

Faculté de médecine et médecine dentaire

Maladie de Gaucher en Belgique : Enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Étude observationnelle rétrospective multicentrique

Auteur : Déborah COSTARD

Promoteur : Professeur Cédric HERMANS

Présidente du jury : Professeur Christiane VERMYLEN

Lecteurs : Professeur Nicole STRAETMANS

Professeur François-Guillaume DEBRAY

Professeur Dominique BOULET

Année académique 2018-2019

3^{ème} année de master en médecine à finalité spécialisée

Table des matières

Résumé	1
Abstract	2
1. Introduction.....	3
1.1. Epidémiologie	3
1.2. Génétique	3
1.3. Physiopathologie	3
1.4. Classification.....	4
1.4.1. Type 1 : Non neuropathique.....	4
1.4.2. Type 2 : Neuropathique aigüe	4
1.4.3. Type 3 : Neuropathique chronique	5
1.4.4. Autres	5
1.5. Manifestations cliniques	5
1.5.1. Présentation clinique.....	5
1.5.2. Hépatosplénomégalie.....	6
1.5.3. Manifestations hématologiques.....	6
1.5.4. Manifestations osseuses	6
1.5.5. Manifestations neurologiques.....	7
1.5.6. Complications oncologiques.....	7
1.5.7. Atteinte pulmonaire	8
1.6. Diagnostic	9
1.6.1. Diagnostic différentiel	10
1.6.2. Intérêt d'un diagnostic précoce.....	10
1.6.3. Algorithmes de diagnostic	11
1.6.4. Analyse sur gouttes de sang séché.....	12
1.6.5. Dosage de l'activité plasmatique des chitotriosidases.....	13
1.7. Prise en charge	14
1.7.1. Traitements palliatifs.....	14

1.7.2. Thérapie spécifique	14
1.7.3. Autres	16
1.8. Suivi	17
2. Matériel et méthodes.....	18
2.1. Patients et récolte de données	18
2.2. Sous-cohortes.....	19
2.3. Méthodes et analyses statistiques	20
2.4. Aspect éthique.....	20
3. Résultats	21
3.1. Cohorte totale : Description des patients	21
3.1.1. Généralités	21
3.1.2. Enjeux diagnostiques.....	23
3.1.3. Enjeux thérapeutiques	24
3.2. Sous-cohortes.....	25
3.2.1. Comparabilité entre les patients dont le délai diagnostique a été supérieur ou inférieur à un an	25
3.2.2. Comparabilité entre les patients splénectomisés et non splénectomisés.....	26
3.3. Analyses statistiques	28
3.3.1. Diagnostic en moins d'un an versus diagnostic en plus d'un an	28
3.3.2. Splénectomie versus absence de splénectomie.....	33
3.4. Autres types de maladie de Gaucher	34
4. Discussion	35
4.1. Délai diagnostique	35
4.2. Splénectomie.....	36
4.3. Traitement.....	36
4.4. Biais et limites.....	37
4.5. Perspectives d'avenir.....	38
5. Conclusion	39

Remerciements.....	40
Bibliographie.....	41

Résumé

La maladie de Gaucher est une pathologie de surcharge lysosomale à caractère génétique autosomique récessif. Son diagnostic est régulièrement retardé en raison de la méconnaissance des praticiens à son sujet et de sa présentation clinique aspécifique alors qu'elle peut être diagnostiquée par le dosage de l'activité de la β -glucocérébrosidase dans les cellules nucléées. Un délai important dans l'établissement du diagnostic peut mener à des manifestations débilitantes et parfois irréversibles de la maladie. Il existe cependant des traitements par remplacement enzymatique ou par réduction de substrat efficaces et prévenant l'apparition de ces complications. La splénectomie n'est pas indiquée et ne devrait être réalisée que si elle est inévitable, le cas échéant un traitement médicamenteux devrait être instauré dès que possible.

Ce travail est une étude observationnelle rétrospective multicentrique portant initialement sur les patients atteints de la maladie de Gaucher aux CUSL et s'étant ensuite étendue à trois autres centres permettant de totaliser treize patients. Ces patients ont été répartis par deux fois en deux sous-cohortes : les patients diagnostiqués en moins d'un an versus les patients diagnostiqués en plus d'un an et les patients splénectomisés versus les patients non splénectomisés. Ces cohortes se sont avérées comparables en regard des facteurs confondants identifiés.

Le délai diagnostic était supérieur à un an dans plus de la moitié des cas (53,8%). La thrombopénie ($p = 0,022$) et la splénomégalie ($p < 0,001$) étaient significativement plus importantes chez les patients de cette sous-cohorte par rapport à celle des patients diagnostiqués en moins d'un an. Il n'existait pas de différence significative pour les autres paramètres étudiés bien qu'une tendance au développement d'une maladie plus sévère ($p = 0,07$) et à l'hépatomégalie ($p = 0,098$) puisse être évoquée. Une splénectomie a été réalisée chez 15,4% des patients. Par rapport aux patients n'ayant pas été splénectomisés le risque de présenter une ostéonécrose avasculaire était plus élevé ($p = 0,046$). En ce qui concerne les traitements, la majorité des patients étaient traités par thérapie de remplacement enzymatique (76,9%) et d'autres par remplacement de substrat (15,4%).

En conclusion, un délai diagnostic important semble effectivement être un facteur de risque pour le développement de caractéristiques plus graves de la maladie de Gaucher et la splénectomie semble favoriser l'apparition d'une ostéonécrose avasculaire. Une étude à échelle nationale serait cependant nécessaire pour confirmer ces résultats et obtenir des données démographiques belges. La création d'un registre national et l'identification de centres d'expertise faciliteraient ce travail et permettraient une meilleure prise en charge des patients.

Abstract

The Gaucher Disease is an autosomic recessive lysosomal storage disease. The diagnosis is often delayed due to the lack of knowledge among physician and the non-specificity of its clinical manifestations while it can easily be made by measuring the glucocerebrosidase activity in nucleated cells. An important diagnostic delay can lead to severe and sometimes irreversible complications although specific medical treatment allows an improvement of the lifetime and the quality of life of patients. A splenectomy, unless formally indicated, should not be performed because of its negative impact on several symptoms of the disease. If splenectomy is necessary a medical therapy by enzyme replacement or substrate reduction should immediately be initiated.

This dissertation is a multicenter retrospective observational study concerning initially patients with Gaucher disease in the CUSL and then extended to three other centers comprising thirteen patients. Four groups of patients where compared : those diagnosed in less than one year versus those diagnosed in more than one year and those who underwent a splenectomy versus those who did not. No relevant confounding factor could be found.

The diagnostic delay was upper than one year in more than half of the cases (53,8%). Greater thrombocytopenia ($p = 0,022$) and splenomegaly ($p < 0,001$) were found among patients whose diagnosis was at least one year delayed. Although there were no significant difference a trend to develop a severe disease ($p = 0,07$) and a greater hepatomegaly ($p = 0,098$) could also be found among those patients. 15,4% of the patients underwent a splenectomy. Compared to those who did not, a higher rate of avascular osteonecrosis ($p = 0,046$) was experienced. Regarding the treatments most of the patients have received an enzyme replacement therapy (76,9%) and some of the others a substrate reduction therapy (15,4%).

In conclusion an important diagnostic delay seems to be a risk factor for the developing of severe consequences of the Gaucher Disease and a splenectomy promotes avascular necrosis. A national-scaled study should be performed to confirm those results and obtain Belgian demographic data. The creation of a national register and the identification of specialized centers could ease this work and allow a better follow-up by trained physicians.

1. Introduction

La Maladie de Gaucher est la maladie de surcharge lysosomale la plus courante. Elle est secondaire à des mutations du gène codant pour la β -glucocérébrosidase localisé sur le chromosome 1q21 dont résulte un déficit de l'activité enzymatique de la β -glucocérébrosidase. Ce déficit mène donc à une accumulation de glucosylcéramide au sein des lysosomes des macrophages, qui ainsi engorgés sont nommés « cellules de Gaucher ». [1, 2] Il s'agit d'une maladie multi-organique et de présentation hétérogène, bien qu'impliquant le plus souvent une splénomégalie et une thrombopénie, pouvant mener à des complications débilantes et éventuellement mortelles.

1.1. Epidémiologie

La prévalence de la Maladie de Gaucher dans la population générale est d'environ 1 : 40.000 à 1 : 60.000. Elle est cependant influencée par les origines ethniques et est par exemple plus fréquente dans la population des Juifs Ashkénazes. [3]

Il n'existe pas de données au sujet de la démographie de cette pathologie en Belgique. Cependant, une étude réalisée en 1999 aux Pays-Bas a estimé qu'elle concernait, tous types confondus, 1,16 nouveau-né sur 100.000 naissances vivantes. [4]

1.2. Génétique

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive, cela signifie que les deux parents doivent être porteurs de la mutation pour donner naissance à un enfant atteint de la Maladie de Gaucher et que cela a 25% de chances de se produire.

Le gène codant pour la β -glucocérébrosidase se trouve en position 1q21. Plus de 200 mutations ont été décrites et la mutation N370S, liée à la maladie de Gaucher de type 1, est la plus fréquente. [1]

Le phénotype et la sévérité de la maladie ne peuvent pas être corrélés de manière fiable au génotype du patient. [5]

1.3. Physiopathologie

La β -glucocérébrosidase qui clive normalement le glucosylcéramide, un produit métabolique issu entre autres de la membrane des érythrocytes, en une molécule de céramide et une molécule de glucose, est déficitaire chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher. L'excès de glucosylcéramide et d'autres glycolipides est alors stocké dans les cellules de la lignée des macrophages et des monocytes ainsi appelés « cellules de Gaucher » induisant, bien que les

mécanismes physiopathologiques exacts restent méconnus, un dysfonctionnement multi-organique progressif à commencer par le système réticulo-endothélial. [6]

Il est cependant évident que ces séquelles sont liées à la localisation et à la migration des macrophages engorgés de sphingolipides. La moelle osseuse se retrouve envahie par des monocytes, ce qui provoque une cytopénie. Dans le foie, ce sont les cellules de Kupffer qui accumulent le glucosylcéramide, ce qui provoque une hépatomégalie ainsi qu'une fibrose. Au niveau des os, les ostéoclastes activés induisent une ostéonécrose avasculaire, une ostéoporose, des fractures pathologiques et des douleurs osseuses chroniques. Des maladies infiltratives du poumon peuvent être observées suite à la saturation des macrophages alvéolaires. La présence de macrophages tissulaires dans la rate engendre une splénomégalie massive, une cytopénie et un état hypermétabolique qui occasionne de la fatigue. [5]

1.4. Classification

Il existe 3 types majeurs et 2 types mineurs de la Maladie de Gaucher.

1.4.1. Type 1 : Non neuropathique

Il s'agit de la forme la plus courante, avec une prévalence de 1 : 50.000 à 1 : 100.000 dans le monde et de 1 : 850 parmi les Juifs Ashkénazes. [7]

Les manifestations cliniques peuvent survenir à n'importe quel âge et sont variées (osseuses, hépatospléniques, hématologies, pulmonaires) mais il n'y a pas d'atteinte primaire du SNC, bien que des complications neurologiques puissent survenir secondairement aux troubles de la coagulation ou à l'atteinte osseuse. [1]

La Maladie de Gaucher de type 1 n'influence pas seulement la qualité de vie mais également l'espérance de vie, qui est diminuée d'environ 9 ans, passant de 77,1 ans dans la population générale à 68,2 ans. [8]

1.4.2. Type 2 : Neuropathique aiguë

Sa prévalence est inférieure à 1 : 100.000. [5]

Les manifestations cliniques apparaissent durant la première année et l'espérance de vie est inférieure à 2 ans. [5] Elles se présentent sous forme d'une atteinte primaire du SNC avec un développement psychomoteur limité caractérisé par des signes bulbaires et pyramidaux ainsi que des anomalies cognitives. Les principaux signes observés sont un strabisme, un trismus, une paralysie supranucléaire progressive (ophtalmoplégie), une rétroflexion de la colonne cervicale et ce sont

également des nouveau-nés qui présentent un faciès particulier. [9, 10] Contrairement au type 1, il n'y a pas d'atteinte osseuse. [1]

1.4.3. Type 3 : Neuropathique chronique

Sa prévalence est inférieure à 1 : 100.000. [5]

Les manifestations cliniques apparaissent durant la jeune enfance et sont d'évolution lente, permettant une survie parfois jusqu'à 20 ou 40 ans. Elles sont similaires à celles du type 1 avec en plus une atteinte primaire du SNC caractérisée par une apraxie oculomotrice, un nystagmus horizontal, des convulsions et une épilepsie myoclonique progressive. [1, 9] Une cyphoscoliose d'apparition progressive à l'âge adulte a également été décrite chez certains de ces patients. [11]

1.4.4. Autres

Deux autres types, la forme létale du nouveau-né et la forme cardiovasculaires, ont été décrits et sont encore plus rares. [1]

1.5. Manifestations cliniques

Nous discutons ici essentiellement de la Maladie de Gaucher de type 1, dont les manifestations cliniques ont la particularité d'être multi-organiques.

