

# Aspects pédiatriques de la maladie de Gaucher

D. Elstein, A. Abrahamov, A. Zimran, Gaucher Clinic, Shaare Zedek Medical Center, Jérusalem, Israël  
Traduction : B. Golfier

La maladie de Gaucher, qui est la maladie de surcharge lysosomiale la plus répandue et qui a une incidence particulièrement élevée dans la population juive ashkénaze (fréquence des porteurs : 1/17), est la plus fréquente des affections génétiques rares [1]. Son retentissement a été considérablement amélioré depuis l'introduction, en 1991, d'un traitement spécifique par enzyme de substitution [2]. L'existence d'une thérapeutique efficace et bien tolérée a eu de multiples répercussions, non seulement chez les patients atteints de maladie de Gaucher, mais aussi chez ceux souffrant d'autres déficits en enzyme lysosomiale. Ce traitement a eu également un impact sur les budgets de santé gouvernementaux, ainsi que sur les priorités de la recherche et les sommes qui lui sont allouées. Alors que des sommes considérables sont consacrées à des médicaments peu rentables, le traitement de la maladie de Gaucher par enzyme de remplacement s'est illustré comme une réussite à la fois thérapeutique et économique.

Avant l'avènement de l'enzyme de substitution et, a fortiori, durant les décennies qui ont précédé les techniques de biologie moléculaire et le dépistage à grande échelle, lequel a permis l'identification de patients atteints de formes peu symptomatiques, c'était généralement le pédiatre qui prenait en charge les patients présentant une maladie de Gaucher symptomatique. Ce sont les pédiatres qui, les premiers, ont observé les symptômes en relation avec les anomalies hématologiques, l'hépatosplénomégalie et le retard de croissance, qui auguraient une forme clinique grave et évolutive. Aujourd'hui, l'expression symptomatique de la maladie dans l'enfance représente la référence et l'indication type du recours au traitement spécifique. Par conséquent, aujourd'hui comme hier, le pédiatre est en première ligne dans le suivi de l'histoire naturelle de la maladie et/ou de la réponse thérapeutique.

L'objectif de ce tour d'horizon est de présenter les aspects cliniques les plus habituels et aussi les formes plus rares de la maladie de Gaucher ainsi que leur réponse au traitement, en se fondant sur la vaste expérience clinique acquise dans une clinique où sont suivis plus de 550 patients atteints de cette affection, dont un quart environ sont des enfants de moins de seize ans.

## DESCRIPTION DES TROIS TYPES DE MALADIE DE GAUCHER

La maladie de Gaucher est consécutive à un déficit héréditaire en enzyme  $\beta$ -glucocérébrosidase (EC 3.2.1.45) et à l'accumulation, qui en découle, d'un glycolipide, le glucocérébroside, dans les cellules du système réticulo-endothélial (monocytes-macrophages). Ces cellules où s'accumule le glucocérébroside portent le nom de « cellules de Gaucher » [1]. La majorité des mutations (plus de deux cents identifiées) sont des mutations « privées » (inconstantes, ndlr) ou rares. Celles qui ont une prévalence d'une certaine importance sont grossièrement classées en mutations légères, graves ou létales, en fonction de la présentation phénotypique, et en mutations sporadiques ou polymorphes, en fonction de l'haplotype [3]. Bien que des renseignements importants d'ordre pronostique puissent être tirés de l'identification précise des mutations (par analyse génétique), il n'y a pas de corrélation rigoureuse entre génotype et phénotype.

On distingue, classiquement, trois formes cliniques, selon l'absence (type I) ou la présence (types II et III) d'une atteinte neurologique [4]. Le type I (dit « de l'adulte »), c'est-à-dire la forme non neuronopathique, est la forme clinique la plus courante. Elle s'observe avec prédilection chez les Juifs ashkénazes [5]. La présentation clinique en est hétérogène, avec des symptômes pouvant débiter à tout âge, chez le nourrisson comme chez le vieillard. L'évolution de la maladie est également variable. Même chez les membres d'une famille partageant un génotype identique, la sévérité de l'affection varie d'un individu à l'autre. Cette disparité clinique est ca-

