

## La maladie de gaucher arrivée à l'âge adulte : étude rétrospective multicentrique

N. Ben Younes 1, Z. Meddeb1, H. Boudabous 2, S. Toujani 1, A. El Ouni 1, C. Abdelkefi1, H. Abida 1, K. Bouslama 1, M. Zribi 2, S. Khatrouch2, A. Ben Chehida 2, M.S. Abdelmoula 2, T. Larbi 1, S. Hamzaoui 1

1 Médecine interne, CHU Mongi Slim, La Marsa, Tunisie

2 Pédiatrie et maladies métaboliques et héréditaires, La Rabta, Tunisie

**Introduction:** La maladie de Gaucher (MG) est une affection génétique rare résultant d'un déficit enzymatique en glucocérébrosidase. L'objectif de notre étude était d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques et évolutives ainsi que la prise en charge thérapeutique des patients arrivés à l'âge adulte suivis pour une MG.

**Patients et méthodes:** Étude observationnelle descriptive multicentrique transversale sur 16 ans (2006 à 2022), dans le cadre du registre national de la MG. Nous avons analysé les données cliniques, para cliniques et la prise en charge thérapeutique de nos patients. Le profil évolutif des sujets traités a été évalué selon les effets thérapeutiques attendus du protocole national de diagnostic et de soins français aux temps suivants : avant le traitement (T0), un an après le début du traitement (T1) et à la dernière consultation (T2).

**Résultats:** Nous avons inclus 74 patients. L'âge médian à l'inclusion était de 37,27 ans [16–77]. Le phénotype 1 était le plus fréquent (96 %), suivi par le type 3 (4 %). Les circonstances de découverte les plus fréquentes de la maladie sont résumées dans le tableau 1. La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 25,20 ans [1–61] avec un délai diagnostique moyen de 5,06 ans [6 mois–32 ans]. L'activité de la glucocérébrosidase dans les leucocytes était effondrée pour tous les patients. Les manifestations systémiques sont rapportées à travers la figure 1. Sur le plan génétique, Le séquençage du gène GBA a montré 9 mutations et 12 génotypes (tableaux 2 et 3). Les plus fréquents d'entre eux étaient la mutation N370S (59 %) et le génotype N370S/N370S (44 %). la mutation N370S était associée à l'état homozygote et hétérozygote à deux patients présentant des manifestations neurologiques : syndrome parkinsonien ( $n = 2$ ), crises convulsives ( $n = 1$ ), retard psychomoteur ( $n = 1$ ), syndromes cérébelleux ( $n = 1$ ) et extrapyramidal ( $n = 1$ ) et apraxie oculomotrice ( $n = 1$ ). Trente sept patients ont reçu un traitement spécifique (vélaglucérase alpha [ $n = 22$ ], imiglucérase [ $n = 9$ ], éliglustat [ $n = 6$ ]). Après un an de traitement, le groupe traité par vélaglucérase alpha a présenté des effets thérapeutiques significatifs, notamment la diminution de la fréquence des manifestations hémorragiques, l'augmentation du taux d'hémoglobine et des plaquettes, la diminution de la fréquence de l'anémie et de la thrombopénie, la diminution de la flèche splénique. Entre T0 et T2, l'augmentation du taux d'hémoglobine et des plaquettes, la diminution de la fréquence de l'anémie et de la thrombopénie et la diminution des flèches hépatiques et spléniques ont été observées. Pour le groupe traité par imiglucérase, l'augmentation du taux d'hémoglobine était significative après un an du traitement et entre T0 et T2. En ce qui concerne le groupe traité par éliglustat, la diminution de la flèche splénique était significative entre T0 et T2.

Tableau 1: Les manifestations de découverte de la MG chez nos patients

Manifestation de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Splénomégalie	58	87
Hépatomégalie	53	79
Thrombopénie	30	47
Asthénie	27	40
Manifestation hémorragique	17	25
Douleurs abdominales	11	16
Douleurs osseuses	11	16

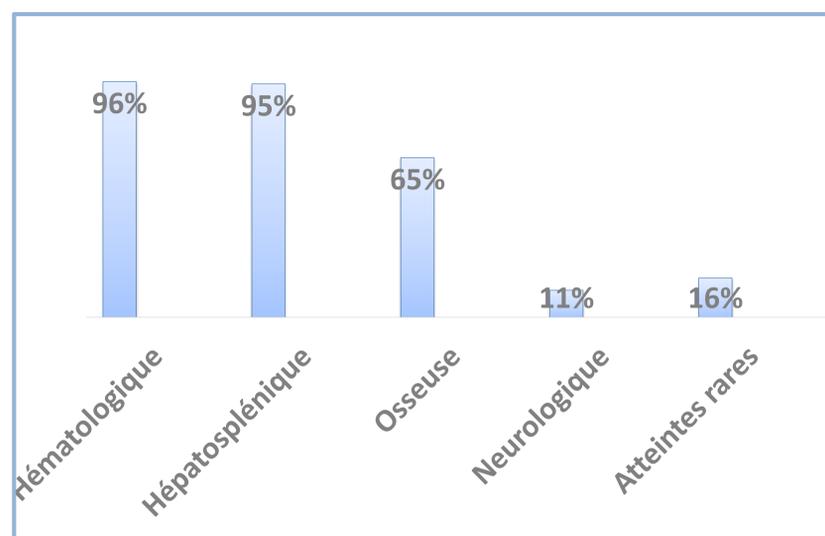


Figure 1: Les manifestations systémiques cumulées de la MG chez nos patients

Tableau 2: Répartition des allèles mutants GBA dans 40 patients tunisiens atteints de la MG

Mutation	Nombre d'allèle	Pourcentage %
N370S	44	55
RecNcil	9	11
L444P	7	9
R48W	6	8
S356F	3	4
R87W	2	2
F,411I	1	1
G202R	1	1
Non déterminé	7	9

Tableau 3: Génotypes et types cliniques associés chez 40 patients tunisiens atteints de MG

Génotype	Type 1	Type 3	Total	Pourcentage
N370S/N370S	15		15	38
N370S/RecNcil	7		7	18
N370S/L444P	3		3	8
R48W/R48W	3		3	8
L444P/L444P		2	2	5
S356F/S356F	1		1	3
R87W/R87W	1		1	3
N370S/S356F	1		1	3
N370S/G202R	1		1	3
N370S/F,411I	1		1	3
N370S/Non déterminé	1		1	3
RecNcil/RecNcil	1		1	3
Non déterminé/Non déterminé	2	1	3	8

**Conclusion:** Nous avons établi le profil clinique et thérapeutique des patients suivis pour une MG dans notre pays. La présence de manifestations neurologiques chez des patients de type 1 remet en question les classifications actuelles. En effet, il est de plus en plus admis que la MG soit plutôt caractérisée par un continuum de phénotypes, dont certains défient la classification en 3 types. Notre travail a démontré que le traitement spécifique induit une amélioration des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques. Toutefois, le diagnostic tardif et la difficulté d'accès au traitement spécifique demeurent des défis majeurs. Le faible effectif de notre série limite l'extrapolation de nos résultats qui doivent être confirmés par des études à plus larges échelles.