1.5.1. Présentation clinique

Chez l'adulte, la présentation clinique est principalement caractérisée par des symptômes généraux (fatigue, hématomes et saignements fréquents, ménorragies, inappétence, douleurs abdominales), des douleurs osseuses, une hépatomégalie, une splénomégalie, une anémie et une thrombocytopénie. Parmi les symptômes moins courants (moins de 50% des patients) peuvent être retrouvées des déformations en flacon d'Erlenmeyer, des fractures pathologiques, des délabrements articulaires, une ostéonécrose, une ostéopénie et également une infiltration de la moelle osseuse. [12]

Lorsque la maladie apparaît durant l'enfance elle est plus agressive et la présentation clinique est caractérisée par des symptômes généraux (hématomes et saignements fréquents, développement pubertaire retardé, retard de croissance), une hépatomégalie, une splénomégalie et une thrombocytopénie. Parmi les symptômes moins courants (moins de 50% des patients), peuvent être retrouvés des douleurs osseuses, une anémie, une ostéopénie, des déformations en flacon d'Erlenmeyer et une infiltration de la moelle osseuse. [13]

Les manifestations de la Maladie de Gaucher présentent une grande hétérogénéité interindividuelle car plusieurs génotypes différents existent, et un même génotype peut se traduire

par différents phénotypes. Par exemple un patient souffrant de NASH (stéatose hépatique non liée à une prise excessive d'alcool) a une atteinte hépatique plus marquée, alors qu'un patient thalassémique présente plus facilement une anémie et que les altérations osseuses sont plus importantes chez un patient ostéoporotique. L'hétérogénéité est également intra-individuelle, les organes d'un même individu étant atteints à différents degrés et répondant différemment au traitement. [10]

1.5.2. Hépatosplénomégalie

La manifestation viscérale majeure et largement répandue est l'hépatosplénomégalie. [14] Une splénomégalie isolée est possible mais rarement décrite car retrouvée à un stade précoce de la maladie, or il s'agit généralement d'un diagnostic réalisé tardivement.

1.5.3. Manifestations hématologiques

Une thrombopénie inférieure à 120.000 plaquettes par μL de sang touche 60% des patients atteints non splénectomisés au moment du diagnostic, et 25% de ceux-ci ont moins de 60.000 plaquettes par millimètre cube. L'absence de thrombopénie est généralement observée lorsque le diagnostic est posé à un stade précoce de la maladie. [10, 14] Une anémie est moins couramment retrouvée et touche 35% des patients. [14]

Ces manifestations sont dues d'une part au dysfonctionnement de la rate qui induit une destruction des thrombocytes, et d'autre part à une infiltration de la moelle osseuse par des cellules de Gaucher diminuant leur production ainsi que celle des hématies. [10]

1.5.4. Manifestations osseuses

La physiopathologie de l'atteinte osseuse dans la Maladie de Gaucher est méconnue, cependant différents mécanismes semblent être impliqués. Tout d'abord les cellules de Gaucher infiltrant et altèrent la moelle osseuse ainsi que l'os trabéculaire. Ensuite, le processus inflammatoire intrinsèque à la maladie mène à une activation des ostéoclastes et à une inactivation des ostéoblastes. [10, 15, 16]

Les manifestations osseuses sont variées. D'une part, et il s'agit de la manifestation osseuse la plus fréquemment retrouvée lors du diagnostic, la moelle osseuse est envahie de cellules de Gaucher, bien que les mécanismes physiopathologiques exacts ne soient pas connus. [17] Les autres manifestations osseuses, telles que la nécrose squelettique, la déminéralisation menant à l'ostéoporose et à des fractures pathologiques et les déformations en flacon d'Erlenmeyer, ont une progression et une sévérité variables en fonction des patients, comme le reste des manifestations de cette maladie. Du fait que les manifestations viscérales et hématologiques peuvent passer

inaperçues et que le patient ne rapporte pas toujours correctement ses symptômes, les lésions osseuses peuvent parfois progresser jusqu'à l'apparition de complications graves. [18] Lorsque le diagnostic est posé chez un enfant, une taille inférieure au percentile 5 peut être observée dans 28% des cas, et chez 28% d'entre eux la taille est comprise entre le percentile 5 et le percentile 25. [13]

Il s'agit parfois de l'aspect le plus handicapant de la maladie. En effet cette manifestation peut mener à des fractures à répétition, à une nécrose aseptique nécessitant la mise en place d'une prothèse ou tout simplement à des douleurs osseuses chroniques. L'impact sur la vie quotidienne peut donc être très important. [10, 15, 16]

1.5.5. Manifestations neurologiques

La maladie de Gaucher de type 1 est qualifiée de non neurologique, cependant des études ont démontré que l'incidence de la maladie de Parkinson est plus élevée à tous les âges parmi les patients atteints de la maladie de Gaucher, et que parmi les patients parkinsoniens 10% seraient porteurs d'une mutation de la β -glucocérébrosidase. Ces derniers développent la maladie de Parkinson plus précocement et présentent des symptômes plus sévères que les patients parkinsoniens non porteurs de la mutation. Bien que la physiopathologie exacte de ce phénomène ne soit pas comprise, il semblerait qu'il y ait un lien entre le dysfonctionnement lysosomal, l'absence de β -glucocérébrosidase et l'accumulation neuronale d' α -synucléine typique de la maladie de Parkinson. [19-24]

Il s'agit là encore d'un enjeu majeur dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. En effet, alors qu'il n'existe pas encore de traitement à long terme efficace dans la maladie de Parkinson, traiter la maladie de Gaucher chez les patients qui en sont atteints et même chez les porteurs pourrait arrêter la progression de la maladie de Parkinson. Bien qu'aucune étude à ce jour n'ait permis de prouver cette hypothèse, des essais cliniques sont en cours afin de la mettre à l'épreuve. Ainsi un screening des patients atteints de la maladie de Parkinson pourrait dans l'avenir permettre de détecter de nouveaux cas de maladie de Gaucher et aider à améliorer la qualité et l'espérance de vie de ces patients. [10, 21-24]

1.5.6. Complications oncologiques

Différentes études ont démontré un lien entre la maladie de Gaucher et une incidence plus élevée de certaines pathologies malignes. Parmi les patients atteints de maladie de Gaucher, le risque relatif de cancer est de 1.7. Celui de cancer hématologique est compris entre 25.0 et 51.1, plus particulièrement le myélome multiple dont le risque relatif est augmenté entre 3.5 et 12.7. Il n'existe pas de preuve formelle concernant les tumeurs solides car les données sont essentiellement basées sur des case reports, cependant ont été décrits des risques augmentés de carcinomes

hépatocellulaires et rénaux. [25] Tout comme dans la population générale le risque de cancer augmente avec l'âge, mais cet effet de l'âge serait plus prononcé en cas de maladie de Gaucher puisque la différence avec la population contrôle se marque particulièrement au-delà de 40 ans. [26]

La physiopathologie exacte de ce phénomène n'est pas entièrement comprise. Elle pourrait impliquer une dérégulation du système immunitaire avec un état inflammatoire chronique et un dysfonctionnement du système de réparation de l'ADN. La splénectomie pourrait être un facteur favorisant de complication oncologique, bien que le niveau de preuve soit faible. [26]

Finalement, le rôle du traitement par remplacement enzymatique ou par réduction du substrat sur l'incidence de développement de gammopathies monoclonales ou de pathologies malignes n'est pas clair, mais il pourrait jouer un rôle de prévention. [26]

1.5.7. Atteinte pulmonaire

Dans certains cas des atteintes pulmonaires peuvent être observées.

D'une part une atteinte pulmonaire interstitielle ou une consolidation alvéolaire, voire lobaire, peuvent être observées secondairement à l'accumulation de cellules de Gaucher au niveau pulmonaire. [27]

Ensuite ont été décrits des cas d'hypertension artérielle pulmonaire dans un contexte de maladie de Gaucher. En cas d'atteinte hépatique cela peut s'expliquer par une hypertension porto-pulmonaire. Cependant ce phénomène a été observé chez des patients dont l'atteinte hépatique était nulle ou minime, et serait dans ce cas due à la migration de macrophages dysfonctionnels induisant un remaniement de la vascularisation pulmonaire. Peu de données sont actuellement disponibles concernant la physiopathologie exacte de ce phénomène. Il semblerait cependant que cette condition soit favorisée par le fait d'être une femme ou d'avoir subi une splénectomie. [28]

Finalement l'atteinte hépatique de la maladie peut parfois mener à un syndrome hépato-pulmonaire se traduisant par une hypoxémie de repos et un hippocratisme digital avec une radiographie thoracique strictement normale. Seule une scintigraphie permettra alors de mettre en évidence la présence de nombreux shunts intra-pulmonaires. [27]

1.6. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Gaucher n'est pas évident car il s'agit d'une maladie dont la présentation clinique est peu spécifique et qui reste méconnue même des hématologues et oncologues [6], or une grande majorité des patients atteints les consultent au cours de leur recherche d'un diagnostic car les premières manifestations sont souvent une splénomégalie et une thrombocytopénie. Cependant le manque de sensibilisation à cette maladie induit un retard de diagnostic pouvant parfois aller jusqu'à plus de 10 ans et mener à des complications. [6] Voici plusieurs éléments permettant de le réaliser.

Tout d'abord, le bilan clinique et biologique de base bien qu'aspécifique peut faire évoquer le diagnostic. Il révèle essentiellement une hépatosplénomégalie, une thrombocytopénie, une anémie et des lésions osseuses. [12] Cependant ces symptômes sont communs à différentes pathologies hématologiques malignes. [6]

Ensuite, des analyses biochimiques permettent de confirmer le diagnostic en documentant un déficit de l'activité enzymatique de la β -glucocérébrosidase dans les leucocytes du sang périphérique. Chez les patients malades elle est généralement inférieure à 15%, mais le niveau d'activité ne peut être corrélé de façon fiable à la gravité des différentes manifestations cliniques. Il s'agit du gold-standard. [1, 5, 27] Les laboratoires de biologie clinique belges qui réalisent cette analyse sont l'Universitair Ziekenhuis Brussel, l'Universitair Ziekenhuis Gent et l'Universitair Ziekenhuis Leuven. En Belgique les résultats de l'analyse sont obtenus en 3 mois et coûtent environ 360€ dont 10€ sont à charge du patient en ordre de mutuelle.

Finalement, il est également possible de confirmer le diagnostic génétiquement par identification de la mutation causale sur le gène codant pour la β -glucocérébrosidase localisé sur le chromosome 1q21. Plus de 200 mutations ont été décrites et la mutation N370S, liée à la maladie de Gaucher de type 1, est la plus fréquente parmi les patients caucasiens. [1, 2] Le seul laboratoire de biologie clinique belge qui réalise cette analyse est l'Universitair Ziekenhuis Brussel. En Belgique les résultats de l'analyse sont obtenus en 3 mois et reviennent à environ 200€ dont 10€ sont à charge du patient en ordre de mutuelle.

La présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse ne permet pas de poser un diagnostic formel car plusieurs autres pathologies peuvent y induire la présence de pseudo cellules de Gaucher et les vraies sont souvent confondues avec ces dernières. [1]

1.6.1. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la maladie de Gaucher doit essentiellement être réalisé avec d'autres pathologies hématologiques parfois malignes telles que la leucémie lymphoblastique aiguë, le myélome multiple, le lymphome non-Hodgkinien, la leucémie myéloïde chronique, la leucémie à tricholeucocytes et la myélofibrose. [10]

1.6.2. Intérêt d'un diagnostic précoce

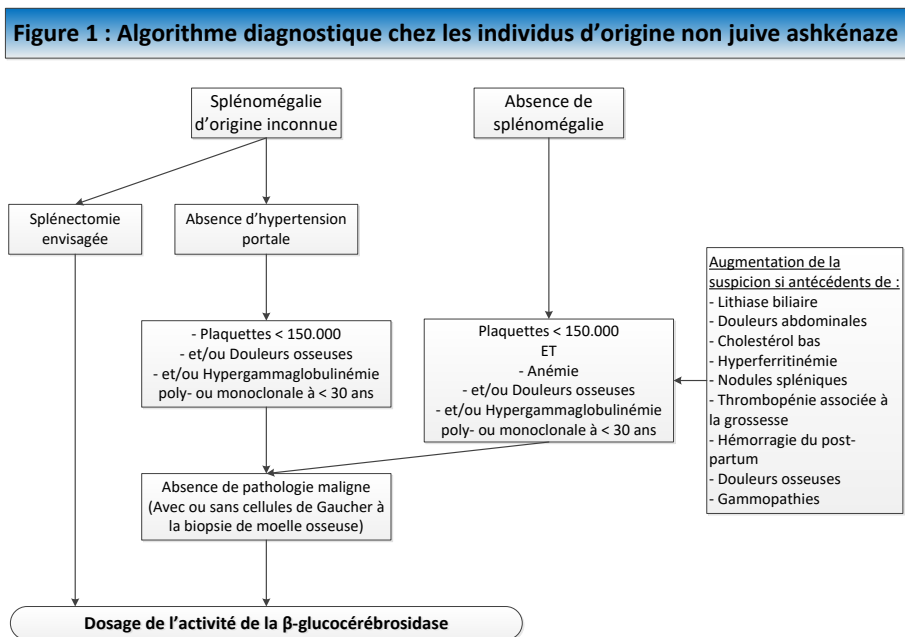
Le diagnostic précoce de la maladie de Gaucher est essentiel afin de mettre en place rapidement un traitement qui permettra de prévenir ou de d'inverser les complications de la maladie. [6, 7, 29] En effet, si elle n'est pas traitée, elle peut mener à un décès prématuré lié à des saignements, une hypertension pulmonaire, des maladies hépatiques, un sepsis, un retard de croissance, des complications dues à d'importantes lésions osseuses et d'une manière générale à une dégradation de la qualité de vie des patients. [6, 7]

Pour ces raisons, la maladie de Gaucher devrait être systématiquement recherchée chez certains patients se présentant avec une splénomégalie et / ou une thrombocytopénie. Le premier groupe est composé des patients chez lesquels ont été exclus les différentes pathologies hématologiques malignes, l'anémie hémolytique, la thalassémie, le purpura thrombopénique immun et l'hypertension portale. [5, 7, 30, 31] Le second groupe inclut les patients chez lesquels a été posé le diagnostic de splénomégalie idiopathique, de thrombocytopénie idiopathique ou atypique, d'hématomes et saignements inexpliqués ou d'hyperferritinémie avec une saturation normale de la transferrine. [6, 7, 32] Le troisième groupe représente les patients d'origine juive ashkénaze. [7]

1.6.3. Algorithmes de diagnostic

Deux algorithmes ont été proposés par Mistry et al. afin de dépister cette pathologie chez les patients atteints de splénomégalie et / ou de thrombocytopénie. [33]

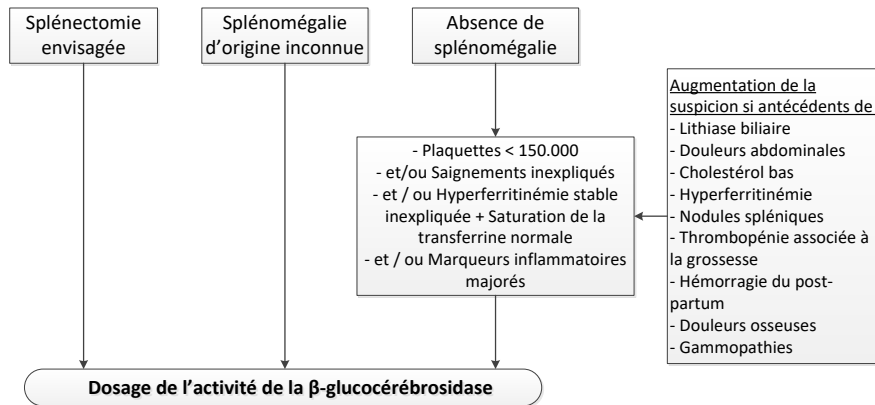
Dans la population des adultes qui ne sont pas d'origine juive ashkénaze, les pathologies hématologiques malignes sont bien plus fréquentes (1 : 2500) que la maladie de Gaucher (1 : 50.000) et doivent donc être écartées en priorité en cas de splénomégalie avant de réaliser un test enzymatique pour la maladie de Gaucher (Fig. 1). Cependant, un tel test devrait toujours être réalisé lorsqu'une splénectomie est envisagée car celle-ci est associée à des manifestations hépatiques, pulmonaires et osseuses plus sévères de la maladie. [7]



Adapté de Mistry, P.K., et al., *A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms*. American Journal of Hematology, 2011. **86**(1): p. 110-115.

Dans la population des Juifs Ashkénazes par contre, la fréquence de la maladie de Gaucher est beaucoup plus élevée et cette maladie doit être recherchée en première intention en cas de splénomégalie ou d'autres symptômes associés à cette pathologie. [7]

Figure 2 : Algorithme diagnostique chez les individus d'origine juive ashkénaze



Adapté de Mistry, P.K., et al., *A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms*. American Journal of Hematology, 2011. **86**(1): p. 110-115.

L'algorithme de Mistry pour les individus n'étant pas d'origine juive ashkénaze a été évalué lors d'une étude observationnelle réalisée par Motta et al. sur 196 patients référés à 35 unités d'hématologie italiennes avec comme plainte une splénomégalie et / ou une thrombocytopénie ainsi qu'un des critères cités par l'algorithme ci-dessus. De plus, l'équipe a combiné cet algorithme avec la réalisation d'un test de dépistage sous forme d'une analyse sur sang séché (ou dried blood spot ou DBS) à la recherche de l'activité de la β -glucocérébrosidase, avant de rechercher celle-ci dans les cellules nucléées car il s'agit d'un test plus difficile à réaliser en routine. Cette étude a démontré l'efficacité de l'algorithme et de la réalisation d'un DBS pour réaliser un diagnostic précoce de la maladie et ainsi mettre en place plus rapidement un traitement. Cependant, il est à noter que les résultats du test DBS sont à prendre avec précaution car ils ne sont pas aussi fiables que ceux du test de référence, le dosage enzymatique sur les cellules nucléées, bien qu'il soit plus facile à réaliser en routine car ce dernier ne se fait que dans certains centres spécialisés. [33]

1.6.4. Analyse sur gouttes de sang séché

L'étude de Motta et al. a démontré que la réalisation d'un test de dépistage sous forme d'une analyse sur sang séché (ou dried blood spot ou DBS) à la recherche de l'activité de la β -glucocérébrosidase est un test de dépistage fiable chez les patients chez lesquels la maladie de Gaucher est suspectée. Cependant bien qu'il s'agisse d'un test rapide et plus facile à réaliser en routine que le test enzymatique sur les cellules nucléées qui est le test de référence, ses résultats sont à interpréter avec précaution.

En effet lors de l'étude, seuls 6 des 34 patients dont le DBS était positif présentaient effectivement une activité diminuée de la β -glucocérébrosidase. Parmi les 161 patients dont le DBS était négatif, l'un avait une histoire familiale de maladie de Gaucher et en était effectivement atteint,

et le dosage de l'activité de la β -glucocérébrosidase n'a pas été effectué chez les autres. Le DBS est donc un outil de screening et en aucun cas un test diagnostique. [33]

En Belgique les DBS peuvent être analysés à l'Universitair Ziekenhuis Gent, à l'Universitair Ziekenhuis Antwerpen et à l'HUDERF.

1.6.5. Dosage de l'activité plasmatique des chitotriosidases

Les chitotriosidases sont des β -glucosaminidases produites par les macrophages activés. L'élévation de leur taux d'activité chez les patients atteints de la maladie de Gaucher est donc secondaire à la présence massive et multisystémique de macrophages engorgés de glycolipides. [34]

Cependant il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique de la maladie de Gaucher car les chitotriosidases peuvent également être majorées dans d'autres types de maladies de surcharge lysosomale, essentiellement des sphingolipidoses. [34] La sensibilité de ce test n'est pas non plus parfaite car il existe une mutation du gène codant pour la chitotriosidase induisant une disparition complète de l'expression de cette enzyme. Il s'agit d'un allèle pour lequel 40% des patients caucasiens sont hétérozygotes et 6% homozygotes. [35]

Il s'agit donc plutôt d'un biomarqueur permettant un suivi de l'évolution de la maladie chez des patients chez lesquels le diagnostic a déjà été posé que d'un outil diagnostique. Il permet également d'évaluer l'efficacité des traitements de remplacement enzymatique et de réduction de substrat dont l'initiation est corrélée avec une diminution de l'activité plasmatique des chitotriosidases. [36]

1.7. Prise en charge

Il existe deux types de traitements de cette pathologie : Les traitements palliatifs destinés à améliorer les symptômes de la maladie, et les thérapies spécifiques de la maladie de Gaucher. Une prise en charge optimale inclut les deux ainsi qu'un suivi régulier du patient. [1, 7]

Un point clé de la prise en charge reste cependant d'éviter de réaliser une splénectomie. En effet si celle-ci permet de corriger la thrombopénie ainsi que l'anémie, elle aggrave les autres aspects de la maladie et notamment les atteintes osseuses. [1, 7, 10] Cela serait dû au fait que le lieu de prédilection d'accumulation des cellules de Gaucher est la rate et qu'en l'absence de celle-ci, elles s'accumulent dans les différents autres organes et notamment les os, y renforçant les manifestations cliniques. [37]

1.7.1. Traitements palliatifs

Ceux-ci comprennent entre autres des transfusions sanguines et un apport de fer pour pallier le déficit en thrombocytes et en érythrocytes, des traitements antalgiques contre les douleurs osseuses, des procédures orthopédiques et un apport en biphosphonates et de calcium pour pallier les lésions osseuses. [1]

1.7.2. Thérapie spécifique

Il existe deux types de thérapies spécifiques de la maladie de Gaucher.