ractéristique du type I, même si un grand nombre de patients restent quasi asymptomatiques toute leur vie. Le diagnostic n'est alors porté, s'il est jamais fait, que lors d'un bilan pour un autre problème médical, ou lors d'un dépistage familial à l'occasion de la découverte de symptômes chez un membre de la famille, ou simplement de manière accidentelle lors d'un bilan prénuptial ou prénatal [6]. La présence, au niveau d'un allèle, de la mutation N370S (1226), qui est la plus fréquente des mutations rencontrées dans la maladie de Gaucher, semble protéger le sujet porteur contre le développement de la forme neuronopathique classique. Le génotype N370S/N370S est en effet celui qui est retrouvé le plus souvent chez les patients atteints du type I, en particulier chez les patients juifs ashkénazes. La durée de vie n'est généralement pas affectée.

Le type II (« infantile ») de la maladie de Gaucher ne connaît pas de prédilection ethnique. Sa présentation est plus aiguë et, de manière caractéristique, plus uniforme, avec des signes de début à la fois viscéraux et neurologiques, en particulier une spasticité, un strabisme, un trismus et une rétroflexion de la tête, apparaissant dans les six premiers mois de la vie [7]. Le décès, qui survient en règle avant l'âge de deux ans, est souvent consécutif à une pneumonie de déglutition et à un laryngospasme. On a décrit un sous-type extrêmement précoce de la maladie de Gaucher de type II [8] ; ses manifestations se rapprochent de celles observées dans le modèle expérimental de la souris « Null », avec décès dans la période périnatale.

La maladie de Gaucher de type III (« juvénile ») est panethnique. Elle regroupe tous les patients présentant des symptômes dans l'enfance et chez qui se manifeste au moins un signe neurologique [9]. Des cas précoces ont été observés en Suède. La symptomatologie comporte une participation osseuse, une augmentation importante du volume viscéral, des lésions pulmonaires ainsi que des signes d'atteinte du système nerveux central : spasticité, épilepsie ou apraxie

oculomotrice. Le génotype le plus souvent retrouvé ici est une mutation L444P (1448) homozygote.

La classification actuelle [10] range les patients présentant plus d'un signe neurologique et une participation organique modérée dans le type IIIa, alors que ceux chez qui l'on n'observe qu'une ophtalmoplégie horizontale supranucléaire mais une symptomatologie viscérale majeure appartiennent au type IIIb. Bien que les manifestations cardiaques soient rares dans la maladie de Gaucher, une variante des formes neuronopathiques, le type IIIc, a été décrite chez des patients arabes, japonais et espagnols présentant la mutation D409H (1342) sur le mode homozygote. Ces malades n'ont aucun des signes viscéraux mentionnés plus haut, mais seulement une ophtalmoplégie horizontale supranucléaire et une calcification progressive de l'aorte et/ou des valves mitrales, qui entraîne le décès à l'âge adulte jeune [11]. Le remplacement valvulaire, qui sauve la vie de ces patients, ne fait que prolonger la maladie, et le traitement par enzyme de substitution n'a pas notablement modifié le cours de l'atteinte cardiaque chez les quelques malades qui ont pu, jusqu'ici, bénéficier de ce traitement.

## SIGNES ET SYMPTÔMES

Le signe le plus précoce de la maladie de Gaucher est la splénomégalie. Dans les situations où la palpation de la rate est difficile, la splénomégalie peut être mise en évidence par des techniques d'imagerie telles que l'échographie, le CT scan ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'augmentation de volume progressive de la rate, qui débute dans les premières années de l'enfance, peut conduire à un hypersplénisme, à des douleurs abdominales, à une satiété précoce et, chez un grand nombre d'enfants, à un retard de croissance statural [12].

Une anémie et/ou une thrombopénie sont observées de façon quasi constante

chez les patients symptomatiques, beaucoup plus rarement une leucopénie. Les chiffres bas à la numération globulaire sont souvent découverts de façon accidentelle, lors d'un bilan systématique chez un sujet a priori en bonne santé ou au cours d'examen entrepris pour le diagnostic d'une affection aiguë. Des épisodes répétés d'épistaxis ou de saignement gingival, ou une asthénie chronique « inexplicée », en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune doivent attirer l'attention et faire penser à une thrombopénie et/ou une anémie importantes. Une thrombopénie cliniquement significative (des chiffres  $< 20000/\text{mm}^3$  ont été observés) peut exister alors que l'hémoglobine est dans les limites de la normale.

