E. H., Ullman M. D., Mankin H. J., *et al.* Phenotypic manifestations of Gaucher disease : clinical features in 48 biochemically verified type 1 patients and comment on type 2 patients. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1982, 95, 33-65.
- Korolenko T. A., Zhanaeva S. Y., Falameeva O. V., *et al.* Chitotriosidase as a Marker of Macrophage Stimulation. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2000, 130, 948-950.
- Lacerda L., Arosa F. A., Lacerda R., *et al.* T. cell numbers relate to bone involvement in Gaucher disease. *Blood. Cells. Mol. Dis.*, 1999, 25, 130-8.
- Lam K. W., Li C. Y., Yam L. T., Smith R. S. & Hacker B. Comparison of prostatic and nonprostatic acid phosphatase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1982, 390, 1-15.
- Lieberman J. & Beutler E. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme in Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1442-4.
- Manz M., Riessen R., Poll L., *et al.* High-grade lymphoma mimicking bone crisis in Gaucher's disease. *Br. J. Haematol.*, 2001, 113, 191-3.
- Matoth Y., Chazan S., Cnaan A., Gelemtier I & Klibansky C. Frequency of carriers of chronic (type I) Gaucher disease in Ashkenazi Jews. *Am. J. Med. Genet.*, 1987, 27, 561-5.
- Noyes F. R. & Smith W. S. Bone crises and chronic osteomyelitis in Gaucher's disease. *Clin. Orthop.*, 1971, 79, 132-40.
- Pratt P. W., Kochwa S. & Estren S. Immunoglobulin abnormalities in Gaucher's disease. Report of 16 cases. *Blood.*, 1968, 31, 633-40.
- Quint L., Royer I., Le Roux G. & Guillemin L. [Circulating anticoagulant in Gaucher's disease]. *Ann. Med. Interne (Paris).*, 1990, 141, 624.
- Ringden O., Groth C. G., Erikson A., *et al.* Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation.*, 1995, 59, 864-70.
- Rosenberg M., Kingma W., Fitzpatrick M. A. & Richards S. M. Immunosurveillance of alglucerase enzyme therapy for Gaucher patients : induction of humoral tolerance in seroconverted patients after repeat administration. *Blood.*, 1999, 93, 2081-8.
- Samuel R., Katz K., Papapoulos S. E., *et al.* Aminohydroxy propylidene bisphosphonate (APD) treatment improves the clinical skeletal manifestations of Gaucher's disease. *Pediatrics.*, 1994, 94, 385-9.
- Scullin D. C., Jr., Shelburne J. D. & Cohen H. J. Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *Am. J. Med.*, 1979, 67, 347-52.
- Sorge J., West C., Westwood B. & Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1985, 82, 7289-93.
- Spada M., Chiappa E. & Ponzone A. Cardiac response to enzyme-replacement therapy in Gaucher's disease. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1165-6.
- Sporeno E., Savino R., Ciarponi L., *et al.* Human interleukin-6 receptor super-antagonists with high potency and wide spectrum on multiple myeloma cells. *Blood.*, 1996, 87, 4510-9.
- Troy K., Cuttner J., Reilly M., Grabowski G. & Desnick R. Tartrate-resistant acid phosphatase staining of monocytes in Gaucher disease. *Am. J. Hematol.*, 1985, 19, 237-44.
- Zimran A., Kay A., Gelbart T., *et al.* Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).*, 1992, 71, 337-53.
- Zimran A., Abrahamov A., Aker M. & Matzner Y. Correction of neutrophil chemotaxis defect in patients with Gaucher disease by low-dose enzyme replacement therapy. *Am. J. Hematol.*, 1993, 43, 69-71.