Les thérapies de remplacement enzymatique (imiglucérase, velaglucérase alfa, taliglucérase) consistent à donner au patient une forme (semi-)synthétique de la β -glucocérébrosidase car la leur est absente ou déficiente. Ainsi les glycolipides et notamment la glucosylcéramide peuvent être dégradés par cette enzyme comme ils devraient l'être physiologiquement, et ne s'accumulent plus dans les cellules de la lignée des macrophages. [1, 38] Elles sont administrées en première ligne et, bien qu'il existe plusieurs molécules, il ne semble pas y avoir de différence significative entre elles ; seule la taliglucérase n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne. [1]

L'imiglucérase ou Cerezyme® (Sanofi) fut la première enzyme de remplacement disponible en 1993, autrefois sous le nom d'aglucérase ou Ceredase®, et la velaglucérase alfa ou VRPIV® (Shire) fut la seconde en 2010. Elles sont indiquées dans les maladies de Gaucher de type 1 et pour l'imiglucérase dans le type 3 car elles ne passent pas la barrière hémato-encéphalique et n'ont donc aucun impact sur les manifestations neurologiques extrêmement sévères du type 2. [37]

Il s'agit de médicaments administrés par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines, chaque séance durant entre une et deux heures. La dose est ajustable en fonction des manifestations cliniques de chaque patient. Il est habituellement recommandé de commencer par administrer de hautes doses (60 UI/kg) pour ensuite les diminuer progressivement jusqu'à la dose minimale efficace lorsque les objectifs thérapeutiques sont atteints. Ceux-ci comprennent une amélioration de l'anémie, de la thrombopénie, de l'hépatosplénomégalie, des plaintes osseuses et chez les enfants de la courbe de croissance, de l'atteinte pulmonaire, de leur bien-être général et finalement de certains marqueurs biochimiques. Ces paramètres se normalisent typiquement en 24 à 48 mois en fonction notamment de la sévérité des différentes atteintes lorsque le traitement a été entamé. Il faut ensuite adapter la dose pour chaque patient, ne la diminuer que si les objectifs thérapeutiques sont atteints et ne l'augmenter qu'après s'être assuré que l'aggravation des symptômes n'est pas due à une autre pathologie. Malgré l'absence de recommandation officielle, il semblerait approprié de ne pas diminuer la dose de maintien sous 30 UI/kg afin de ne pas accroître les signes radiologiques de l'atteinte osseuse. Les patients peu symptomatiques peuvent cependant entamer et maintenir le traitement à de plus petites doses. [37, 39]

Le seul effet secondaire documenté des thérapies de remplacement enzymatique est une réaction allergique impliquant de l'urticaire, des diarrhées, de l'hypotension et une gêne laryngée. Cela concerne 3% des patients, bien qu'ils soient plus nombreux à développer de manière asymptomatique des anticorps contre l'enzyme. La grossesse n'est pas une contre-indication et le traitement permet au contraire de contrôler la maladie qui peut s'aggraver à cette occasion et de limiter la thrombopénie dont les conséquences peuvent être catastrophiques lors de l'accouchement. [37]

Ce traitement est indiqué pour les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 uniquement s'ils sont symptomatiques ou si leurs marqueurs biologiques sont perturbés, et toujours indiqué en cas de maladie de Gaucher de type 3. [37]

Aucune thérapie de remplacement enzymatique n'a démontré sa supériorité, cependant seule l'imiglucerase est approuvée dans la maladie de Gaucher de type 3. [37]

Le coût de ces médicaments est important : Le prix de l'imiglucerase s'élève à 1.361€ pour un flacon de 300 UI et celui du velaglucerase alfa à 1.560€, sachant qu'un adulte de 70kg en début de traitement consomme environ 8400 UI par mois. [40]

Les thérapies de réduction du substrat (miglustat ou Zavesca®, eliglustat ou Cerdelga®) réduisent la quantité de glycosphingolipides dans le corps et donc dans les macrophages en

empêchant leur formation. Le miglustat a été le premier mis sur le marché en 2002. Il est donné en seconde ligne car les différentes études réalisées montrent que bien que ce traitement soit efficace, il l'est moins que les thérapies de remplacement enzymatique. Ces études semblent montrer qu'il est indiqué chez les patients stables précédemment traités par thérapie de remplacement enzymatique ou ne répondant pas bien à celle-ci, cependant le niveau de preuve de ces recommandations est faible. [1, 41] L'eliglustat quant à lui a reçu l'autorisation de mise sur le marché en 2015 après avoir montré son efficacité versus placebo ainsi qu'une absence d'infériorité par rapport à l'imiglucérase. Il peut être donné en traitement de première ligne car il a une meilleure efficacité sur les paramètres hématologiques et sur les atteintes osseuses que le miglustat. Cependant en raison de sa métabolisation par le cytochrome P450 CYP2D6, l'instauration de ce traitement nécessite de rester vigilant aux interactions médicamenteuses et de réaliser un génotype de ce complexe enzymatique. [37]

Ces traitements sont indiqués dans la maladie de Gaucher de type 1 exclusivement. Ils ne le sont pas dans la maladie de Gaucher de type 3, le miglustat car il n'a pas montré son efficacité et l'eliglustat car il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. [37, 42]

Les principaux avantages des thérapies de réduction de substrat sont qu'elles peuvent être prises per os, et que le miglustat particulièrement est moins coûteux : 5.741€ pour une boîte correspondant à 28 jours de traitement. [40, 41] Une boîte d'eliglustat coûte quant à elle 21.489€ pour 28 jours de traitement également, bien que la posologie varie en fonction du statut métaboliseur du CYP2D6 de chaque patient. [40] Cependant les effets secondaires sont plus importants par rapport aux thérapies de remplacement enzymatique, surtout concernant le miglustat, et comprennent par ordre décroissant de fréquence des troubles digestifs, une perte de poids, des tremblements et des neuropathies périphériques. [43]

Actuellement, des thérapies géniques se basant sur des promoteurs rétroviraux et lentiviraux augmentant l'expression de la β -glucocérébrosidase sont à l'étude. Elles ont montré une amélioration du phénotype de la maladie dans le modèle murin et sont encore à l'étude chez l'être humain afin de déterminer leur efficacité en fonction de la mutation causale, ainsi que leur innocuité. [44]

1.7.3. Autres

D'autres traitements existent mais leurs bénéfices sont limités et leur efficacité rarement prouvée. La splénectomie totale ou partielle peut être nécessaire en cas de splénomégalie massive ou de thrombopénie incontrôlable, mais elle aggrave souvent les autres manifestations de la maladie, notamment les manifestations osseuses. [45] Une splénectomie partielle peut cependant prévenir

cela. [1, 7] La transplantation hépatique est rarement nécessaire, et celle de moelle osseuse serait bénéfique en cas de maladie de Gaucher de type 3, il y a cependant un manque de preuves. Quant à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, aucun essai randomisé n'a été réalisé. [1]

1.8. Suivi

Le « Belgian Working Group on Gaucher's Disease » préconise une surveillance rapprochée de l'évolution et de la sévérité de la maladie comprenant : [42]

Sur le plan hématologique, la réalisation d'un hémogramme toutes les 4 à 8 semaines durant les deux premières années ;

Sur le plan viscéral, une évaluation annuelle des volumes hépatique et splénique par un examen clinique et une échographie ainsi qu'une élastographie tous les 2 ou 3 ans ;

Sur le plan osseux, un suivi en fonction des symptômes pouvant comprendre une radiographie des sites atteints y compris une radiographie panoramique de la mandibule, une scintigraphie osseuse, une évaluation de la fraction grasseuse dans la moelle osseuse par QCSI (quantitative chemical shift imaging) ou IRM. En cas d'ostéopénie une absorptiométrie biphotonique à rayons X devrait être réalisée chaque année, et en cas d'atteinte osseuse lors du diagnostic une mise-au-point complète devrait être réalisée tous les 3 à 4 ans ;

Sur le plan pulmonaire, des investigations ne doivent être réalisées que si le diagnostic initial avait mis en évidence une pathologie pulmonaire ;

Finalement, chez les enfants un suivi rapproché des courbes de croissances doit être réalisé.

2. Matériel et méthodes

2.1. Patients et récolte de données

Le but de ce mémoire est de tenter de dresser un état des lieux à propos de la maladie de Gaucher en Belgique et plus particulièrement ses enjeux diagnostiques via l'étude et l'analyse de cas.

Tout d'abord, nous avons procédé à la recherche dans la base de données des Cliniques Universitaires Saint-Luc de tous les patients chez lesquels le diagnostic de maladie de Gaucher a été posé ou évoqué. Nous avons ensuite analysé ces cas afin de déterminer les différents paramètres repris dans la section « Résultats ».

Au terme de cette recherche, nous avons réalisé que le nombre de patients concernés aux CUSL était extrêmement restreint. Huit patients ayant consulté ou ayant été hospitalisés aux CUSL et pour lesquels le diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1 a été posé ont été identifiés depuis 1976. Chez un neuvième patient, la pathologie a été évoquée avant qu'il ne soit perdu de vue. En l'absence de confirmation du diagnostic, il a été exclu de l'étude. Notons également qu'un cas de maladie de Gaucher de type 2 et un cas de maladie de Gaucher de type 3 ont été recensés.

Nous avons donc contacté des médecins travaillant dans d'autres hôpitaux en Wallonie afin d'ajouter leurs patients à l'étude et permettre une meilleure représentativité de l'étude. Le professeur Dominique Boulet qui travaille au CHR Mons-Hainaut suit une patiente. Le professeur François-Guillaume Debray en suit quant à lui six au CHC de Liège et à la Clinique de l'Espérance à Montegnée, dont trois faisaient déjà partie des patients recensés à Saint-Luc. Finalement le docteur Renaud Roufosse travaillant également au CHC de Liège suit quant à lui un patient.

Nous arrivons donc à un total de treize patients atteints par la maladie de Gaucher de type 1 et deux par un autre type de la maladie. Nous avons étudié ces derniers séparément en raison des différences majeures que présentent ces pathologies en termes de symptomatologie et de pronostic.

Les données recueillies ont été :

- Année de naissance
- Sexe
- Type de la maladie
- Âge d'apparition des premiers symptômes
- Praticien ayant réalisé le diagnostic
- Nombre de thrombocytes le plus bas relevé
- Hémoglobine la plus basse relevée
- Volume splénique
- Volume hépatique
- Atteintes osseuses
- Atteintes neurologiques
- Atteintes oncologiques
- Atteintes pulmonaires
- Autres symptômes
- Pathologies associées
- Antécédents familiaux
- Méthodes diagnostiques
- Traitement
- Suivi
- Splénectomie
- Décès

2.2. Sous-cohortes

Nous avons par deux fois divisé les patients en deux sous-cohortes.

La première division a été faite en fonction du délai diagnostique : un groupe contenait les patients diagnostiqués en moins d'un an ($n = 6$) et l'autre les patients diagnostiqués en plus d'un an ($n = 7$).

La seconde division discriminait les patients en fonction de la réalisation ou non d'une splénectomie : le premier groupe concernait les patients non splénectomisés ($n = 10$) et le second les patients splénectomisés ($n = 2$). Une patiente a été volontairement écartée car ayant subi une splénectomie partielle, elle n'adhérait à aucun des deux groupes.

2.3. Méthodes et analyses statistiques

Sur le plan des analyses statistiques nous avons utilisé les tests de Wilcoxon-Mann-Whitney et de Fisher afin d'évaluer la comparabilité des sous-cohortes.

Pour les variables qualitatives nominales nous avons employé le test exact de Fisher, car le test du Chi² était contre-indiqué en raison du faible nombre de patients.

Pour les variables quantitatives nous avons employé le test de Wilcoxon-Mann-Whitney ou le test t de Student en fonction du résultat du test de Shapiro-Wilk. Si celui-ci démontrait que chacune des deux sous-cohortes suivait la loi normale pour la variable étudiée, le test t de Student était préféré.

Le logiciel utilisé pour la réalisation des statistiques est le logiciel R (version 3.5.2).

2.4. Aspect éthique

L'étude a été approuvée par le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire des Cliniques Saint-Luc.

3. Résultats

3.1. Cohorte totale : Description des patients

3.1.1. Généralités

La cohorte totale des patients affectés par la maladie de Gaucher de type 1 est composée de treize patients. Deux patients présentent une maladie de Gaucher d'un autre type et seront discutés ultérieurement.

Il est important de souligner que parmi les patients trois fratries existent : la première est composée de trois sœurs, la seconde d'un frère et d'une sœur et la dernière de deux frères.

Aucun patient n'était d'origine juive ashkénaze. La répartition entre les hommes et les femmes est équitable. La consanguinité paraît jouer un rôle mais la présence de trois sœurs ayant des parents consanguins peut biaiser les résultats.

Tableau 1. Sexe et antécédents	Cohorte totale (n = 13)	Pourcentage (%)
Sexe		
Féminin	7	53,8
Masculin	6	46,2
Antécédents familiaux		
Consanguinité	4	30,8
Atteinte familiale	7	53,8
Aucun	5	38,5

L'âge d'apparition des premiers symptômes est extrêmement variable allant de deux mois à cinquante-six ans. Cependant une majorité des patients (77%) avaient moins de quinze ans lorsqu'ils se sont pour la première fois présentés en consultation avec des plaintes liées à la maladie de Gaucher.

Les manifestations cliniques étaient celles attendues.

Nous observons ainsi qu'une majorité des patients (53,8%) a présenté une splénomégalie considérée comme sévère selon le « Belgian Working Group on Gaucher's Disease » et qu'une majorité également (53,8%) a présenté une thrombopénie considérée comme sévère par ce même groupe d'experts. [42] L'hépatomégalie et l'anémie semblent quant à elles moins sévères.

Les plaintes osseuses sont très variables en termes de présentation et de sévérité et nous pouvons noter que près d'un tiers des patients (30,8%) n'en a présenté aucune. Cela peut s'expliquer par le fait que le traitement a été initié dans l'enfance chez ces derniers.

