

Maladie de Gaucher et son traitement

Le diagnostic, les formes de la maladie

DR Christine Serratrice

Maladie de Gaucher: journée d'information pour les patients
3 Février 2017



Challenge n°1: Penser au diagnostic

Diagnostics à évoquer devant un manque de plaquettes:

- Purpura thrombopénique idiopathique
- Purpura thrombopénique thrombotique
- Iatrogénie: héparine, antiépileptiques, antibiotiques, antiagrégants, IPP etc...
- Viral (HIV, CMV, EBV etc ...)
- Parasitose
- Sepsis sévère (BGN)
- Syndrome des antiphospholipides
- Leucémie
- Autres hémopathies: myélodysplasies, hémopathies lymphoïdes, myélome etc...
- Envahissement médullaire
- Cirrhose
- Constitutionnelle etc, etc, etc

Percentage of Physicians
Including GD in Differential Diagnosis

Thinking of a 42-year old male (with the following symptoms), which possible conditions come to mind as relevant to such a patient?

Q1. Anemia, thrombocytopenia	4
Q2. Hepatomegaly, splenomegaly	16
Q3. Anemia, thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly	16
Q4. Anemia, thrombocytopenia, acute or chronic bone pain	16
Q5. Hepatomegaly, splenomegaly, acute or chronic bone pain	17
Q6. Anemia, thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly, acute or chronic bone pain	20

Percentage of Physicians Including
Conditions in Differential Diagnosis

Thinking of a 42-year old male with anemia, thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly, and either acute or chronic bone pain, which possible conditions come to mind as relevant to such a patient?

Leukemia	65
Lymphoma	36
Multiple Myeloma	22
Gaucher disease	20
Chronic Granulocytic leukemia	14
Other*	32
Bleeding disorders	4
No answer	5

Atteinte multisystémique

Atteintes hématologiques

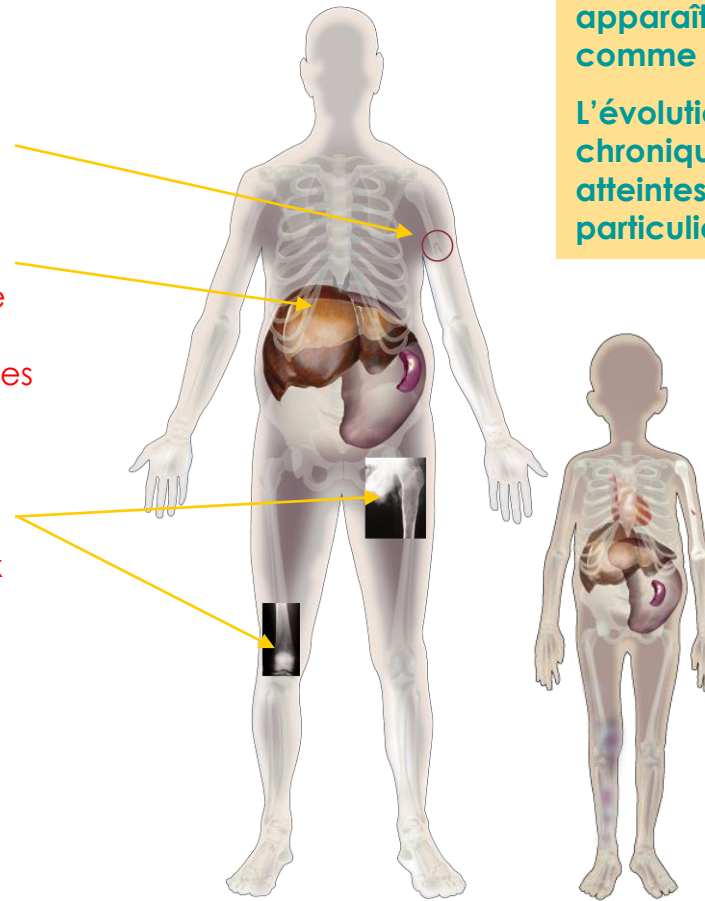
- Thrombopénie
- Anémie
- Asthénie

Atteintes viscérales

- Splénomégalie
- Hépatomégalie

Atteintes osseuses

- Douleurs osseuses
- Crises osseuses
- Ostéopénie
- Ostéoporose
- Ostéonécrose
- Infarctus osseux
- Lyse osseuse
- Fractures pathologiques
- Retard de croissance