Une hépatomégalie est toujours observée, dans les formes légères comme dans les formes sévères, alors que les tests de l'exploration fonctionnelle hépatique sont rarement perturbés.

Il semble exister une prédilection aux infections chez les patients atteints de maladie de Gaucher [13], mais celle-ci est corrigée par la thérapie enzymatique. Une antibiothérapie prophylactique avant une opération ou lors de soins dentaires peut être envisagée.

L'existence d'une affection chronique n'exclut pas la présence concomitante d'autres affections, chroniques ou aiguës. Le médecin traitant doit donc s'assurer qu'il n'existe pas d'autres explications, en dehors de la maladie de Gaucher, à l'anémie et/ou à la thrombopénie, particulièrement si les chiffres de la numération baissent brutalement ou de manière sélective.

En ce qui concerne la carence martiale et la réduction de la capacité de fixation de fer, fréquemment observées chez les enfants comme chez les adultes atteints de maladie de Gaucher, il faut noter que, comme dans la population générale, les manifestations cliniques seront généralement plus marquées chez les femmes, notamment pendant les règles et au moment de l'accouchement.

La ferritine est élevée, tant chez l'adulte que chez l'enfant, mais ne reflète pas toujours les réserves de fer.

Une carence en vitamine B12 (< 200 pg/ml), plus souvent un abaissement chronique de sa concentration (< 300 pg/ml), est fréquente chez les patients atteints de maladie de Gaucher [14]. Elle a diverses expressions cliniques, certaines moins connues que la classique anémie macrocytaire ou que les manifestations neurologiques caractéristiques de carence en vitamine B12. Nous recommandons un dosage systématique de la vitamine B12 et, si nécessaire, l'apport d'un supplément.

## ATTEINTE OSSEUSE

L'atteinte osseuse se traduit par des symptômes qui comptent parmi les plus variables de la maladie de Gaucher, mais elle est probablement à l'origine des manifestations les plus invalidantes de cette affection. C'est tout particulièrement le cas des « crises douloureuses osseuses » de l'enfant, de survenue brutale, qui justifient le plus souvent le recours aux antalgiques. Ces épisodes, qui s'expriment par une rougeur, une sensibilité au toucher et un gonflement au niveau de la zone douloureuse, sont souvent pris à tort pour une ostéomyélite bactérienne, alors qu'ils sont spontanément résolutifs et n'évoquent pas un processus infectieux. Les aspirations peuvent être à l'origine d'infections iatrogènes. La meilleure approche thérapeutique est palliative. Il n'est pas rare que nous proposons aux adolescents présentant de telles crises un traitement antalgique à la demande, y compris par la morphine [15]. Nous ne recommandons en aucune circonstance le recours aux corticostéroïdes dans les crises osseuses de la maladie de Gaucher ; ces médicaments accroissent en effet le risque d'ostéonécrose.

Les fractures pathologiques ou les fractures consécutives à un traumatisme a minima (par exemple des côtes fracturées après avoir été pris dans les bras de quelqu'un), la nécrose avasculaire de la tête du fémur ou de l'humérus, ou encore les fractures-tassements du rachis sont des complications bien connues de la maladie de Gaucher. Alors que le trai-

tement par enzyme de remplacement, lorsqu'il est débuté dans l'enfance ou qu'il est administré avant le développement de complications irréversibles, réussit à prévenir l'ostéonécrose, il n'est pas certain que l'administration exogène de l'enzyme soit capable de faire régresser les lésions osseuses. Par conséquent, un traitement précoce par l'enzyme de substitution est fortement recommandé chez les enfants présentant des symptômes, de même que chez ceux dont le génotype (mutations N370S/84GG en particulier) est associé avec un mauvais pronostic.