Quant aux complications oncologiques elles sont presque totalement absentes et aucune atteinte oncologique hématologique n'a été mise en évidence malgré le fait que six patients ont actuellement plus de 50 ans et sont donc dans la tranche d'âge à risque. Parmi ces six patients seuls deux ont initié un traitement avant leur cinquantième année.

Les complications pulmonaires et neurologiques sont totalement absentes au sein de la cohorte.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie	Cohorte totale (n = 13)	Pourcentage (%)
Âge des premiers symptômes		
≤ 1 an	4	30,8
1 an < âge ≤ 5 ans	2	15,4
5 ans < âge ≤ 15 ans	4	30,8
> 15 ans	3	23,1
Splénomégalie		
< 5	4	30,8
5 à 15	7	53,8
> 15	2	15,4
Hépatomégalie		
< 1,25	5	38,5
1,25 à 2,5	7	53,8
> 2,5	1	7,7
Thrombopénie		
< 25.000/mm ³	5	38,5
25.000/mm ³ à 49.000/mm ³	2	15,4
50.000/mm ³ à 74.000/mm ³	2	15,4
75.000/mm ³ à 99.000/mm ³	1	7,7
> 100.000/mm ³	3	23,1
Anémie		
< 6,5 g/dL	2	15,4
6,5 g/dL à 7,9 g/dL	4	30,8
8 g/dL à 9,4 g/dL	1	7,7
9,5 g/dL à 10,9 g/dL	2	15,4
≥ 11 g/dL	4	30,8
Atteintes osseuses		
Douleurs osseuses	8	61,5
Tendinopathie	3	23,1
Ostéopénie	6	46,2
Fractures	4	30,8
Nécrose avasculaire	3	23,1
Absence	4	30,8
Atteintes oncologiques		
Atteinte oncologique hématologique	0	0
Atteinte hématologique solide	1	7,7
Absence	12	92,3

3.1.2. Enjeux diagnostiques

Ici le délai diagnostique est défini par le nombre d'années séparant l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Son interprétation est partiellement faussée du fait de la présence de trois fratries dans la cohorte. En effet le diagnostic ayant été posé pour l'ainé, la maladie de Gaucher a été recherchée chez ses cadets dès l'apparition des premiers symptômes.

Il est évident que les spécialistes posant le plus souvent le diagnostic sont des pédiatres et des hématologues, certains étant hématologues pédiatriques.

En ce qui concerne la méthode diagnostique, plusieurs patients ont bénéficié d'une biopsie de moelle ou hépatique, méthode qui ne permet cependant pas de poser le diagnostic. Le DBS a été effectué chez deux patients et onze sur treize ont bénéficié du dosage de l'activité sanguine de la β -glucocérébrosidase, qui est le seul test permettant de poser le diagnostic formellement.

Tableau 3. Enjeux diagnostiques	Cohorte totale (n = 13)	Pourcentage (%)
Délai diagnostique		
< 1 an	6	46,2
> 1 an	7	53,8
Médecin ayant posé le diagnostic		
Hématologue pédiatrique	4	30,8
Hématologue	2	15,4
Pédiatre	3	23,1
Généticien	2	15,4
Inconnu	2	15,4
Méthodes diagnostiques		
Biopsie hépatique	4	30,8
Biopsie de moelle osseuse	6	46,2
DBS	2	15,4
Activité de la β -glucocérébrosidase	11	84,6
Analyse génétique	8	61,5

3.1.3. Enjeux thérapeutiques

Dix patients sont traités par thérapie de remplacement enzymatique, neuf par imiglucérase et un par velaglucérase alfa. Deux patients sont traités par thérapie de remplacement de substrat, l'une par miglustat et l'autre par eliglustat. Un dernier patient ne reçoit aucun traitement.

Deux patients ont dû bénéficier d'une splénectomie inévitable alors que le diagnostic avait déjà été posé. Pour l'une d'entre eux, au cours d'une grossesse la maladie de Gaucher s'est déséquilibrée et la thrombopénie aggravée, à un tel point que l'opération est devenue nécessaire. Une troisième a subi une splénectomie partielle.

Tableau 4. Enjeux thérapeutiques	Cohorte totale (n = 13)	Pourcentage (%)
Splénectomie		
Totale	2	15,4
Partielle	1	7,7
Non réalisée	10	76,9
Thérapie spécifique		
Remplacement enzymatique	10	76,9
Réduction de substrat	2	15,4
Aucun	1	7,7

3.2. Sous-cohortes

Nous débutons par l'évaluation de la comparabilité des différentes sous-cohortes afin d'identifier les facteurs confondants capables d'induire un biais dans l'analyse du lien.

3.2.1. Comparabilité entre les patients dont le délai diagnostique a été supérieur ou inférieur à un an

Sept patients appartiennent à la sous-cohorte des patients diagnostiqués en moins d'un an et six patients appartiennent à celle des patients diagnostiqués en plus d'un an.

Voici les facteurs confondants dont la comparabilité a été étudiée :

- Sexe ratio
- Âge d'apparition des premiers symptômes
- Symptomatologie initiale
- Pathologies associées

Nous avons comparé le ratio féminin / masculin, qui est de 2 pour la sous-cohorte moins d'un an et de 0,75 pour la sous-cohorte plus d'un an, à l'aide d'un test de Fisher¹. Celui-ci a montré l'absence de différence significative entre les échantillons ($p = 0,592$).

Tableau 5. Sexe des patients		
	Diagnostic < 1 an (n = 6)	Diagnostic > 1 an (n = 7)
Féminin	4	3
Masculin	2	4

L'âge d'apparition des premiers symptômes a été évalué par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney qui a démontré la comparabilité des deux sous-cohortes ($p = 0,667$).

Tableau 6. Âge d'apparition des premiers symptômes		
	Diagnostic < 1 an (n = 6)	Diagnostic > 1 an (n = 7)
≤ 1 an	3	1
1 an < âge ≤ 5 ans	1	1
5 ans < âge ≤ 15 ans	1	3
> 15 ans	1	2

¹ Nous avons ici utilisé un test de Fisher plutôt qu'un test du khi-carré en raison du faible nombre de patients dans chacune des deux sous-cohortes.

En ce qui concerne la symptomatologie initiale nous avons à nouveau employé un test de Fisher qui s'est révélé non significatif ($p = 1$).

Tableau 7. Symptomatologie initiale		
	<u>Diagnostic < 1 an</u> (n = 6)	<u>Diagnostic > 1 an</u> (n = 7)
Atteinte osseuse	1	1
Diathèse hémorragique	5	6

Finalement les pathologies associées ont été testées avec un test de Fisher et les résultats sont non significatifs ($p = 1$). La pathologie en question est une maladie mitochondriale touchant deux patientes issues de la même fratrie.

Tableau 8. Pathologies associées		
	<u>Diagnostic < 1 an</u>	<u>Diagnostic > 1 an</u>
Présence	1	1
Absence	5	6

3.2.2. Comparabilité entre les patients splénectomisés et non splénectomisés

La sous-cohorte des patients splénectomisés contient deux patients alors que celle des patients non splénectomisés en contient dix. La treizième patiente a été exclue car ayant subi une splénectomie partielle elle n'appartient pas de manière évidente à l'une ou l'autre des sous-cohortes.

Nous étudions ici les facteurs confondants suivants :

- Sexe ratio
- Âge d'apparition des premiers symptômes
- Symptomatologie initiale

Le ratio féminin / masculin est strictement identique dans les deux groupes à 0,5 ($p = 1$).

Tableau 9. Sexe des patients		
	<u>Splénectomie</u> (n = 2)	<u>Pas de splénectomie</u> (n = 10)
Féminin	1	5
Masculin	1	5

Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été employé afin de comparer l'âge d'apparition des différents symptômes dans chacune des sous-cohortes. Il s'est révélé non significatif ($p = 0,451$).

Tableau 10. Âge d'apparition des premiers symptômes		
	<u>Splénectomie (n = 2)</u>	<u>Pas de splénectomie (n = 10)</u>
≤ 1 an	0	3
1 an < âge ≤ 5 ans	0	2
5 ans < âge ≤ 15 ans	1	3
> 15 ans	1	2

Enfin la symptomatologie initiale a été évaluée par un test de Fisher qui a confirmé la comparabilité des patients splénectomisés et non splénectomisés ($p = 1$).

Tableau 11. Symptomatologie initiale		
	<u>Splénectomie (n = 2)</u>	<u>Pas de splénectomie (n = 10)</u>
Atteinte osseuse	0	2
Diathèse hémorragique	2	8

3.3. Analyses statistiques

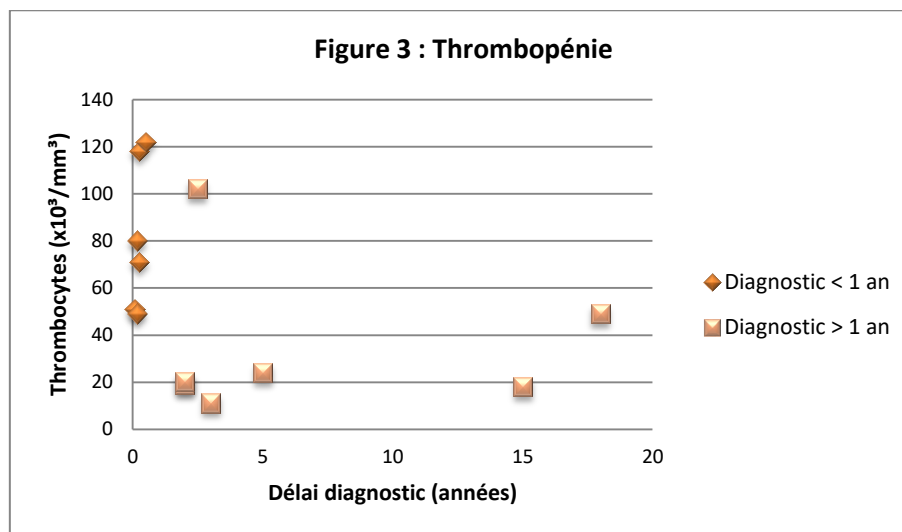
3.3.1. Diagnostic en moins d'un an versus diagnostic en plus d'un an

Thrombopénie

La thrombopénie étant une variable quantitative nous réalisons un test de Shapiro-Wilk afin d'évaluer la normalité dans chacun des groupes et ainsi déterminer quel test est le plus adapté entre le test t de Student et le test de Mann-Whitney.

Le test de Shapiro-Wilk a montré une normalité au sein du groupe des patients diagnostiqués en moins d'un an ($p = 0,239$) tout en mettant en évidence une absence de normalité pour le groupe des patients diagnostiqués en plus d'un an ($p = 0,007$). Ceci est probablement dû à la présence dans cette dernière sous-cohorte d'un patient dont le taux de thrombocytes le plus bas équivalait à $102.000/\text{mm}^3$.

Nous avons dans ce contexte réalisé un test de Wilcoxon-Mann-Whitney révélant une différence significative entre les deux sous-cohortes ($p = 0,022$).

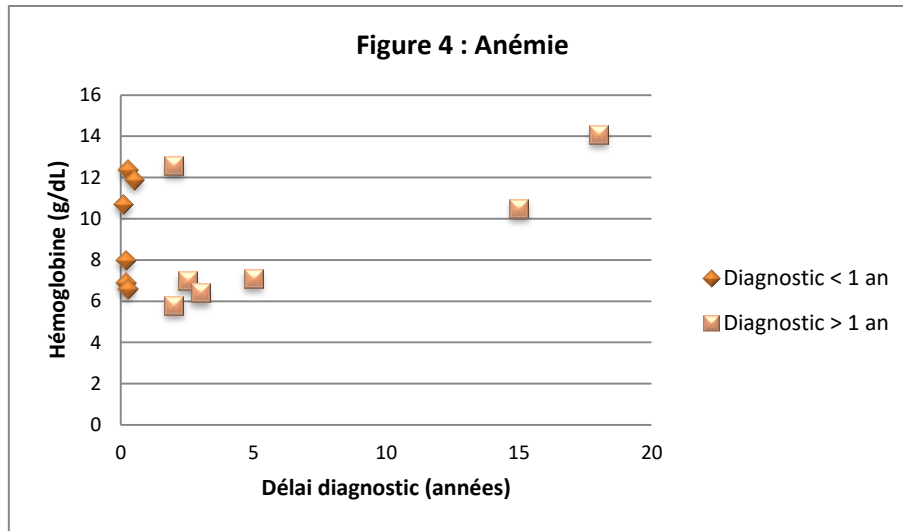


Anémie

La même méthode est utilisée pour l'évaluation de l'anémie.