Les symptômes peuvent apparaître chez l'enfant comme chez l'adulte

L'évolution de cette maladie chronique peut entraîner des atteintes irréversibles, en particulier osseuses



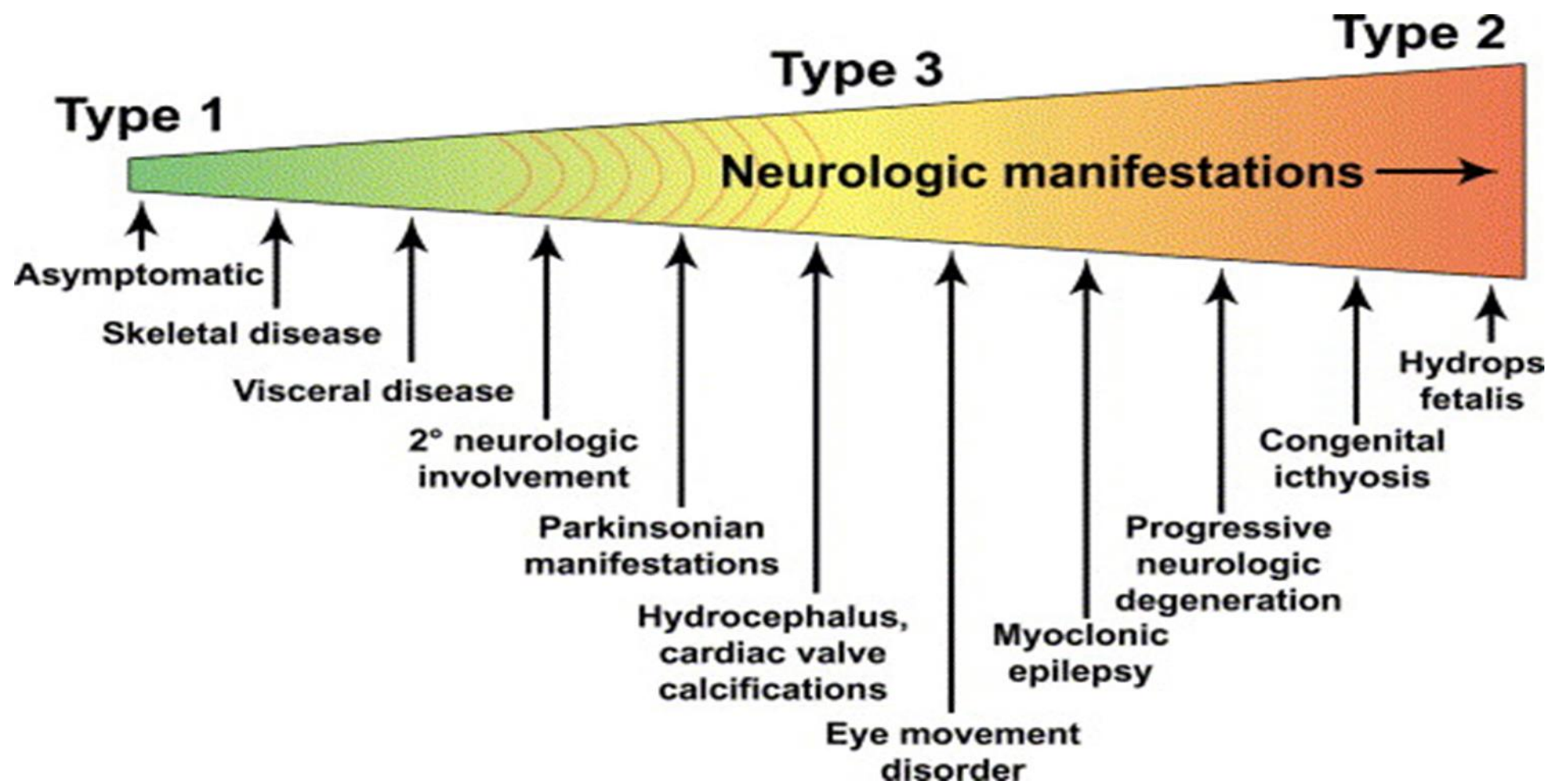
Challenge n°2: Y penser tôt/vite

Conséquences du retard diagnostic

- Un retard de diagnostic peut survenir chez tout patient porteur d'une MG
- Les patients homozygotes pour N370S sont plus souvent concernés
- Conséquences du retard diagnostic:
 - un retard thérapeutique
