



HAL
open science

Causes de décès dans la maladie de Gaucher

Robin Deshayes

► **To cite this version:**

Robin Deshayes. Causes de décès dans la maladie de Gaucher. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03867261

HAL Id: dumas-03867261

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03867261v1>

Submitted on 23 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Médecine interne et immunologie clinique

par

Robin DESHAYES

Présentée et soutenue publiquement le 6 Octobre 2022

Causes de décès dans la maladie de Gaucher

Président : Monsieur le Professeur Christian AGARD

Directeur de thèse : Docteur Agathe MASSEAU

NOM : DESHAYES

PRENOM : Robin

Titre de Thèse : Cause de décès dans la maladie de Gaucher

RESUME (10 lignes)

La maladie de Gaucher est une maladie de surcharge lysosomale rare répartie en 3 types allant d'une maladie neurologique sévère à une maladie donnant des organomégalies avec troubles osseux. Cette étude s'intéresse aux causes de mortalité dans cette pathologie au sein des patients du registre national des patients Gaucher tenu par le Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher. Au sein de ce registre, 63 patients sont inscrits comme décédés, pour 43 de ces patients, la cause est connue. 5 de causes hémorragiques, 11 de néoplasie, 10 de troubles neurologiques, 7 de causes infectieuses, 3 d'insuffisance hépatique et 4 d'autres causes.

MOTS-CLES

Maladie de Gaucher, Maladie de surcharge lysosomale, causes de décès, Syndrome parkinsonien

Introduction

La maladie de Gaucher est une maladie due à un déficit enzymatique secondaire à une mutation de la glucocérébrosidase, enzyme liée au métabolisme des sphingolipides. Son incidence varie entre 1/40 000 et 1/60 000 naissance, mais peut atteindre 1/800 chez les juifs Ashkenaze. Elle est décrite pour la première fois en 1882 par Ernest Gaucher [1] chez un patient ayant une splénomégalie sans néoplasie hématologique.

Cette pathologie est liée à une diminution marquée de l'activité d'une enzyme du lysosome la glucocérébrosidase qui hydrolyse le glucosylcéramide en céramide et glucose [2]. La maladie liée à la mutation du gène GBA1, et plus rarement à une mutation touchant la saposine C, enzyme activant la glucocérébrosidase [4]. Ce déficit enzymatique entraîne une accumulation des substrats de l'enzyme dans les macrophages conduisant à leur transformation en cellules de Gaucher. En microscopie, ces cellules sont généralement plus volumineuses avec un noyau excentré, une chromatine condensée et le cytoplasme est gorgé de vacuoles. Il existe une atteinte préférentielle des monocytes / macrophages. Du fait de leur fonction macrophagique ces cellules vont être plus rapidement surchargées en sphingolipides que les autres.

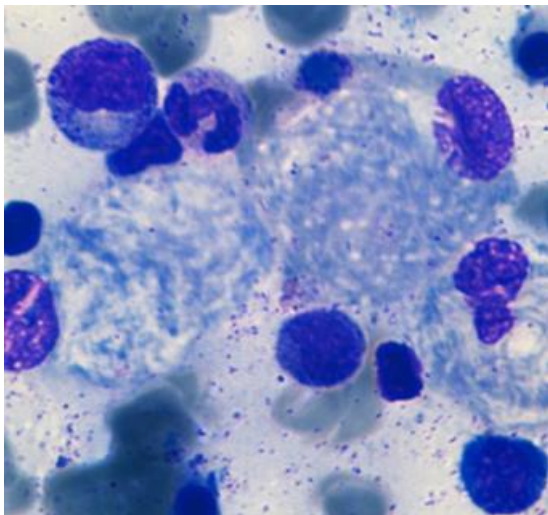


Figure 1. Microscopie optique : Cellule de Gaucher x60

Ces cellules vont principalement infiltrer la moelle osseuse, la rate, le foie, mais peuvent aussi infiltrer d'autres organes. Au niveau osseux, l'infiltration se fait préférentiellement au niveau du rachis et du pelvis, ainsi que des diaphyses humérales et fémorales. Cette infiltration conduit à l'expansion des logettes de la moelle rouge amenant à une altération de la vascularisation, une compression locale des vaisseaux et des thromboses puis à des infarctus osseux. Associé à cela l'accumulation de glucosylcéramide semble favoriser l'activation macrophagique et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Cette sécrétion de cytokines modifie l'activité ostéoclastique (via notamment IL-1B et IL-6) et ostéoblastique (via l'IL-10) pouvant aboutir à une ostéoporose clinique [31]. L'atteinte neurologique est peu expliquée par l'accumulation de glucosylcéramide (GlcCer), en effet le renouvellement cellulaire des neurones est lent aboutissant à une faible accumulation de GlcCer sauf dans les types 2 et 3 de la maladie [5]. L'utilisation de voies alternatives de métabolisation conduit à l'accumulation également de métabolite via l'utilisation de GBA2 transformant la glucosylsphingosine en sphingosine puis sphingosine 1 phosphate. L'accumulation de dérivés de la sphingosine inhiberait l'activité de Bcl-2 dans le système nerveux central aboutissant in fine à la dysfonction et la mort neuronale par apoptose [6]. La maladie de Gaucher est également associée à la maladie de parkinson. Cette comorbidité serait favorisée par la dysfonction du lysosome induit par la maladie de Gaucher favorisant un défaut de dégradation de l'alpha synucléine favorisant leur agrégation en corps de Lewy

[32]. Ces corps de Lewy vont à leur tour inhiber l'activité de la glucocérébrosidase amplifiant le phénomène [32].

Il existe trois types de maladies de Gaucher. Les types 2 et 3 sont des formes plus rares entraînant des décès à des âges précoces, le tableau est celui d'une dysfonction neurologique rapidement progressive avec une épilepsie pharmacorésistante.