Le Shapiro-Wilk montre que tant la série des patients diagnostiqués en moins d'un an ($p = 0,245$) que celle des patients diagnostiqués en plus d'un an ($p = 0,168$) suivent la loi normale.

Nous réalisons donc un test t de Student qui ne permet pas de mettre en évidence une différence significative entre les deux groupes ($p = 0,840$).

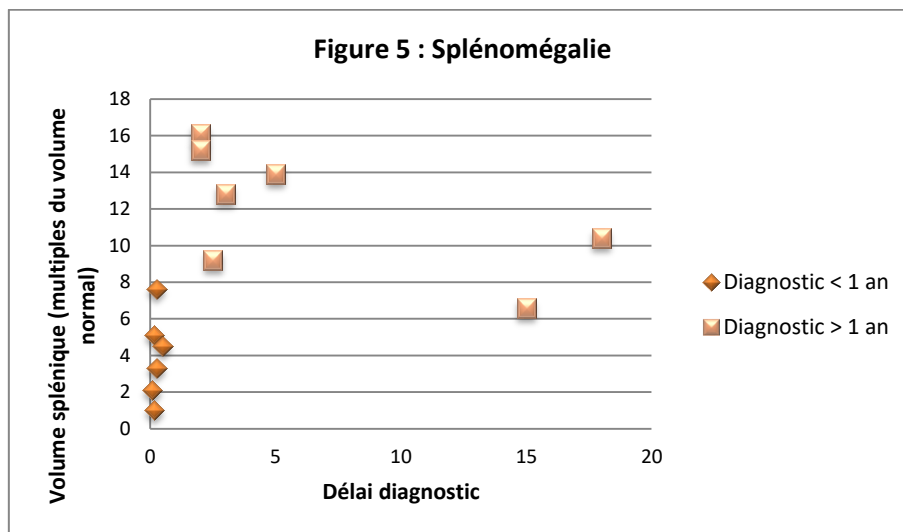


Splénomégalie

Le volume de la rate de chaque patient a été exprimé en termes de multiple de la taille normale en fonction de l'âge et du sexe. [46, 47]

Nous utilisons ici également un test t de Student car le Shapiro-Wilk a montré une normalité au sein du premier ($p = 0,953$) et du second groupes ($p = 0,787$). Le test a prouvé une différence significative entre les deux groupes ($p < 0,001$).

Nous notons que tous les patients n'ont pas bénéficié de la même méthode d'évaluation du volume splénique : certains ont bénéficié d'une IRM ou d'un CT-scan volumétriques tandis que pour d'autres seul un protocole échographique était disponible. Dans ces derniers cas le volume a été estimé à partir de la longueur splénique, or il s'agit là d'une méthode comportant des inexactitudes. [47]

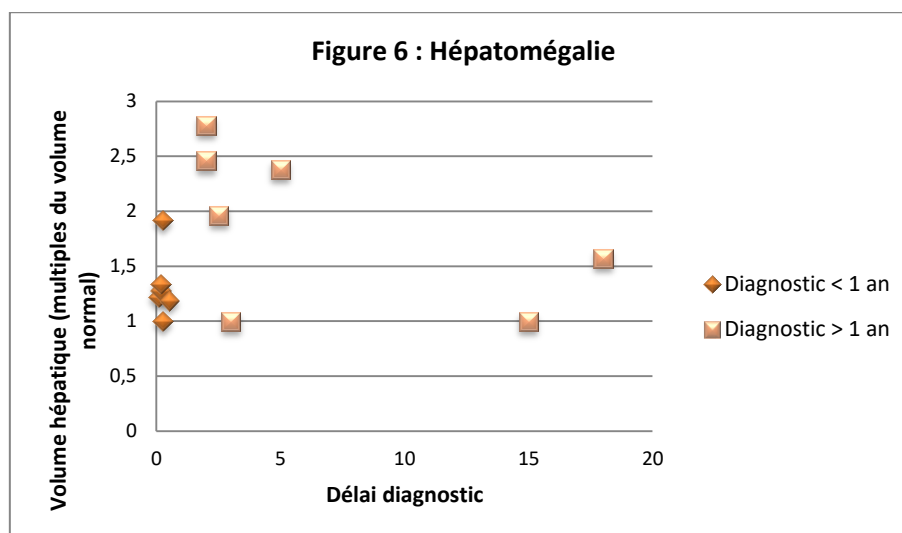


Hépatomégalie

De la même manière que pour la rate, le volume du foie de chaque patient a été traduit en multiples de la taille normale selon de l'âge et le sexe. [47, 48]

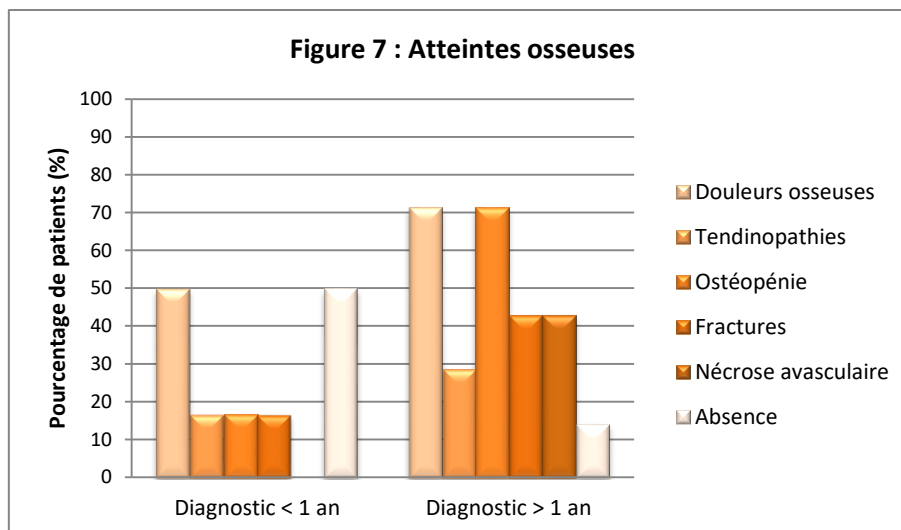
Le test de Shapiro-Wilk a de nouveau indiqué que les deux cohortes suivent la loi normale ($p = 0,110$ et $p = 0,400$). Le test t du Student a donc été réalisé et, bien que n'étant pas significatif ($p = 0,098$), il a pu montrer une tendance à l'hépatomégalie plus marquée parmi les patients diagnostiqués en plus d'un an.

La même remarque que pour l'évaluation du volume splénique peut être faite ici, puisque les patients ont bénéficié de différents types d'imagerie dans le cadre de la mise au point de leur maladie de Gaucher.



Atteintes osseuses

Les différents types d'atteintes osseuses ont été évalués séparément à l'aide d'un test de Fisher. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Les paramètres s'en rapprochant le plus sont l'ostéopénie (OR = 0,103 ; IC 95% : [0,001 ; 1,737] ; $p = 0,103$) et la nécrose osseuse avasculaire (OR = 0 ; IC 95% : [0 ; 2,578] ; $p = 0,192$) qui semblent plus fréquentes chez les patients diagnostiqués en plus d'un an.



Sévérité

Le « Belgian Working Group on Gaucher's Disease », composé de 9 chercheurs belges, a proposé en 2016 des guidelines basées sur les recommandations internationales, une revue de la littérature et l'expérience personnelle de chacun de ses membres. [42]

Nous allons ici comparer leur classification clinique de la sévérité de la maladie de Gaucher aux résultats obtenus lors de cette étude. Voici une version simplifiée de leur classification :

Tableau 12. Critères de classification clinique de la maladie de Gaucher de type 1			
Sévérité	Légère	Modérée	Sévère
Hémoglobine (g/dL)	> 10	8 à 10 2 g/dL sous la limite inférieure pour l'âge ¹	< 8 > 3 g/dL sous la limite inférieure pour l'âge ¹
Thrombocytes (/mm ³)	> 100.000	50.000 à 100.000	< 50.000
Volume splénique ²	< 5	5 à 15	> 15
Volume hépatique ²	< 1,25	1,25 à 2,5	> 2,5
Atteinte osseuse	-	-	Nécrose avasculaire

Un critère suffit pour considérer la pathologie comme modérée ou sévère.

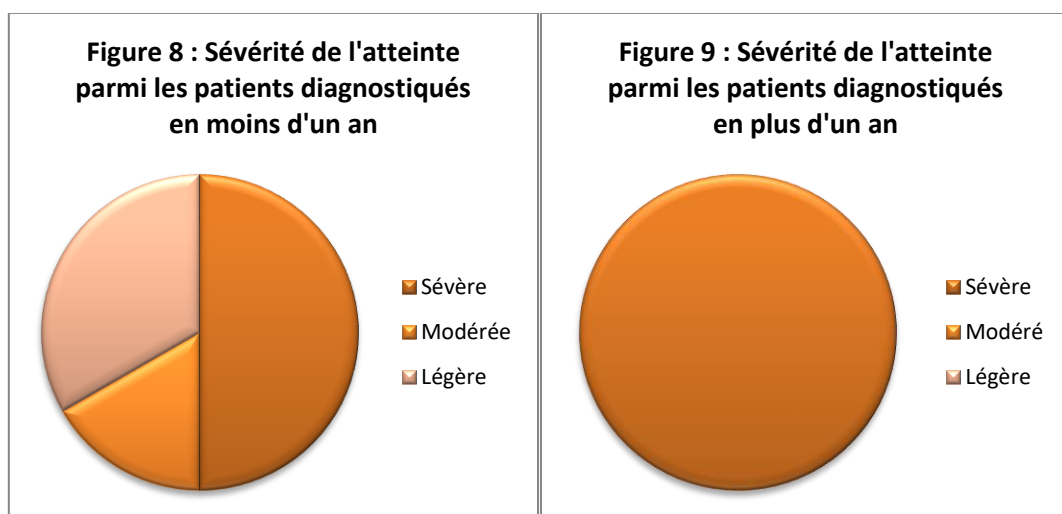
Il s'agit d'une version simplifiée car certaines données n'étaient pas disponibles. Effectivement sur le plan de l'atteinte osseuse tous les patients n'ont pas bénéficié d'une IRM et d'une absorptiométrie biphotonique à rayons X. L'évaluation de la fraction grasseuse dans la moelle osseuse par QCSI (quantitative chemical shift imaging) n'a pas toujours été réalisée. Finalement les données concernant l'activité plasmatique des chitotriosidases ne sont pas toutes disponibles.

¹ Pour les enfants de moins de 18 ans.

² En multiples du volume normal.

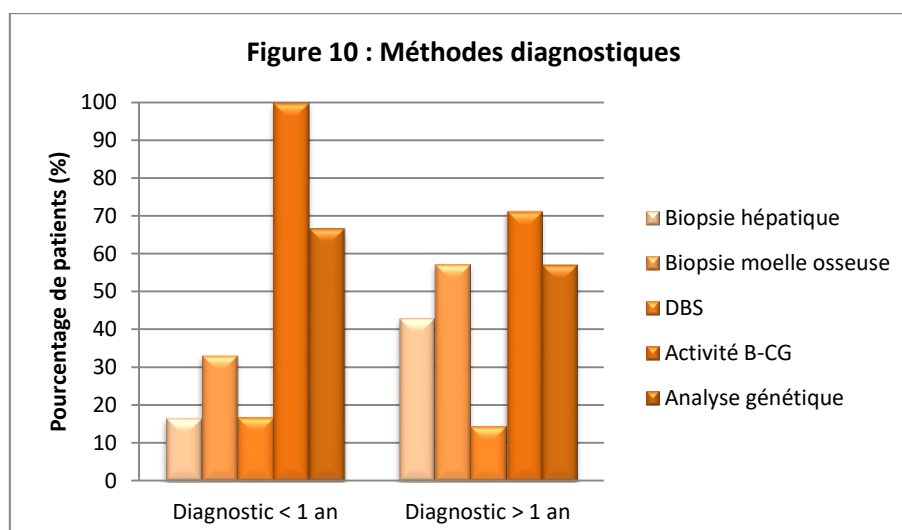
Nous avons donc comparé le nombre d'atteintes sévères dans chacune des sous-cohortes. Dans celle des patients diagnostiqués en moins d'un an, trois ont tout de même présenté une atteinte sévère, un une atteinte modérée et deux une atteinte légère. Nous notons également que l'ensemble des patients diagnostiqués en plus d'un an avaient au moins un critère permettant de les placer dans la catégorie des patients présentant une forme sévère de la maladie de Gaucher.