## AUTRES ATTEINTES

### VISCÉRALES

L'atteinte pulmonaire est une complication rare dans le type I de la maladie, mais elle est une cause fréquente de décès dans les formes neuronopathiques [7, 8, 10, 12]. L'atteinte rénale est classiquement rare dans tous les types de la maladie de Gaucher.

## MÉTHODES

### DE DIAGNOSTIC

La mise en évidence d'une activité de la  $\beta$ -glucocérébrosidase inférieure à 15 % de la valeur normale dans les lymphocytes du sang périphérique, sur culture de fibroblastes cutanés ou sur amniocytes, est le test de référence pour le diagnostic de la maladie, mais il ne permet pas de déterminer avec certitude le type de l'affection, ni de prédire sa sévérité. L'analyse d'ADN (par la technique d'amplification en chaîne, PCR), outre qu'elle permet le génotypage, peut aider, parallèlement au dosage de l'activité de la  $\beta$ -glucocérébrosidase et à l'utilisation des critères cliniques, à orienter le conseil génétique.

L'inclusion récente des dosages de chitotriosidase [16] et de CCL 18/PARC [17] dans la batterie des tests auxiliaires d'évaluation a permis d'utiliser ces marqueurs biologiques d'appoint dans la surveillance thérapeutique.

## LE TRAITEMENT

Avant l'avènement de l'enzyme de substitution [2], le traitement de la maladie de Gaucher était purement palliatif, reposant, en particulier, sur le repos, le contrôle des infections, les antalgiques, le soutien psychologique, la physiothérapie et la chirurgie (splénectomie ou interventions orthopédiques).

De nos jours, la splénectomie est réservée à des situations particulières : quand le traitement par l'enzyme de remplacement n'est pas possible, quand il existe une thrombopénie mettant en jeu le pronostic vital ou lorsque les circonstances imposent une intervention majeure chez un patient à numération plaquettaire effondrée. De même, la greffe de moelle, qui a permis quelques guérisons, n'est plus justifiée à l'époque de l'enzyme de substitution.

La chirurgie orthopédique garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique, pour les patients dont la maladie a évolué vers la destruction des têtes fémorales ou humérales, ou la compression rachidienne, ainsi que dans certaines autres fractures pathologiques qui ne peuvent être traitées de manière conservatrice. La prothèse totale de hanche ne doit pas être écartée par l'argument de l'âge (par exemple chez des patients de dix-sept à vingt ans), car il a été montré qu'elle améliore la qualité de vie en soulageant la douleur et en offrant un meilleur avenir fonctionnel. Bien que l'enzyme de substitution semble augmenter la densité osseuse chez l'enfant [18] comme chez l'adulte, il est peut-être prématuré de penser qu'elle est capable de prévenir la survenue ultérieure de complications telles que les fractures ou l'ostéonécrose.

## LE TRAITEMENT PAR ENZYME DE REMPLACEMENT

Aujourd'hui, le traitement de base de la maladie de Gaucher et, sans conteste, des enfants symptomatiques est représenté par l'enzyme de remplacement, qui a été autorisée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en

1991. L'αglucérase (Cérédase®, Genzyme Inc.), d'origine placentaire, comme l'imiglucérase (Cérézyme®, Genzyme Inc.), c'est-à-dire la forme recombinante humaine de l'enzyme, ont toutes deux démontré leur bonne tolérance et leur efficacité sur l'hépatosplénomégalie et sur les symptômes hématologiques (mais non neurologiques) des patients symptomatiques présentant un type I [19] ou un type III [20] de maladie de Gaucher.

Le schéma thérapeutique débute par 15-60 UI/kg tous les quinze jours, quel que soit l'âge. Il semble que le schéma posologique utilisant la dose la plus forte permette d'obtenir des résultats plus rapidement, mais, quelle que soit la dose adoptée, on observe de manière constante une réduction spectaculaire de l'hépatosplénomégalie et une correction des paramètres hématologiques au cours des douze à trente-six premiers mois du traitement. Cependant, alors qu'il n'y a pas encore de recommandations sur l'utilisation de l'enzyme en traitement d'entretien, on observe chez tous les patients un plateau de la réponse thérapeutique.