Le type 1, le plus fréquent, pouvant être de révélation tardive, donne des présentations variables allant d'une atteinte paucisymptomatique au cours de la vie à une forme parlante dès l'enfance avec des médianes d'âges de diagnostic entre 10 et 20 ans [7-8]. La forme "classique" associe une hépatosplénomégalie et une atteinte osseuse. La splénomégalie touche 90% des patients, et l'hépatomégalie 60-80% des patients, mais la cirrhose reste rare [7]. On peut parfois voir au sein de ces organomégalies des lésions nodulaires que l'on appelle Gaucheromes qui peuvent être difficiles de différencier d'autres lésions [9]. Des saignements peuvent s'observer et sont souvent cutanéomuqueux en lien avec la thrombopénie (60-90%). L'anémie est possible (20-50%), des troubles de la coagulation peuvent également se voir en lien avec des déficits en facteur V, X, XI, en thrombine, ou vitamine K, ou en lien avec une insuffisance hépatique [2]. L'atteinte osseuse est caractérisée par des douleurs osseuses pouvant évoluer par crises prédominant au niveau du pelvis et des membres inférieurs [2]. Ces atteintes peuvent aboutir à des nécroses aseptiques des épiphyses (têtes fémorales / humérales, condyles fémoraux, plateau tibial). On observe également une ostéopénie progressive amenant à l'ostéoporose et aux fractures pathologiques. Au niveau radiologique, on observe un élargissement des régions métaphyso-diaphysaires des os appelé déformations en flacon d'Erlenmeyer ainsi que des anomalies en lien avec les nécroses aseptiques. L'IRM permet d'évaluer l'infiltration osseuse avec un hyposignal en séquence T1, la séquence T2, elle, permet d'évaluer les complications telles que les crises osseuses et les nécroses aseptiques [10]. Une atteinte pulmonaire est possible avec une pneumopathie interstitielle pouvant évoluer vers la fibrose et une hypertension artérielle pulmonaire pouvant être sévère [11-12]. Au niveau biologique, on peut noter une thrombopénie et une anémie. La thrombopénie est modérée avec des chiffres > 60G/l dans 76 % des cas [8] et l'anémie généralement >9g/dl, ces cytopénies sont en lien avec la splénomégalie et l'infiltration osseuse. Une hypergammaglobulinémie est visible dans 25-91% des cas [2] et des gammopathies monoclonales sont également décrites [14]. Les biomarqueurs les plus intéressants actuellement sont la chitotriosidase, CCL18, glucosylsphingosine et la ferritine [2]. Ils sont augmentés dans la maladie et ont tendance à diminuer sous traitement.

Le diagnostic de la maladie est fait par le dosage de l'activité de la glucocérébrosidase dans les leucocytes totaux, cellules mononuclées ou sur culture de fibroblastes, dont l'activité est habituellement dans les 10-15% de la valeur normale. Le dosage enzymatique peut être complété de l'étude génétique du gène GBA1. Dans une étude espagnole sur 193 diagnostics de maladie de Gaucher chez des patients non affiliés, on retrouvait : 50.2 % de patients ayant un allèle avec la mutation N370S et 18.4% L444P [33]. Ces mutations sont connues pour être associées au syndrome parkinsonien. La mutation de L444P à l'état homozygote peut donner des type 3 et est assimilée à des formes neurologiques de la maladie. Au contraire, les patients N370S homozygotes vont du patient paucisymptomatique à l'âge adulte, au patient ayant une organomégalie à un âge précoce avec complications osseuses. Mais plus de 300 mutations ont été décrites [3].

Des études se sont intéressées aux comorbidités de la maladie de Gaucher et ont noté une incidence accrue de maladie de Parkinson, de dégénérescence à corps de Lewy [13] et de myélomes multiples. Une prévalence de 11% de gammopathie dont 51 % de MGUS et 6% d'association MGUS et hypergamma polyclonale a été rapportée dans une série de 2123 patients Gaucher [30]. Il y aurait également une majoration du risque de néoplasie hématologique tel que les lymphomes non Hodgkinien, de myélome et de néoplasie solide comme le cancer du foie, du rein ou le mélanome [14-15-16-30].

Les deux formes principales de traitements sont à ce jour : la supplémentation enzymatique qui vise à compenser la diminution de l'activité déficiente de l'enzyme. La substitution se fait par voie intraveineuse, habituellement toutes les 2 semaines. On retrouve dans le monde l'agluçerose, imigluçerose, velagluçerose et le taligluçerose. En France, L'Imigluçerose a l'AMM depuis 1997 et la Velagluçerose depuis 2010. La deuxième possibilité est un traitement visant à diminuer la quantité de substrats en diminuant leur production par inhibition de la gluçosylçeramide synthase. Dans cette catégorie, on retrouve le miglustat et l'eliglustat, traitement par voie orale. Tous deux ont une AMM obtenue en France, respectivement en 2002 et en 2015. En France, le traitement est indiqué chez l'adulte ayant une maladie de Gaucher sévère ou ayant plusieurs manifestations symptomatiques de la maladie. On s'attend avec le traitement à avoir au cours de la première année de traitement une correction de l'anémie, de la thrombopénie, diminution de l'hépatosplénomégalie, une diminution des douleurs osseuses ainsi que des événements osseux, une prévention de l'atteinte pulmonaire, une amélioration de la qualité de vie et la prévention d'un retard de croissance chez l'enfant. La splénectomie autrefois fréquemment réalisée est aujourd'hui réservée aux volumineuses splénomégalies nodulaires et fibreuses. En effet, ce geste peut se compliquer d'une aggravation de la maladie osseuse, de fibrose hépatique, d'un risque d'hypertension artérielle pulmonaire accru et d'un risque infectieux également augmenté vis-à-vis des germes encapsulés et de certains protozoaires [34]

Ces patients ont une espérance de vie diminuée, Weinreb et al trouve une diminution de 8.9ans d'une population de 2876 patients Gaucher de type 1 par rapport à une population de référence des États-Unis [16]. À notre connaissance, peu d'études s'intéressent spécifiquement aux causes de décès dans la maladie de Gaucher dans le type 1 notamment depuis l'avènement des thérapies spécifiques [17-18]. D'autres rapportent de petites séries sur une cause spécifique de décès [19].

Nous nous sommes intéressés dans cette étude aux causes de décès dans la maladie de Gaucher de type 1 au sein de la population française.

Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective issue des données du registre national des patients atteints de maladie de Gaucher géré par le Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG). Ces données sont collectées partout en France après accord du patient pour son inclusion dans le registre, pour le stockage et l'analyse de ses informations.

Les informations sont récupérées par des questionnaires standardisés remplis par des médecins faisant le diagnostic et/ou le suivi de patients atteints de Gaucher. Afin de récupérer des données manquantes de patients décédés, un questionnaire standardisé était envoyé aux médecins spécialistes pour compléter les informations.

Dans le cadre de cette étude si la cause de décès était manquante dans le registre, un appel ou un mail était réalisé auprès du médecin spécialiste ou du médecin traitant qui avait vu en dernier le patient. Ont également été récupérées les atteintes de la maladie ainsi que les complications liées à celles-ci. Les données biologiques disponibles ont également été recueillies.

Une fois les données collectées, des analyses descriptives sont réalisées. Pour les données qualitatives, les résultats sont exprimés en chiffre absolu avec leurs pourcentages. Pour les données quantitatives, cela est exprimé avec une moyenne accompagnée de l'écart type.

Des analyses exploratoires sont réalisées afin d'essayer de dégager un facteur pronostic sur l'âge de décès. Pour analyser la différence de moyenne d'âge de décès entre deux groupes, un test de Mann Whitney est réalisé. L'association d'une complication de la maladie à une cause de décès est analysée avec un test de Fischer.