Un test de Fisher a été employé afin de comparer la fréquence des pathologies sévères dans chacun des groupes. Une différence significative n'a pas pu être démontrée mais nous pouvons néanmoins mentionner une tendance à développer une maladie de Gaucher sévère parmi les patients dont le délai diagnostique a été supérieur à un an ($p = 0,07$).



Méthodes diagnostiques

Nous avons également employé le test de Fisher afin de comparer les méthodes diagnostiques employées pour les patients des deux sous-cohortes. Il n'existe pas de différence significative.



3.3.2. Splénectomie versus absence de splénectomie

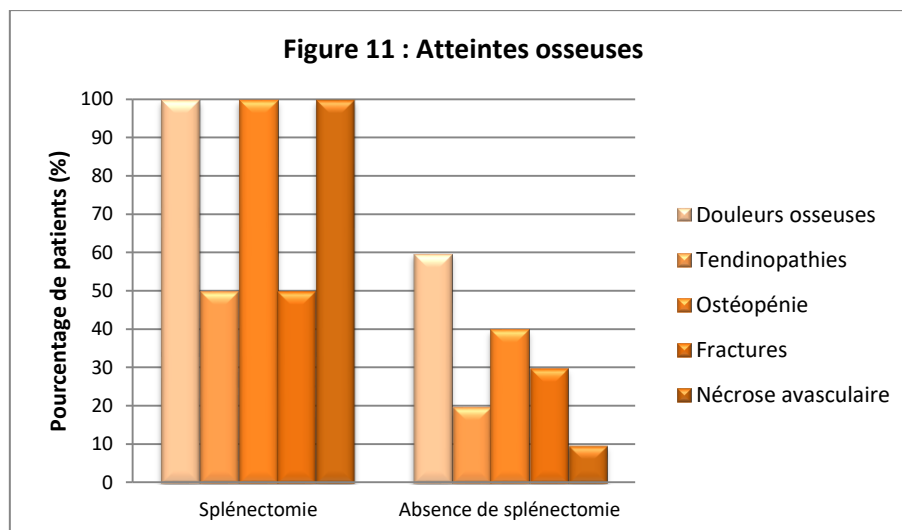
Pour rappel une splénectomie totale a été réalisée chez deux patients, et une splénectomie partielle chez une troisième. Cette dernière a donc été exclue des deux sous-cohortes ne faisant pas clairement partie de l'une ou de l'autre.

L'une des patientes a été splénectomisée lors de la réalisation d'une césarienne en raison d'une thrombopénie majeure durant la grossesse et de la crainte d'une hémorragie du post-partum. Les circonstances de la splénectomie du second sont méconnues.

Dans cette section nous étudions le lien entre la réalisation d'une splénectomie et le développement de complications liées à la maladie de Gaucher. Plus précisément nous nous penchons sur les complications osseuses que plusieurs patients ont développées, car aucune complication pulmonaire ou neurologique n'a été observée et que seul un patient a développé une pathologie maligne.

Les types d'atteintes osseuses étudiées sont les mêmes que pour les sous-cohortes précédentes : douleurs osseuses, tendinopathies, ostéopénie, fractures et nécrose osseuse avasculaire.

Une différence significative n'a été retrouvée que pour la nécrose osseuse avasculaire. En effet les deux patients splénectomisés en ont développé au moins une alors que seul un patient parmi les dix non splénectomisés a été atteint ($p = 0,046$).



3.4. Autres types de maladie de Gaucher

Lors de cette étude ont été identifiés deux patients atteints l'un par la maladie de Gaucher de type 2, l'autre par la maladie de Gaucher de type 3.

Le premier a présenté dès la naissance en plus d'une thrombopénie et d'une hépatosplénomégalie, une desquamation de la peau ainsi que des troubles neurologiques sévères. Il s'agissait en réalité d'une forme particulièrement sévère de la maladie de Gaucher de type 2 appelée forme létale périnatale et pouvant mener entre autres à une atteinte cutanée ainsi qu'à un hydrops fœtal. [27, 49] Il n'a pu bénéficier d'un traitement par imiglucérase puisque cette molécule n'est pas indiquée dans le type 2 de la maladie de Gaucher. Le diagnostic a été posé à trois semaines de vie et il est décédé un mois plus tard.

Le second présentait quant à lui une hépatosplénomégalie sans thrombopénie dès l'âge de 6 mois, accompagnés d'un retard psychomoteur et développemental, de troubles de la déglutition, d'un strabisme et de troubles oculomoteurs et finalement d'épilepsie réfractaire. Le diagnostic a été posé à 10 mois et il est décédé à 2,5 ans d'une pneumonie d'inhalation directement liée à ses troubles neurologiques malgré son traitement par imiglucérase.

4. Discussion

4.1. Délai diagnostic

Nous nous sommes dans cette étude intéressés au délai dans l'établissement du diagnostic des patients atteints par la maladie de Gaucher et à son impact sur la sévérité des atteintes liées à la maladie. Nous avons identifié six patients (46,2%) diagnostiqués en moins d'un an et sept (53,8%) en plus d'un an.

Il est évident que les spécialistes posant le plus souvent le diagnostic sont des pédiatres et des hématologues, certains étant hématologues pédiatriques. Il s'agit donc typiquement des médecins à sensibiliser en priorité à la problématique.

Nous avons pu mettre en évidence de manière significative que la thrombopénie est plus sévère ($p = 0,022$) et la splénomégalie plus importante ($< 0,001$) parmi les patients dont le délai diagnostique a été supérieur à un an. Nous pourrions également mentionner une tendance à développer une maladie plus sévère selon les critères du « Belgian Working Group on Gaucher Disease » ($p = 0,07$) et à l'hépatomégalie ($p = 0,098$) au sein de ce groupe. En ce qui concerne l'anémie ($p = 0,840$) et les atteintes osseuses telles que l'ostéopénie ($p = 0,103$) ou l'ostéonécrose avasculaire ($p = 0,192$) il n'existe pas de différence significative.

Ces résultats tendent donc à confirmer l'hypothèse selon laquelle un délai diagnostique important favorise le développement de complications plus sévères de la maladie de Gaucher.

Nous avons également exclu la possibilité que cette différence soit expliquée par la présence de comorbidités sans lien avec maladie de Gaucher. Effectivement deux patientes sont atteintes d'une maladie mitochondriale, il s'agit de deux sœurs qui ne se trouvent pas dans la même sous-cohorte.

Les méthodes diagnostiques employées ont également été étudiées, cependant aucun lien significatif n'a pu être mis en évidence avec le délai diagnostique. Nous pouvons cependant noter quelques éléments intéressants.

Premièrement, deux patients du groupe « diagnostiqués en plus d'un an » n'ont pas bénéficié d'un dosage de l'activité de β -glucocérébrosidase pour qu'un diagnostic soit posé, or il s'agit du gold standard. Ensuite seuls deux patients ont bénéficié de l'analyse sur goutte de sang séché et il s'est révélé normal dans les deux cas, alors que l'activité de la β -glucocérébrosidase dans les leucocytes était diminuée, confirmant le diagnostic de maladie de Gaucher. Finalement, sept patients ont subi dans le cours de la recherche d'un diagnostic des biopsies osseuse, hépatique ou les

deux alors qu'il s'agit de méthodes invasives ne permettant pas de poser le diagnostic. La biopsie osseuse a cependant permis d'exclure une pathologie hématologique maligne chez certains patients.

4.2. Splénectomie

Une splénectomie a été réalisée chez deux patients et chez une troisième la splénectomie fut partielle.

Les résultats de cette étude ont montré une différence significative entre les deux groupes concernant le développement d'une ostéonécrose avasculaire qui est significativement plus présente parmi les patients splénectomisés ($p = 0,046$). Il s'agit effectivement d'une complication classique de la réalisation d'une splénectomie chez les patients atteints de la maladie de Gaucher qui a été à plusieurs reprises décrite dans la littérature. [45]

4.3. Traitement

Dix patients sont traités par thérapie de remplacement enzymatique, neuf par imiglucérase et un par velaglucérase alfa. Parmi ceux traités par imiglucérase, trois étaient initialement traités par aglucérase avant l'obtention d'autorisation de mise sur le marché en 2003 de l'imiglucérase. Deux patients sont traités par thérapie de remplacement de substrat. L'une était initialement traitée par imiglucérase et a entamé un traitement par miglustat lorsque sa pathologie s'est équilibrée. L'autre a entamé dès le début un traitement par miglustat et s'est ensuite tourné vers l'eliglustat en raison d'effets indésirables, notamment des neuropathies périphériques. Finalement un dernier patient ne reçoit pas de traitement malgré le fait qu'il ait présenté une nécrose avasculaire de la tête du fémur.

En raison du faible nombre de patients, de la diversité des traitements et des changements de ceux-ci, la réalisation de statistiques s'est avérée compliquée. Il est cependant possible de discuter des différentes stratégies thérapeutiques dont ont bénéficié les patients.

Premièrement nous pouvons noter que la majorité des patients recevant un traitement de substitution enzymatique sont traités par imiglucérase. Cela peut aisément s'expliquer par le fait que cette molécule est disponible depuis plus longtemps, cependant parmi les cinq patients ayant initié leur traitement après la mise sur le marché de la velaglucérase alfa en 2010, un seul en a bénéficié. Or une étude réalisée en 2013 a prouvé la non infériorité de la velaglucérase alfa par rapport à l'imiglucérase. [50] En outre en 2016 le « Belgian Working Group on Gaucher's Disease », sept ans après l'initiation des premiers traitements par velaglucérase alfa, recommandait en première ligne ces deux thérapies de remplacement enzymatique et notait que la velaglucérase alfa semblait être associée à un nombre plus réduit de réactions d'hypersensibilité. [42]

Par ailleurs nous remarquons que depuis sa mise sur le marché en 2002 deux patients ont bénéficié d'un traitement par miglustat. La première était traitée par imiglucerase et a préféré cette option thérapeutique que la prise orale rend plus commode, le second a été traité initialement par miglustat car un traitement par thérapie de remplacement enzymatique était irréalisable, pour ensuite switcher vers l'eliglustat deux ans après sa sortie suite à des effets secondaires de type neuropathies périphériques. En 2016 le « Belgian Working Group on Gaucher's Disease » ne recommandait pas le traitement par miglustat en raison d'une efficacité moindre et d'effets indésirables plus fréquents en comparaison des traitements de remplacements enzymatiques. [42] Lors de la sortie de leurs recommandations, l'eliglustat entamait seulement les essais de phase 3, et il a depuis démontré sa non infériorité par rapport à l'imiglucerase et peut donc à présent être également indiqué en première ligne de traitement de la maladie de Gaucher de type 1. [37]

Enfin nous pointons le fait qu'un patient n'a jamais bénéficié de traitement spécifique de la maladie de Gaucher malgré le fait qu'il ait présenté une nécrose avasculaire de la tête du fémur. Il ne présentait par ailleurs aucune atteinte autre qu'osseuse liée à sa maladie de Gaucher, cependant le développement d'une ostéonécrose suffit d'après les recommandations du « Belgian Working Group on Gaucher's Disease » à classer la maladie comme sévère et à instaurer un traitement en conséquence.

4.4. Biais et limites

La première et principale limite de notre étude est le nombre extrêmement faible de patients inclus. De ce fait la puissance des études statistiques s'est retrouvée considérablement amoindrie. Il est également probable que certains résultats non significatifs auraient pu l'être avec un nombre plus élevé de patients.

La seconde limite de cette étude est l'inclusion de tous les patients atteints de la maladie de Gaucher sans discrimination. Il aurait sans doute été judicieux d'exclure les deux patientes atteintes d'une maladie mitochondriale dont les atteintes à la fois variées et sévères peuvent avoir induit accidentellement un biais. Cependant, comme dit précédemment, l'étude était déjà limitée par le peu de patients inclus et nous ne pouvions pas nous permettre de poser des critères d'exclusion.