L'enzyme de substitution n'est pas recommandée dans le traitement des bébés atteints du type II de la maladie de Gaucher [21], d'une part parce que l'enzyme est une molécule de grosse taille incapable de franchir la barrière hématoencéphalique, d'autre part en raison du dilemme éthique qu'il y aurait à employer un médicament onéreux dans une affection dont il ne modifiera pas le cours.

La question du coût de ce traitement spécifique a souvent mis la maladie de Gaucher en vedette. Etant donné que le prix d'une unité est de 4 \$, les dépenses représentées par le traitement d'un adulte de 75 kg recevant 120 UI/kg toutes les quatre semaines est, grossièrement, de 432 000 \$ par an, en sachant qu'il s'agit d'un traitement à vie (pour ce qui est des enfants, dont le poids est initialement inférieur à celui des adultes, le calcul du coût doit aussi tenir compte d'une durée de vie plus longue). Le traitement par l'enzyme de substitu-

tion a donc un coût très élevé. C'est pourquoi tous les patients présentant des symptômes ne peuvent bénéficier de cette thérapeutique, même si le fabricant a la générosité de mettre à la disposition de certains pays du tiers-monde des médicaments gratuits. Certains postulent toutefois que si le traitement était moins coûteux, la question des doses pourrait être revue ; quoi qu'il en soit, tant que le coût du traitement sera si élevé, de nombreux patients qui pourraient en bénéficier en seront exclus [22].

### AUTRES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Le traitement par réduction de substrat, qui repose sur l'administration orale de l'iminosugar N-butyl deoxynojirimycin (NB-DNJ ; OGT 918 ; Oxford Glyco-Sciences, UK), le chef de file d'une nouvelle famille de médicaments qui pourraient aussi être proposés dans d'autres maladies de surcharge glucolipidique, a récemment été utilisé chez des patients adultes présentant une maladie de type I et chez qui l'enzyme de substitution ne pouvait être utilisée [23]. A l'heure actuelle, cette forme de traitement n'est pas autorisée chez les enfants de moins de dix-huit ans, mais elle est évaluée dans des essais cliniques où sont inclus des enfants atteints du type III de la maladie (ainsi que d'autres présentant la maladie de Niemann-Pick de Type C).

Les autres options thérapeutiques incluent la thérapie génique, la thérapie par chaperone et d'autres petites molécules, ce qui fait de la maladie de Gaucher un modèle pour le développement d'alternatives thérapeutiques pouvant également bénéficier aux autres maladies de surcharge lysosomiale.

### CONCLUSION

Parce que les formes les plus dévastatrices de la maladie de Gaucher sont celles qui comportent des signes neurologiques, qui s'expriment toujours très tôt dans la vie, les pédiatres doivent connaître la maladie dans ses formes

cliniques les plus diverses et être conscients de l'importance de la précocité du diagnostic et du traitement, dans les cas où ce dernier est justifié. Le bilan de départ doit inclure un examen de tous les organes potentiellement concernés : rate, foie, sang, poumon, ainsi que la recherche d'une atteinte neurologique. L'atteinte osseuse est rare chez les tout-petits, mais les crises osseuses hyperalgiques et les fractures pathologiques peuvent se voir à cet âge ; dans ce cas, elles peuvent augurer une future atteinte grave de l'appareil osseux.

Le traitement par l'enzyme de substitution est la thérapeutique de référence, tout particulièrement chez les enfants. Ce traitement, débuté précocement, prévient vraisemblablement une détérioration spectaculaire chez les sujets à risque. Néanmoins, un grand nombre d'individus restent relativement asymptomatiques toute leur vie et, par conséquent, n'ont pas besoin d'être traités. □