L'âge de décès de chaque patient est comparé à l'espérance de vie à la naissance et à 1an correspondant à l'année respective selon le test de Wilcoxon. Tous les tests et figures sont faits à partir de GraphPad.

Résultats

Au sein du registre français de maladie de Gaucher, 670 patients sont inclus. 512 patients présentaient un type 1 de la maladie. Nous avons pu extraire 63 patients inscrits comme décédés. Après consultation des dossiers et réception des réponses des médecins spécialistes, nous avons pu collecter 43 dates de décès et 40 causes de décès. Les patients restants étaient enregistrés comme décédés dans le registre, mais sans date ou cause associée.

La cohorte (tableau 1) est constituée de 34 (54%) hommes et 29 (46%) femmes. Le diagnostic le plus ancien remonte à 1933 et le plus récent à 2010. Le diagnostic était posé en moyenne à l'âge de 42.6 ans (+/- 23), 47.1 ans (+/- 20.2) chez les hommes et 37.7 ans (+/- 25.2) chez les femmes. Le décès le plus vieux date de 1992 et le plus récent de 2021. L'âge moyen de décès est de 66.1 ans (+/- 15.1), 68.8 ans (+/- 10.4) chez les hommes et 63.5ans (+/- 18.4) chez les femmes. Ces patients ont été suivis en moyenne 26.1ans (+/- 17.6), 31.9ans (18.3) pour les femmes et 20ans (+/- 14.8) pour les hommes.

Pour les atteintes abdominales, la présence ou non d'une anomalie était renseignée pour environ 48 patients. 85.4% des patients ont ou avaient une splénomégalie, 49% sont splénectomisés. L'hépatomégalie représente 83.3% des patients de la cohorte, mais seulement 7 (14.3%) ont une cirrhose décrite. Au niveau osseux, l'atteinte est renseignée chez 44 patients. 43.2% ont fait au moins une crise osseuse, 38.6% ont au moins une fracture renseignée dans le dossier et 27.3% ont une ostéoporose densitométrique.

Le syndrome parkinsonien concerne 31.7% des patients décédés et 25% présentaient des troubles cognitifs de léger à des troubles sévères. Dans la cohorte, aucun patient ne présentait de myélome multiple, 3 avaient un lymphome (7.7%) et 16 avaient une néoplasie non hématologique (41%), la gammopathie monoclonale elle représentait 12 (30%) des 40 patients pour lesquels la donnée était présente.

Au sein de la population d'étude, 33 patients ont bénéficié d'un traitement spécifique de la maladie de Gaucher. En moyenne ils ont eu 1.2 (+/- 1.026) ligne de traitements différents pour un délai d'introduction médian de 17 ans (+/- 15.6) avec des âges similaires de décès si traitement introduit dans les 15 ans suivant le diagnostic (âge moyen de décès 65ans) ou plus de 15 ans (âge moyen de décès 66ans). Une patiente a eu 4 lignes thérapeutiques différentes, 4 en ont reçu 3, 13 en ont eu 2, 15 ont reçu 1 seule ligne. Le détail des traitements reçus est représenté dans le tableau 2. Ceux ayant reçu au moins une ligne thérapeutique sont morts à un âge moyen de 68.3 ans (+/- 11.7) contre 62.4ans (+/- 20.8) ($p=0.293$).

Tableau 1. Récapitulatif des données de la population sélectionnées

	N	Global	Femme	Homme
Sexe (%)	63		29 (46%)	34 (54%)
Âge moyen au diagnostic +/- écart type	59	42.6 +/- 23	37.7 +/- 25.2	71.1 +/- 20.2
Âge moyen au décès +/- écart type	43	66.1 +/- 15.1	63.5 +/- 18.4	68.8 +/- 10.4
Nombre moyen d'années de suivi +/- écart type	43	26.1 +/- 17.6	31.9 +/- 18.3	20 +/- 14.8
Splénomégalie	48	41 (85.4%)		
Splénectomie	49	24 (49%)		
Hépatomégalie	48	40 (83.3%)		
Cirrhose	49	7 (14.3%)		
Gammapathie monoclonale	40	12 (30%)		
Hypertension artérielle pulmonaire	44	7 (15.9%)		
Syndrome parkinsonien	41	13 (31.7%)		
Troubles cognitifs	40	10 (25%)		
Crise osseuse	44	19 (43.2%)		
Fracture	44	17 (38.6%)		
Ostéoporose	44	12 (27.3%)		
Ostéonécrose	44	12 (27.3%)		
Lymphome	40	3 (7.7%)		
Myélome	39	0		
Carcinome hépatocellulaire	39	2 (5.1%)		
Néoplasie non hématologique	39	16 (41%)		

Tableau 2. Détail des traitements reçus par les patients de la population d'étude	
	Nombres de patients
Nombres ayant reçu 1 ligne de traitement	33
velaglucerase	8
imiglucerase	28
aglucerase	8
Eliglustat	4
Miglustat	9
Nombre moyen de lignes reçues +/- écart type	1.2 +/- 1.026
Délai médian d'initiation en année du traitement +/- écart type	17 +/- 15.6

Concernant les causes de décès sur les 40 patients pour lesquels nous avons l'information (tableau 3 et figure 1) : 5 (12.5%) sont morts d'hémorragie (3 intracrânienne, 1 per opératoire d'une prothèse totale de hanche et 1 de la cuisse), 11 (27.5%) sont liés à une néoplasie (tableau 4) : 2 lymphomes, dont 1 angio-immunoblastique, 1 carcinome hépatocellulaire évoluant sur une cirrhose, 1 cancer de l'ovaire, 4 cancers pulmonaires, 1 cancer colique, 1 ostéosarcome et 1 glioblastome. 10 (25%) sont liés à des troubles neurologiques / cognitifs par évolution d'un syndrome parkinsonien vers un probable Lewy ou vers des troubles cognitifs mal étiquetés dans le dossier ayant conduit au décès en EHPAD. 7 (17.5%) patients sont morts de causes infectieuses, dont 1 pneumopathie COVID. Enfin, 7 (17.5%) patients sont morts d'une autre cause (figure 2) : 3 (42.88%) insuffisances hépatiques (représente 7.5% de la part total de décès), 1 (14.28%) surdosage médicamenteux, 1 (14.28%) embolie pulmonaire, 1 (14.28%) arrêt cardio-respiratoire, 1 (14.28%) cause inconnue (noté altération de l'état général dans le dossier).