 - Fractures pathologiques
 - Progression de la maladie hépatique
 - Douleurs osseuses chroniques
 - Retard de croissance
 - Complications hémorragiques parfois gravissimes
 - Sepsis sévère
- Un délai de plus de 2 ans entre le diagnostic et la mise sous traitement a été associé avec une augmentation du risque de nécrose avasculaire.



Challenge n°3: Quel type de maladie de Gaucher?

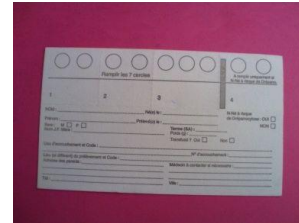


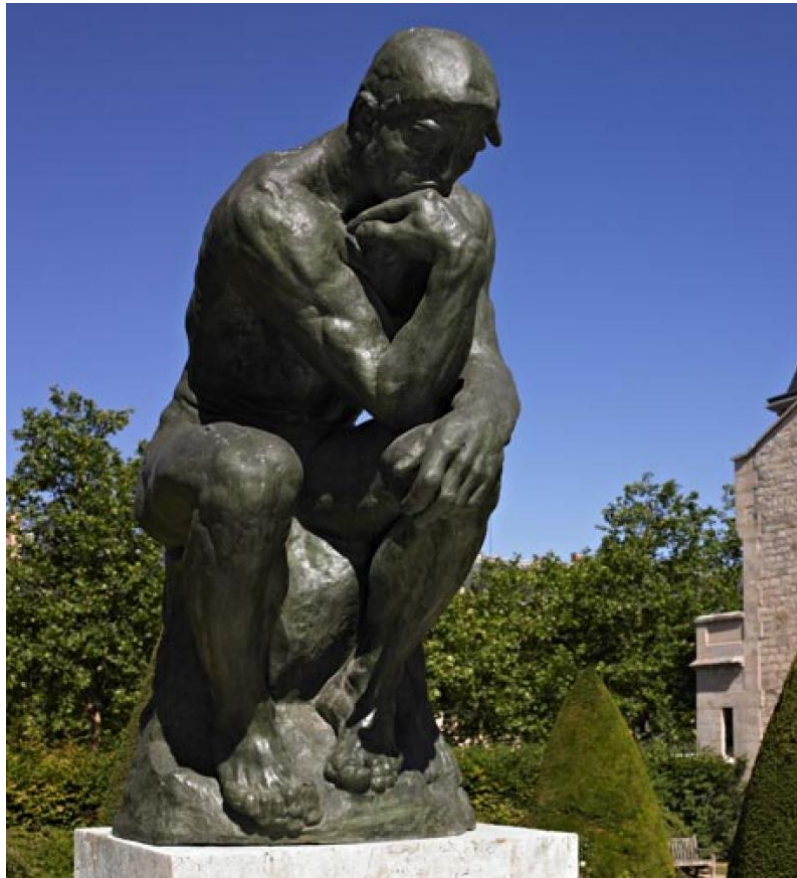
CHALLENGE ACCEPTED.