Finalement cette étude est également limitée par son caractère rétrospectif. Nous avons cependant tenté d'éliminer tout risque de biais en confirmant la comparabilité des sous-cohortes.

Une dernière source de biais est la présence dans la cohorte de trois fratries, l'une composée de trois sœurs, une autre de deux frères et la dernière d'un frère et d'une sœur. Il s'agit d'une limite inhérente au caractère génétique de la maladie de Gaucher.

4.5. Perspectives d'avenir

La maladie de Gaucher reste une maladie rare et largement méconnue. La sortie de recommandations par un groupe d'experts belges en 2016 a cependant permis d'indiquer aux praticiens une ligne de conduite à suivre pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints.

La création d'un registre national permettrait un recensement précis des cas de maladie de Gaucher en Belgique ainsi que la réalisation d'une étude à plus large échelle que celle-ci. Des centres d'expertises pourraient par la suite être identifiés afin de permettre une prise en charge optimale des patients par des praticiens familiers de la maladie de Gaucher.

La création d'un registre national faciliterait également la réalisation d'autres études sur le sujet. Effectivement si ce travail a permis de mettre en évidence des résultats intéressants, ceux-ci sont difficilement exploitables en raison des biais cités ci-dessus. Une étude à échelle nationale permettrait de confirmer nos conclusions ainsi que d'établir des données démographiques propres à la Belgique.

5. Conclusion

La maladie de Gaucher est une pathologie rare et méconnue dont les conséquences peuvent être très débilantes. Confirmer son diagnostic est relativement aisé et un traitement médicamenteux efficace existe alors que la splénectomie ne devrait pas être réalisée. L'enjeu principal est d'évoquer son diagnostic face à une symptomatologie variable et peu spécifique, de le confirmer par un bilan biologique approprié et d'instaurer un traitement dans le cadre d'un suivi dans un centre d'expertise.

Lors de la réalisation de ce mémoire nous nous sommes penchés sur les enjeux diagnostiques et thérapeutiques de cette maladie.

Le délai diagnostique était supérieur à un an dans plus de la moitié des cas (53,8%) et notre étude semble confirmer la corrélation entre un délai diagnostique important et le développement d'atteintes sévères de la maladie.

Les analyses statistiques concernant les méthodes diagnostiques n'ont pas été contributives. Nous avons cependant pu noter que certains patients (15,4%) n'ont pas bénéficié d'un dosage de l'activité de la β -glucocérébrosidase alors qu'il s'agit de l'examen diagnostique de référence. Nous remarquons aussi qu'une biopsie de moelle osseuse ou hépatique a été réalisée chez la majorité des patients (53,8%) bien qu'il s'agisse de méthodes invasives ne contribuant pas au diagnostic.

Cette étude permet également d'insister sur les précautions à prendre lors de l'interprétation des résultats de l'analyse de l'activité de β -glucocérébrosidase sur gouttes de sang séché. Effectivement deux patients (15,4%) ont bénéficié de ce test de dépistage et celui-ci est revenu négatif alors que le diagnostic de maladie de Gaucher a par la suite été confirmé. Une étude incluant un plus grand nombre de patients serait nécessaire afin de déterminer précisément la sensibilité et la spécificité de ce test.

Un traitement de substitution enzymatique ou par réduction de substrat devrait être mis en place dès la confirmation du diagnostic afin d'améliorer la qualité et la durée de vie des patients.

Nous soulignons une nouvelle fois que la splénectomie ne devrait pas faire partie de la prise en charge de la maladie de Gaucher au vu de la sévérité des atteintes osseuses consécutives à sa réalisation. Si elle était inévitable, il faudrait alors envisager une splénectomie partielle et entamer un traitement médicamenteux s'il n'était pas encore en place.

Finalement les résultats de ce travail sont à prendre avec prudence en raison de ses limites et biais. Une étude à plus large échelle serait nécessaire afin de confirmer nos résultats.

Remerciements

Je tiens à remercier les personnes suivantes qui ont participé à la réalisation de de mémoire :

Professeur Cédric Hermans en tant que promoteur pour son implication tout au long de mon travail et ses conseils avisés,

Professeur Renaud Roufosse, Professeur François-Guillaume Debray et Professeur Dominique Boulet pour m'avoir permis d'intégrer leurs patients dans l'étude,

Professeur Debray pour m'avoir également donné l'occasion de rencontrer trois de ses patientes,

Lieven Desmet pour ses recommandations en méthodologie et statistique,

Jérémy De Winter pour son aide précieuse lors de la réalisation des statistiques,

Mes parents, Françoise Demanet et Philippe Costard, pour leur soutien et la relecture du texte à la recherche de coquilles et autres fautes de grammaire.

Bibliographie

1. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 114844, "Gaucher disease"; [updated 2015 Apr 15, cited 2017 Apr 4]; [about 8 screens]. Available from <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=114844>.
2. Lee, J.-Y., et al., *Clinical and genetic characteristics of Gaucher disease according to phenotypic subgroups*. Korean Journal of Pediatrics, 2012. **55**(2): p. 48-53.
3. Kallish, S., Kaplan, P., *A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease*. European Journal of Pediatrics, 2013. **172**(1): p. 39-43.
4. Poorthuis, B.J., et al., *The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands*. Hum Genet, 1999. **105**(1-2): p. 151-6.
5. Grabowski, G.A., Petsko, G.A., Kolodny, E.H. "Chapter 146 : Gaucher Disease" [updated 2014, cited 2017 April 4]. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Available from <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62643884>.
6. Mistry, P.K., et al., *Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among Hematologists–Oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention*. American Journal of Hematology, 2007. **82**(8): p. 697-701.
7. Mistry, P.K., et al., *A reappraisal of Gaucher disease—diagnosis and disease management algorithms*. American Journal of Hematology, 2011. **86**(1): p. 110-115.
8. Weinreb, N.J., et al., *Life expectancy in Gaucher disease type 1*. American Journal of Hematology, 2008. **83**(12): p. 896-900.
9. Kaye, E.M., et al., *Type 2 and type 3 Gaucher disease: A morphological and biochemical study*. Annals of Neurology, 1986. **20**(2): p. 223-230.
10. Cappellini, M.D. *Gaucher Disease Preceptorship. A call to action for hematologists*. 2017. Milan, Italy.
11. Sestito, S., et al., *Norrbottnian clinical variant of Gaucher disease in Southern Italy*. Journal Of Human Genetics, 2016. **62**: p. 507.
12. Charrow, J., et al., *The gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with gaucher disease*. Archives of Internal Medicine, 2000. **160**(18): p. 2835-2843.
13. Kaplan, P., et al., *The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2006. **160**(6): p. 603-8.
14. *Genzyme Gaucher Registry, 2006 Annual Report*.
15. Wenstrup, R.J., et al., *Skeletal aspects of Gaucher disease: a review*. The British Journal of Radiology, 2002. **75**(suppl_1): p. A2-A12.
16. Marcucci, G., et al., *Gaucher Disease and Bone Manifestations*. Calcified Tissue International, 2014. **95**(6): p. 477-494.
17. Bembi, B., et al., *Bone complications in children with Gaucher disease*. The British Journal of Radiology, 2002. **75**(suppl_1): p. A37-A44.
18. Pastores, G.M., M.J. Patel, and H. Firooznia, *Bone and joint complications related to Gaucher disease*. Current Rheumatology Reports, 2000. **2**(2): p. 175-180.
19. Goker-Alpan, O., et al., *Parkinsonism among Gaucher disease carriers*. Journal of Medical Genetics, 2004. **41**(12): p. 937-940.
20. Oeda, T., et al., *Impact of glucocerebrosidase mutations on motor and nonmotor complications in Parkinson's disease*. Neurobiology of Aging, 2015. **36**(12): p. 3306-3313.
21. Sidransky, E. and G. Lopez, *The link between the GBA gene and parkinsonism*. The Lancet. Neurology, 2012. **11**(11): p. 986-998.
22. Nalls, M.A., et al., *A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies*. JAMA neurology, 2013. **70**(6): p. 727-735.
23. Cox, T.M., B.E. Rosenbloom, and R.A. Barker, *Gaucher disease and comorbidities: B-cell malignancy and parkinsonism*. American Journal of Hematology, 2015. **90**(S1): p. S25-S28.

24. Balestrino, R. and A.H.V. Schapira, *Glucocerebrosidase and Parkinson Disease: Molecular, Clinical, and Therapeutic Implications*. *Neuroscientist*, 2018. **24**(5): p. 540-559.
25. de Fost, M., et al., *Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe*. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2006. **36**(1): p. 53-58.
26. Arends, M., et al., *Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature*. *British Journal of Haematology*, 2013. **161**(6): p. 832-842.
27. Pastores, G.M. and D.A. Hughes, *Gaucher Disease*, in *GeneReviews*, M.P. Adam, et al., Editors. 2000, University of Washington, Seattle: Seattle (WA).
28. Mistry, P.K., et al., *Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy*. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2002. **77**(1): p. 91-98.
29. Charrow, J., et al., *The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease*. *Clinical Genetics*, 2007. **71**(3): p. 205-211.
30. Binesh, F., et al., *Gaucher's Disease, an Unusual Cause of Massive Splenomegaly, a Case Report*. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2013. **3**(4): p. 173-175.
31. Thomas, A.S., A.B. Mehta, and D.A. Hughes, *Diagnosing Gaucher disease: An on-going need for increased awareness amongst haematologists*. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2013. **50**(3): p. 212-217.
32. Stirnemann, J., et al., *Impact of imiglucerase on the serum glycosylated-ferritin level in Gaucher disease*. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2011. **46**(1): p. 34-38.
33. Motta, I., et al., *A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia*. *European Journal of Haematology*, 2016. **96**(4): p. 352-359.
34. Guo, Y., et al., *Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders*. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1995. **18**(6): p. 717-722.
35. Grace, M.E., et al., *Type 1 Gaucher disease: null and hypomorphic novel chitotriosidase mutations—implications for diagnosis and therapeutic monitoring*. *Human Mutation*, 2007. **28**(9): p. 866-873.
36. Smid, B.E., et al., *Biochemical response to substrate reduction therapy versus enzyme replacement therapy in Gaucher disease type 1 patients*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2016. **11**: p. 28-28.
37. Stirnemann, J., et al., *A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. **18**(2): p. 441.
38. Grabowski, G.A., *Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease*. *The Lancet*, 2008. **372**(9645): p. 1263-1271.
39. Andersson, H.C., et al., *Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease*. *Genet Med*, 2005. **7**(2): p. 105-10.
40. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP asbl). *Répertoire commenté des médicaments 2018*. 31ème éd. Gent : Thierry Christiaens; 2018. 641 pp.
41. Pastores, G.M. and N.L. Barnett, *Substrate reduction therapy: miglustat as a remedy for symptomatic patients with Gaucher disease type 1*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2003. **12**(2): p. 273-81.
42. Abramowicz, M.J., Cassiman, D., Cras, P., Debray, F-G., De Meirler, L., Eyskens, F.J., et al., *Belgian expert opinion for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. Belgique : 2016. 31pp.*
43. Grosbois, B., et al., *[Treatment of Gaucher disease: enzyme replacement therapy and emerging therapies (chemical chaperone and gene therapy)]*. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2006. **64**(6): p. 600-2.
44. Dahl, M., et al., *Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice*. *Mol Ther*, 2015. **23**(5): p. 835-844.

45. Cox, T.M., et al., *Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring*. J Inherit Metab Dis, 2008. **31**(3): p. 319-36.
46. Rosenberg, H.K., et al., *Normal splenic size in infants and children: sonographic measurements*. American Journal of Roentgenology, 1991. **157**(1): p. 119-121.
47. Elstein, D., et al., *Organ volume by computed tomography correlates with longitudinal axis on ultrasound in patients with Gaucher disease*. Ultrasound Q, 2011. **27**(4): p. 225-8.
48. Haddad-Zebouni, S., et al., *Évaluation échographique de la taille des reins, du foie et de la rate chez l'enfant*. Archives de Pédiatrie, 1999. **6**(12): p. 1266-1270.
49. Finn, L.S., et al., *Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogryposis and neuronal apoptosis: molecular and pathological analyses*. Am J Med Genet, 2000. **91**(3): p. 222-6.
50. Ben Turkia, H., et al., *Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease*. Am J Hematol, 2013. **88**(3): p. 179-84.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/mede