Tableau 3. Causes de décès chez les patients Gaucher de type 1	
Cause décès	Nombres de patients
Hémorragique	5 (12.5%)
Néoplasie	11 (27.5%)
Lié aux troubles cognitifs / neurologiques	10 (25%)
Infectieux	7 (17.5%)
Autres	7 (17.5%) dont 3 (7.5% lié à une insuffisance hépatique)

Type de Néoplasie	Nombres de patients
Carcinome hépatocellulaire	1 (9.1%)
Lymphome angio-immunoblastique	1 (9.1%)
Cancer de l'ovaire	1 (9.1%)
Lymphome sans précision	1 (9.1%)
Ostéosarcome	1 (9.1%)
Glioblastome	1 (9.1%)
Cancer du côlon	1 (9.1%)
Cancer pulmonaire	4 (36.3%)

Le génotype était connu chez 27 patients (42.8%) (tableau 5) : 12 étaient homozygotes N370S, 7 N370S/L444P, 2 homozygotes L444P, 2 N370S / L324P, 1 N370S / 84GC, 1 W312S / W393R, 1 RecNil / r496h, 1 R48w / r48w. Au sein de ces patients la cause de décès était connue et la répartition des décès est résumée dans la figure 4. Les 3 premières causes de décès chez les patients homozygote N370S étaient 33.3% néoplasique, 25% neurologique et 16.7% infectieuse. Les patients hétérozygotes N370S / L444P sont décédés à 57.1% de cause neurologique, 28.6% de cause infectieuse et 14.3% d'autres causes. Les patients homozygotes L444P sont morts avant 50 ans, un de cause hémorragique et un d'insuffisance hépatique. Chez les patients N370S / L324P l'un est mort d'un carcinome hépatocellulaire, l'autre d'infection. Le patient N370S / 84GC est mort d'une pneumopathie COVID. Le W312S / W393R d'un adénocarcinome pulmonaire, RecNil / r496h de troubles cognitifs évolués et r48w / r48w d'un carcinome pulmonaire indifférencié.

Génotype	N
N370S / N370S	12
N370S / L444P	7
N370S / L324P	2
L444P / L444P	2
N370S / 84GC	1
W312S / W393R	1
RecNil / r496h	1
R48w / r48w	1

Les analyses exploratoires (figure 3 et 4) ne retrouvent pas de différence significative en fonction de la présence ou non : d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, $p = 0.5228$), d'une gammopathie monoclonale ($p = 0.1832$) ou d'une cirrhose ($p = 0.369$). En revanche, il existe une différence sur l'âge de décès en fonction de la réalisation ou non d'une splénectomie ($p = 0.0315$) soit 71.3 ans (+/- 11) pour les non splénectomisés et 60ans (+/- 17.1) pour les splénectomisés. Le fait d'être splénectomisé n'entraîne a priori pas de surrisque de mourir d'une cause infectieuse ($p=0.667$). Le fait d'avoir reçu ou non un traitement spécifique pour le Gaucher ne modifie pas significativement l'espérance de vie : 67ans (+/- 20.8) de médiane pour ceux n'ayant pas reçu un traitement contre 69ans (+/-11.7) pour ceux en ayant bénéficié ($p = 0.586$)

Finalement, chaque patient a été comparé à l'espérance de vie à 1an et à la naissance calculée par

l'INED et INSEE [10-11]) (figure 5 et tableau 5) lui correspondant. On ne retrouve pas de diminution de l'espérance de vie des patients Gaucher par rapport à la population générale.

Discussion

Dans cette étude, la prévalence des néoplasies dans la population de patients atteints d'une maladie de Gaucher est de 48,7%. Rosenbloom et al rapporte dans une série de 2123 patients Gaucher une prévalence de 12% de néoplasie [30]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que notre cohorte est composée de patients décédés avec une moyenne d'âge plus élevée que celle rapportée par Rosenbloom. Dans notre cohorte, les lymphomes sont surreprésentés avec 18% des causes de décès par néoplasie, le poumon est très représenté mais reste la 3^e cause de néoplasie en France et la première cause de décès par cancer (données Institut national du Cancer 2018). En revanche, l'incidence des décès en lien avec une néoplasie dans notre cohorte est la même que dans la population générale. [22-23-24-25]. Dans notre étude, la part de décès liés à une néoplasie s'élève à 27.5% contre 29.6% en 2008 dans la population française [26] (année moyenne de décès des patients). Ces patients ayant un suivi régulier sur le plan médical du fait de leur pathologie bénéficient probablement d'un dépistage plus précoce des cancers, d'où leur prévalence plus élevée.

La part liée à des troubles neurologiques/ cognitifs ou à leurs complications est surreprésentée dans notre cohorte 25% contre 5.9% dans la population française [26]. En comparant aux autres études sur les décès, Weinreb rapporte environ 9% de décès de cause neurologique, l'ICCG Registry 17.4%. Dans la population globale des Gaucher Giraldo et al [29] rapporte une prévalence de 29% de troubles neurologiques sur une cohorte de 110 patients type 1. Cela est probablement en lien avec le surrisque (risque multiplié de 6 à 17) de présenter un syndrome parkinsonien ou une dégénérescence à corps de Lewy au cours de la maladie de Gaucher [13]. Thomas B Stoker et al a également suggéré dans un travail l'impact pronostic de la présence d'un allèle muté de GBA1 dans la maladie de Parkinson [27], ce qui pourrait expliquer la surreprésentation des affections neurologiques dans les causes de décès.

Dans notre cohorte les néoplasies et les troubles neurologiques ne semblent pas être associés à un âge plus précoce de décès

Dans notre cohorte l'espérance de vie n'est pas significativement diminuée par rapport aux chiffres de la population française, mais cette absence de différence est probablement liée à un manque de puissance. En effet Weinreb et al [16] retrouve une différence de 8.9 ans par rapport à une population de référence pour 2876 patients Gaucher de type 1. Il retrouve également une espérance encore plus courte pour le sous-groupe des patients splénectomisés, soit 13.4 ans de différence. Cette différence est retrouvée dans notre cohorte entre le sous-groupe de patients splénectomisés et les patients non splénectomisés (différence de 11.3ans en faveur du groupe non splénectomisé).

Au sein des patients splénectomisés de notre cohorte 6 sont morts d'un trouble neurologique, 3 de causes infectieuses, 3 d'hémorragies et 4 d'une néoplasie. Au sein des infections, 2 étaient dues à une pneumopathie et la troisième liée au SARS COV2, les troubles neurologiques faisaient partie du groupe des syndromes parkinsoniens. Les hémorragies : 2 étaient des hémorragies intracérébrales et 1 hématome de cuisse chez un patient cirrhotique avancé.

Les causes cardio-vasculaires représentent la deuxième cause de mortalité en France avec 27,5% d'incidence alors qu'un seul patient est décédé d'un arrêt cardiaque dans notre étude. On retrouve également 2 AVC hémorragiques dans notre étude mais chez des patients cirrhotiques avec des troubles de la coagulation avancés. Raison pour laquelle ils ont été classés dans les causes hémorragiques de décès. Ces différences d'incidences sont probablement expliquées par un biais de suivi. En effet, du fait d'un suivi régulier pour leur pathologie ils bénéficient probablement d'un dépistage et d'une meilleure surveillance de leurs facteurs de risques cardiovasculaires.