### Références

- [1] BEUTLER E., GRABOWSKI G.A. : « Gaucher disease », in SCRIVER C.R., VALLE D., BEUDET A., SLY W.S. : *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, McGraw-Hill, New York, 2001 ; tome III, p. 3635-68.
- [2] BARTON N.W., BRADY R.O., DAMBROSIA J.M., DI BISCEGLIE A.M., DOPPELT S.H., HILL S.C., MANKIN H.J., MURRAY G.J., PARKER R.I., ARGOFF C.E. et al. : « Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease », *N. Engl. J. Med.*, 1991 ; 324 : 1464-70.
- [3] GRABOWSKI G.A., HOROWITZ M. : « Gaucher's disease : molecular, genetic and enzymological aspects », *Baillieres Clin. Haematol.*, 1997 ; 10 : 635-56.
- [4] KNUDSON A.G., KAPLAN W.D. : « Genetics of the sphingolipidoses », in ARONSON S.M., VOLK B.W. : *Cerebral Sphingolipidoses*, Academic Press, New York, 1962.
- [5] GRABOWSKI G.A. : « Gaucher disease : gene frequencies and genotype/phenotype correlations », *Genet. Test.*, 1997 ; 1 : 5-12.
- [6] AZURI J., ELSTEIN D., LAHAD A., ABRAHAMOV A., HADASHALPERN I., ZIMRAN A. : « Asymptomatic Gaucher disease implications for large-scale screening », *Genet. Test.*, 1998 ; 2 : 297-9.
- [7] KOLODNY E.H., ULLMAN M.D., MANKIN H.J. et al. : « Phenotypic manifestations of Gaucher disease : Clinical features in 48 biochemically verified type I patients and comment on type II patients », in DESNICK R.J., GATT S., GRABOWSKI G.A. : *Gaucher Disease : A Century of Delineation and Research*, Alan R. Liss, New York, 1982 ; p. 33-65.
- [8] SIDRANSKY E., SHERER D.M., GINNS E.I. : « Gaucher disease in the neonate : A distinct Gaucher phenotype is analogous to a mouse model created by targeted disruption of the glucocerebrosidase gene », *Pediatr. Res.*, 1992 ; 32 : 494-8.
- [9] SVENNERHOLM L., DREBORG S., ERIKSON A., GROTH C.G., HILLBORG P.O., HAKANSSON G., NILSSON O., TIBBLIN E. : « Gaucher disease of the Norrbottnian type (type III). Phenotypic manifestations », *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1982 ; 95 : 67-94.
- [10] PATTERSON M.C., HOROWITZ M., ABEL R.B., CURRIE J.N., YU K.T., KANESKI C., HIGGINS J.J., O'NEILL R.R., FEDIO P., PIKUS A. et al. : « Isolated horizontal supranuclear gaze palsy as a marker of severe systemic involvement in Gaucher's disease »,

*Neurology*, 1993 ; 43 : 1993-7.

[11] ABRAHAMOV A., ELSTEIN D., GROSS-TSUR V., FARBER B., GLASER Y., HADAS-HALPERN I., RONEN S., TAFKJDI M., HOROWITZ M., ZIMRAN A. : « Gaucher's disease variant characterized by progressive calcification of heart valves and unique genotype », *Lancet*, 1995 ; 346 : 1000-3.

[12] ZEVI S., ABRAHAMOV A., HADAS-HALPERN I., KANNAL R., LEVY-LAHAD E., HOROWITZ M., ZIMRAN A. : « Adult-type Gaucher disease in children : genetics, clinical features and enzyme replacement therapy », *Q. J. Med.*, 1993 ; 86 : 565-73.

[13] 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.

[14] GIELCHINSKY Y., ELSTEIN D., ABRAHAMOV A., GREEN R., MILLER J.W., ELSTEIN Y., ALGUR N., LAHAD A., SHINAR E., ZIMRAN A. : « High prevalence of low serum B12 in multi-ethnic Israeli population », *Brit. J. Haematol.*, 2001 ; 115 : 707-9.

[15] ELSTEIN D., ITZCHAKI M., MANKIN H.J. : « Skeletal involvement in Gaucher's disease », *Baillieres Clin. Haematol.*, 1997 ; 10 : 793-816.

[16] BEMBI B., CIANA G., MENGEL E., TERK M.R., MARTINI C., WENSTRUP R.J. : « Bone complications in children with Gaucher disease », *Br. J. Radiol.*, 2002 ; 75 suppl. 1 : A37-44.

[17] 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.