Weinreb et al [18] rapporte les causes de décès chez 184 patients non traités à partir du registre de Pittsburgh. 32% décédaient d'une néoplasie, 11.4% d'une cause cardiaque, 4% de cause cérébro-vasculaire, 3.4% de Parkinson, 1.7% d'autres causes neurologiques, 2.3% d'hypertension pulmonaire, 6.3% de saignement, 10.9% d'infection, 6.3% d'hépatopathie et 21.1% d'autres causes.

L'ICCG Registry [16] comporte une série de 102 patients dont 90% traités par enzymothérapie. Au sein des causes de décès on note : 14.3% de causes cardiaques, 27% de néoplasie, 0 de parkinson, 9.5% de causes cérébro-vasculaires, 7.9% d'autres causes neurologiques, 3.2% d'hypertension pulmonaire, 6.3% d'hépatopathie, 6.3% d'infections, 4.8% d'hémorragie, 22.3% autres causes. Giraldo et al [28] retrouve au sein du registre espagnol 28 type 1 décédés essentiellement de défaillance hépatique, parkinson, cancer et infection sans préciser les effectifs. Il cite plusieurs néoplasies sans préciser si ces dernières sont responsables du décès : 3 myélomes, 2 lymphomes, 1 mélanome, 1 carcinome du colon, 1 carcinome hépatique et carcinome gastrique.

Notre étude présente de nombreuses limites. Outre le fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective, il y a aussi un nombre important de données manquantes auxquelles nous n'avons pu avoir accès.

En conclusion, les patients de notre étude sont des patients présentant des formes très symptomatiques de la maladie avec 85% de splénomégalie, 83% d'hépatomégalie, 15,9% d'hypertension pulmonaire et 38% de fractures. Cependant, leur espérance de vie n'est pas diminuée par rapport à la population générale française sauf dans le sous-groupe des splénectomisés (49% des patients de l'étude) par rapport au non splénectomisés de l'étude, avec une diminution de 11,3 ans de leur espérance de vie. Les causes infectieuses de décès représentent la troisième cause dans notre étude mais ne sont pas associés à la splénectomie. Dans notre étude les néoplasies représentent la première cause de décès mais cela n'est pas surreprésenté par rapport à la population générale française (27.5% versus 29,6%). Enfin, les causes neurologiques sont largement surreprésentées par rapport à la population française avec une incidence de 25% dans notre étude contre 5,9% dans la population générale. Soit presque une augmentation d'un coefficient 5 de l'incidence. Une attention particulière aux troubles neurologiques devrait y être apportée ainsi que des études complémentaires afin de mieux analyser leurs apparitions et leur histoire naturelle.

Bibliographie :

1. Gaucher, De l'épithélioma primitif de la rate, Paris, 1882
2. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *IJMS*. 17 févr 2017;18(2):441.
3. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. mai 2008;29(5):567-83.
4. Vaccaro AM, Motta M, Tatti M, Scarpa S, Masuelli L, Bhat M, et al. Saposin C mutations in Gaucher disease patients resulting in lysosomal lipid accumulation, saposin C deficiency, but normal prosaposin processing and sorting. *Human Molecular Genetics*. 1 août 2010;19(15):2987-97.
5. Orvisky E, Park JK, LaMarca ME, Ginns EI, Martin BM, Tayebi N, et al. Glucosylsphingosine accumulation in tissues from patients with Gaucher disease: correlation with phenotype and genotype. *Mol Genet Metab*. août 2002;76(4):262-70.
6. Hong YB, Kim EY, Jung SC. Down-regulation of Bcl-2 in the fetal brain of the Gaucher disease mouse model: a possible role in the neuronal loss. *J Hum Genet*. 2004;49(7):349-54.
7. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 9 oct 2012;7:77.
8. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 9 oct 2000;160(18):2835-43.
9. Regenboog M, Bohte AE, Somers I, van Delden OM, Maas M, Hollak CEM. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. sept 2016;60:49-57.
10. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CEM, Akkerman EM, Aerts JFMG, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. *Radiology*. nov 2003;229(2):554-61.
11. Amir G, Ron N. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. *Hum Pathol*. juin 1999;30(6):666-70.
12. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab*. oct 2002;77(1-2):91-8.
13. Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM, Kolodny E, Sathe S, Gwosdow AR, et al. The incidence of Parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease: Data from the ICGG Gaucher Registry. *Blood Cells Mol Dis*. 15 janv 2011;46(1):95-102.
14. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CEM. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. juin 2013;161(6):832-42.
15. Dubot P, Astudillo L, Therville N, Sabourdy F, Stirnemann J, Levade T, et al. Are Glucosylceramide-Related Sphingolipids Involved in the Increased Risk for Cancer in Gaucher Disease Patients? Review and Hypotheses. *Cancers (Basel)*.
16. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol*. déc 2008;83(12):896-900.
17. Dinur T, Zimran A, Becker-Cohen M, Arkadir D, Cozma C, Hovakimyan M, et al. Long Term Follow-Up of 103 Untreated Adult Patients with Type 1 Gaucher Disease. *J Clin Med [Internet]*. 11 oct 2019
18. Weinreb NJ, Barbouth DS, Lee RE. Causes of death in 184 patients with type 1 Gaucher disease from the United States who were never treated with enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 1 févr 2018;68:211-7.

19. Weinreb NJ, Lee RE. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher Disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):177-95.
20. https://www.ined.fr/Xtradocs/cdrom_vallin_mesle/Fonctions-de-mortalite/Indicateurs-du-moment/Indic-moment.htm
21. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5233894?sommaire=5007726>
22. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* févr 2006;36(1):53-8.
23. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer.* 1 juill 1993;72(1):219-24.
24. Landgren O, Turesson I, Gridley G, Caporaso NE. Risk of malignant disease among 1525 adult male US Veterans with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 11 juin 2007;167(11):1189-94.
25. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, Boxer M, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* avr 2009;84(4):208-14.
26. Albertine Aouba et al, Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000, Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'institut de veille sanitaire 7 juin 2011
27. Stoker TB, Camacho M, Winder-Rhodes S, Liu G, Scherzer CR, Foltynie T, et al. Impact of GBA1 variants on long-term clinical progression and mortality in incident Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2020;91(7):695-702.
28. Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis.* 19 mars 2012;7:17.
29. Giraldo P, Capablo JL, Alfonso P, Garcia-Rodriguez B, Latre P, Irun P, et al. Neurological manifestations in patients with Gaucher disease and their relatives, it is just a coincidence? *J Inherit Metab Dis.* juin 2011;34(3):781-7.
30. Rosenbloom B, Pramod K Mistry, et al Cancer risk and gammopathies in 2123 adults in Gaucher disease type 1 in the International Gaucher Groupe Gaucher Registry *AM J Hematol.* 29 juillet 2022
31. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 1 déc 2010;160(23):609-24.
32. Mazzulli JR, Xu YH, Sun Y, Knight AL, McLean PJ, Caldwell GA, et al. Gaucher Disease Glucocerebrosidase and α -Synuclein Form a Bidirectional Pathogenic Loop in Synucleinopathies. *Cell.* 8 juill 2011;146(1):37-52.
33. Alfonso P, Aznarez S, Giralt M, Pocovi M, Giraldo P, Spanish Gaucher's Disease Registry. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. *J Hum Genet.* 2007;52(5):391-6.
34. Cox TM, Aerts JMFG, Belmatoug N, Cappellini MD, vom Dahl S, Goldblatt J, 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.* juin 2008;31(3):319-36.

Appendices :

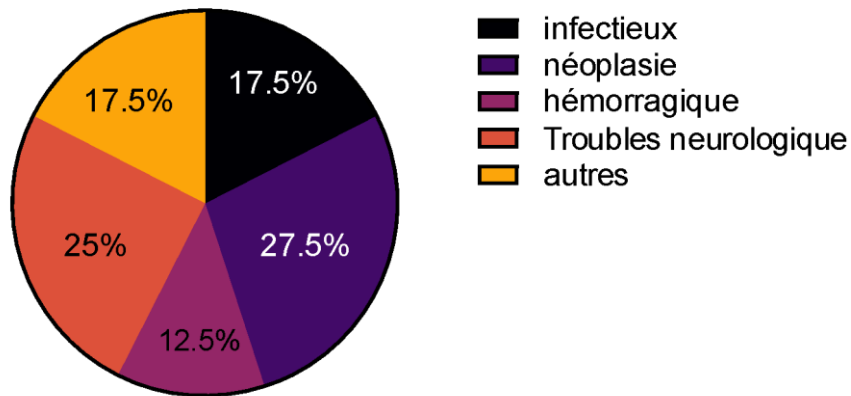


Figure 2. Causes de décès dans la maladie de Gaucher de type 1

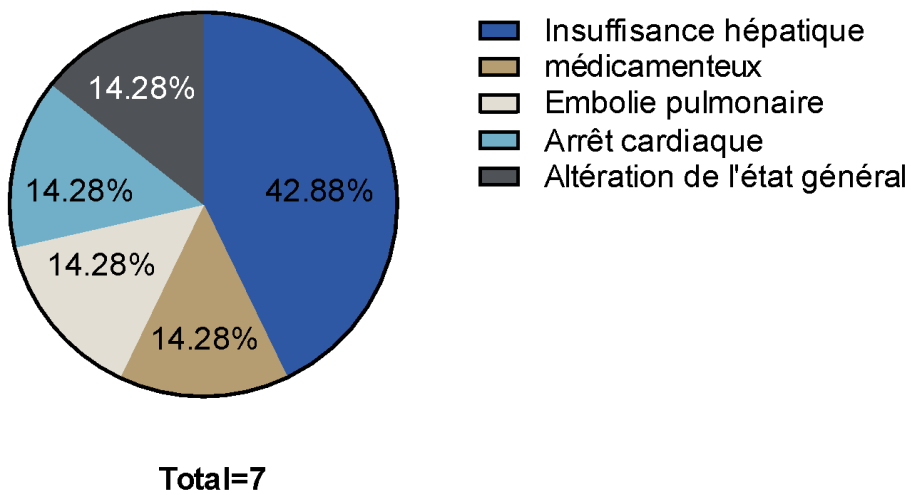


Figure 3. Autres causes de décès

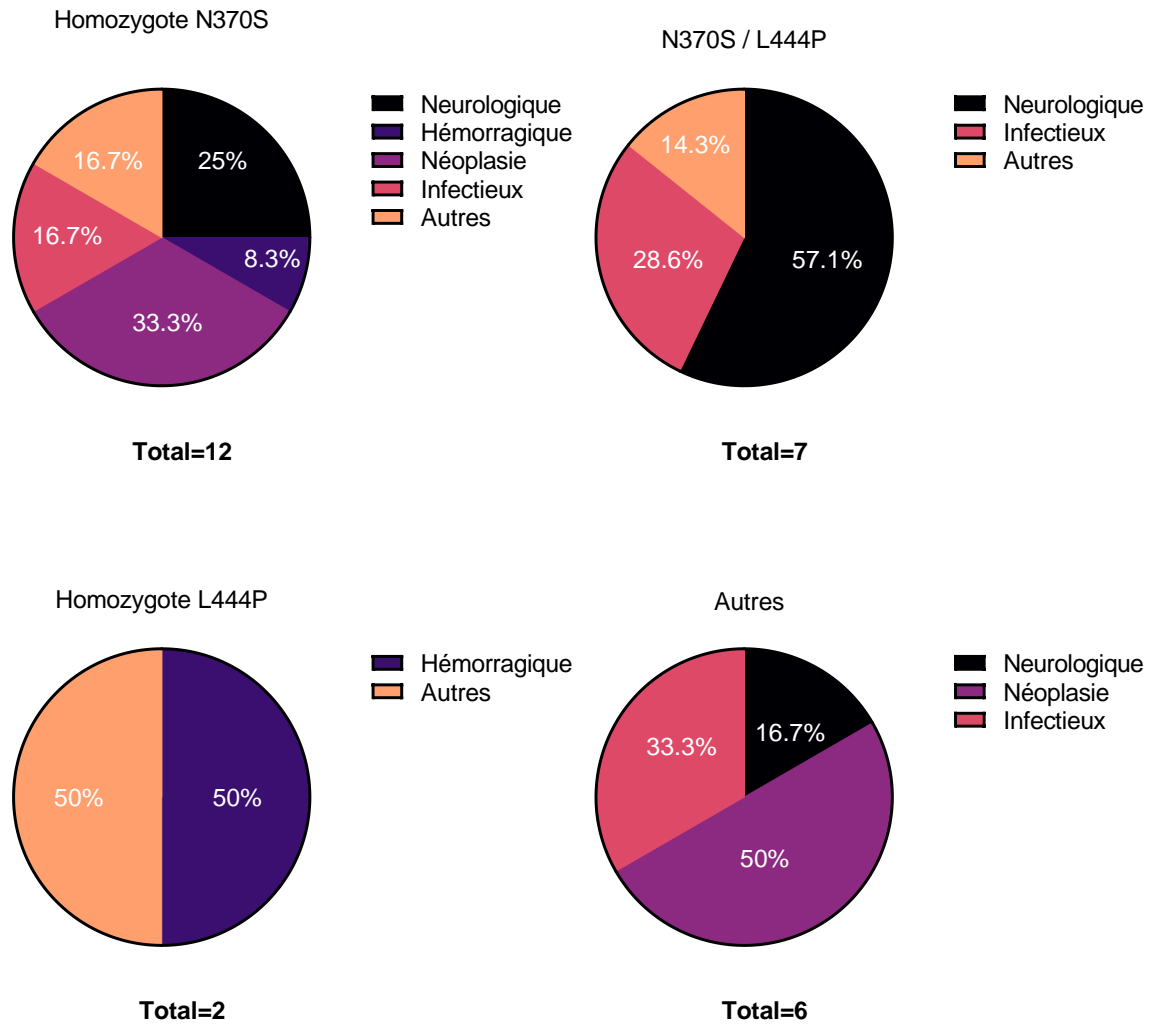


Figure 4. Causes de décès selon le génotype.