[18] BOOT R.G., VERHOEK M., DE FOST M., HOLLAK C.E., MAAS M., BLEIJLEVEN B., VAN BREEMEN M.J., VAN MEURS M., BOVEN L.A., LAMAN J.D., MORAN M.T., COX T.M., AERTS J.M. : « Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease : a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention », *Blood*, 2004 ; 103 : 33-9.

[19] PASTORES G.M., WEINREB N.J., AERTS H., ANDRIA G., COX T.M., GIRALT M., GRABOWSKI G.A., MISTRY P.K., TYLKI-

SZYMANSKA A. : « Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease », *Semin. Hematol.*, 2004 ; 41 suppl. 5 : 4-14.

[20] ALTARESCU G., HILL S., WIGGS E., JEFFRIES N., KREPS C., PARKER C.C., BRADY R.O., BARTON N.W., SCHIFFMANN R. : « The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease », *J. Pediatr.*, 2001 ; 138 : 539-47.

[21] ELSTEIN D., ABRAHAMOV A., ZIMRAN A. : « Ethical considerations for enzyme replacement therapy in neuronopathic Gaucher disease », *Clin. Genet.*, 1998 ; 54 : 179-84.

[22] ZIMRAN A., ABRAHAMOV A., ELSTEIN D. : « Children with type I Gaucher disease : growing into adulthood with and without enzyme therapy », *Isr. Med. Assoc. J.*, 2000 ; 2 : 80-1.

[23] COX T., LACHMANN R., HOLLAK C., AERTS J., VAN WEELY S., HREBICEK M., PLATT F., BUTTERS T., DWEK R., MOYSES C., GOW I., ELSTEIN D., ZIMRAN A. : « Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxyjirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis », *Lancet*, 2000 ; 355 : 1481-5.

## Communiqué de presse

# Le dépistage prénatal menacé

La France dispose à ce jour d'une organisation du dépistage prénatal parmi les plus efficaces au monde. L'échographie en représente l'élément clé. L'échographie de dépistage prénatal s'adresse à l'ensemble des familles et concerne les 800000 enfants naissant chaque année, auxquels elle permet un accueil périnatal adapté et des risques de séquelles à long terme minorés.

Depuis quelques années, cette situation se détériore, essentiellement en raison de l'arrêt d'activité ou de la réorientation professionnelle des praticiens compétents et motivés. Toutes les parties concernées, ministère, caisses d'Assurance maladie, sociétés savantes, syndicats médicaux, associations de familles, connaissent la cause principale de cette désaffection. Tous savent que les conditions notoirement obsolètes offertes aux médecins et aux sages-femmes ne permettent ni le maintien de leur exercice ni l'installation des praticiens nouvellement formés. Pour autant, le secteur public n'a pas développé de structures capables d'assumer la charge du dépistage prénatal.

La réduction de l'offre de soins, le décalage entre les tarifs opposables inférieurs à ce qu'ils étaient il y a vingt ans et les réalités d'une pratique professionnelle de qualité font peser sur les familles une inégalité d'accès au dépistage prénatal qui va grandissant.

Pour leur part, les professionnels n'ont pas attendu la parution du rapport que le Comité national technique de l'échographie de dépistage prénatal doit prochainement remettre au ministre de la Santé pour s'engager dans un processus de démarche qualité à la hauteur de l'attente des familles.

L'application des dispositions de la Classification commune des actes médicaux (CCAM), qui avaient reçu l'agrément de toutes les parties, pouvait permettre une sortie de crise. Malheureusement, dans un esprit de maîtrise comptable des dépenses de santé, l'UNCAM (Union nationale des caisses d'Assurance maladie) est revenue sur son engagement formel en date du 11 février 2005.

Ce dernier revirement met gravement en péril la pérennité du dépistage prénatal tel qu'il existe actuellement en France. A court terme, on peut prévoir le dysfonctionnement des Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et à plus long terme une régression de la prise en charge périnatale et de la prévention des handicaps.

Paris, le 12 avril 2005

### Contacts scientifiques

Dr Marc Althuser : 04 76 85 02 74 - Dr Roger Bessis : 01 55 42 77 00

### Service de presse et de communication

Marie-Hélène Coste, MHC Communication, 01 554222 10