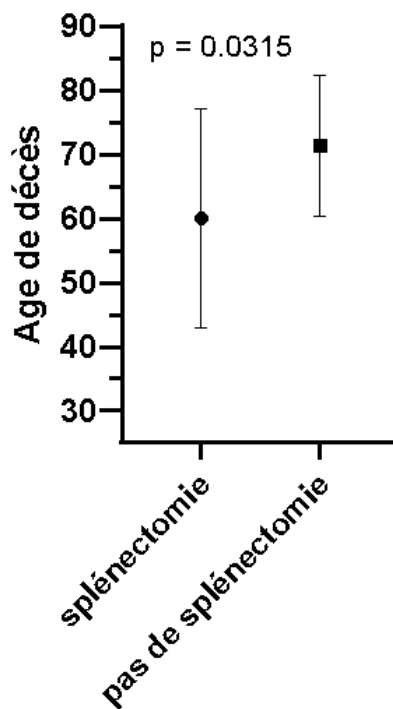
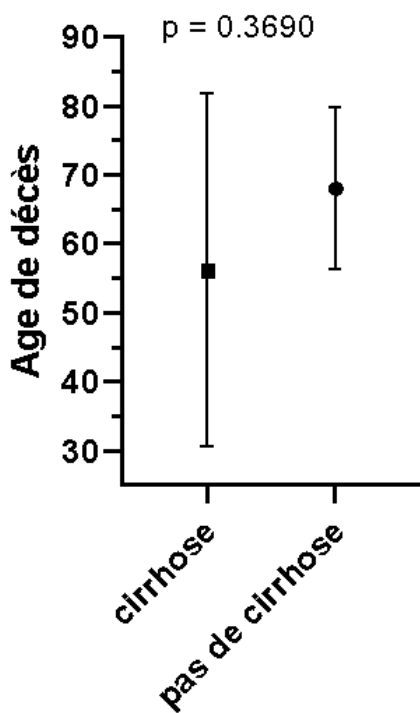
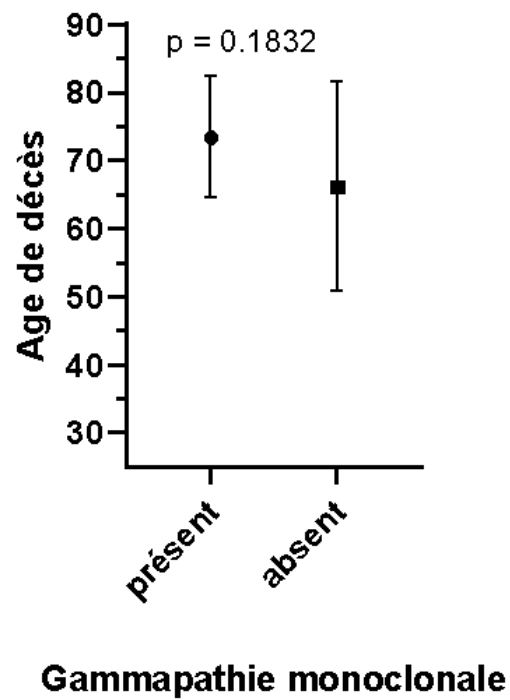
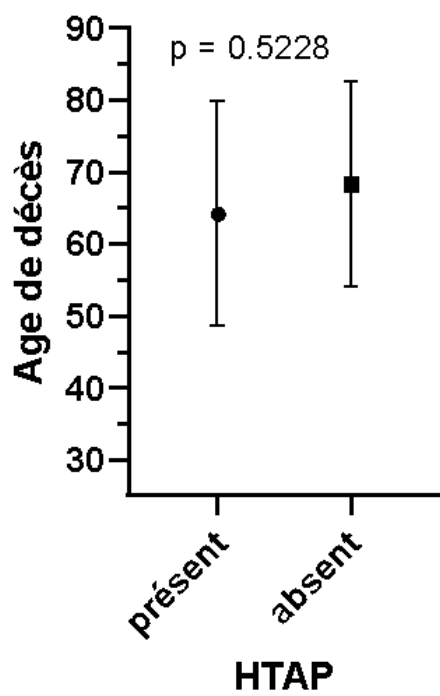


Figure 5. Âge moyen de décès (+/- écart type) en fonction des complications de la maladie

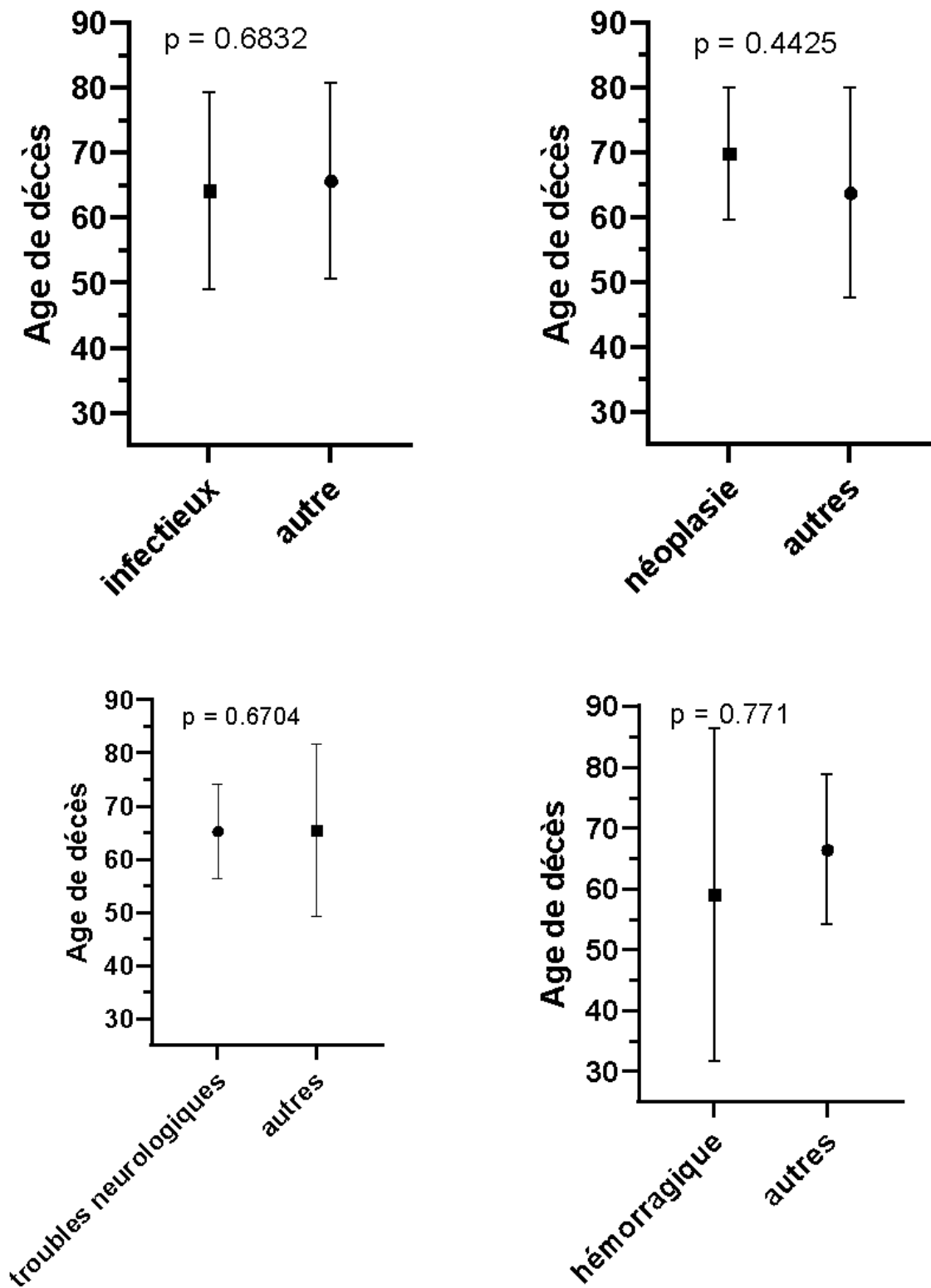


Figure 6. Âge moyen de décès (+/- écart type) en fonction de la cause de mortalité. La dénomination « autre » représente toutes les autres causes de décès hormis celle étudiée.

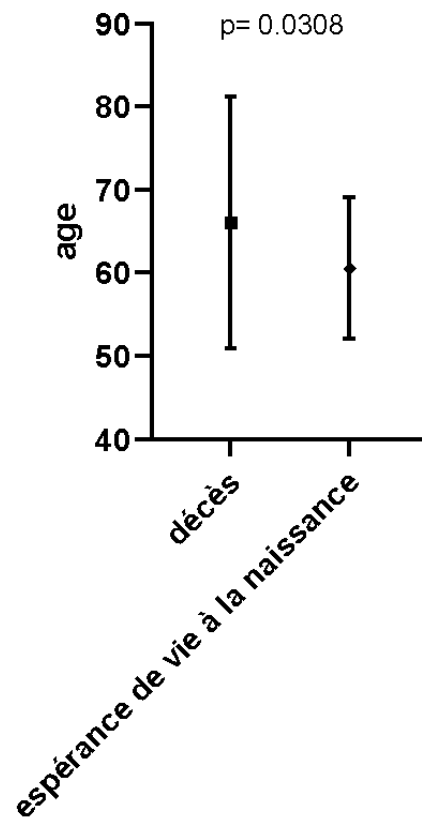
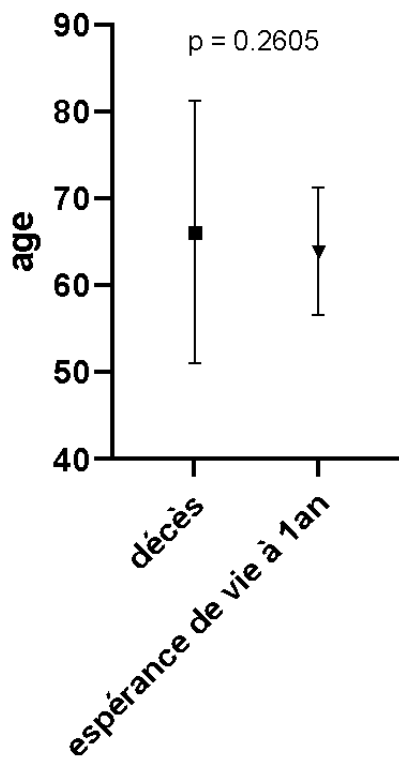


Figure 7. Moyenne d'âge de décès en comparaison de l'espérance de vie moyenne à 1an et à la naissance (+/- écart type)

Tableau 5. Tableau associant l'année de naissance de chaque patient à son âge de décès et à l'espérance de vie à 1an et à la naissance.

Âgé de naissance	Décès	Sexe*	Espérance de vie à 1an	Espérance de vie à la naissance
1906	86	0	53,5	45,9
1916	78	0	34,7	30,8
1923	82	0	58	52,5
1924	85	1	61,2	57,4
1926	71	0	57,2	51,7
1927	84	1	61,6	57,7
1929	71	1	60,8	56,2
1931	69	0	58,7	54,5
1932	86	1	63,2	59,7
1933	83	0	59,2	55
1935	73	0	59,2	55,4
1935	74	0	59,2	55,4
1935	77	0	59,2	55,4
1935	83	0	59,2	55,4
1938	80	1	65	62
1939	74	1	65,4	62,5
1939	79	1	65,4	62,5
1942	51	1	64,8	61,4
1942	67	1	68,8	61,4
1943	66	0	52,7	48,9
1943	72	1	61,5	58,1
1943	77	1	61,5	58,1
1944	68	1	56,7	53,6
1945	75	1	64,1	58,6
1946	57	0	64,4	59,8
1946	65	0	64,4	59,8
1946	68	0	64,4	59,8
1948	52	0	65,9	62,7
1948	66	0	65,9	62,7
1948	69	0	65,9	62,7
1949	57	0	65,9	62,1
1951	42	1	70,9	68,8
1951	42	1	70,9	68,8
1952	57	1	72	70,2
1953	60	0	66,4	64,2
1953	68	1	71,7	70,1
1955	38	1	72,9	71,5
1956	62	1	71,6	71,6
1958	53	0	68,2	66,8
1958	63	1	74,2	73,2
1962	42	1	74,5	73,8
1966	55	0	68,5	67,8
1982	15	1	78,5	78,8

* Sexe : 0 représente un Homme et 1 une Femme