Challenge n°4: Faire le diagnostic

Seulement 47% des médecins considèrent le dosage de beta glucosidase comme la méthode diagnostic de référence





Challenge n°5: Traiter ou pas?

Evolution naturelle des patients non traités

Etude rétrospective de 22 patients porteurs d'une maladie de Gaucher type 1

Baseline

- Infiltration médullaire: 73%
- Ostéopénie: 68%
- Erlenmeyer 59%
- Infarctus 27%
- Ostéoporose 14%
- Nécrose avasculaire 5%
- Ostéolyse 5%

Dernière évaluation

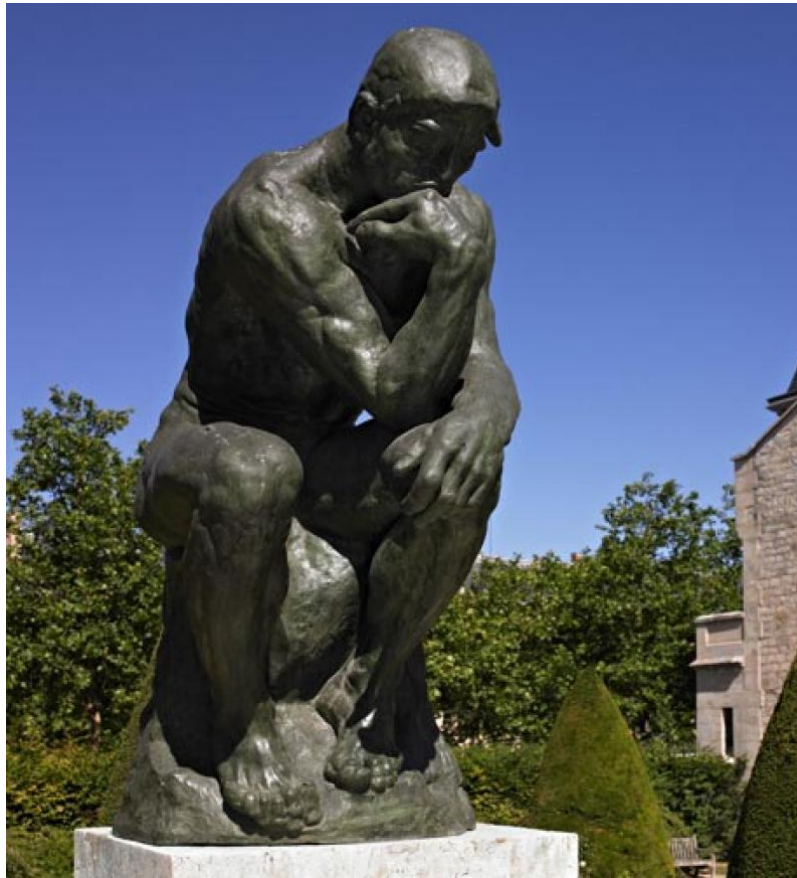
- Pas de modification de l'Hb*, des plaquettes, de la ferritine et ECA.
- Tendance à l'augmentation de la chitotriosidase, mais $p=0.052$
- Stabilité des volumes rate et foie
- 3 patients ont de nouveaux infarctus 14%
- 1 nécrose avasculaire 5%
- 4 aggravation de l'ostéopénie

*Hb: Hémoglobine

Evolution naturelle des patients non traités

- La progression a lieu dans l'enfance et l'adolescence (Zimran et al.)
- La progression est modérée (Beutler et al.)
- La progression est claire (Niedereau et al.)
- Progression du score de sévérité >2 chez 70 % des patients (Maaswinkel et al.)

Les différences évolutives peuvent s'expliquer en partie par des génotypes différents



Challenge n°6: En 2017, si on traite, par quoi?

1985: Clonage du gène de la glucocérébrosidase (GCB), cartographié sur le chromosome 1q21

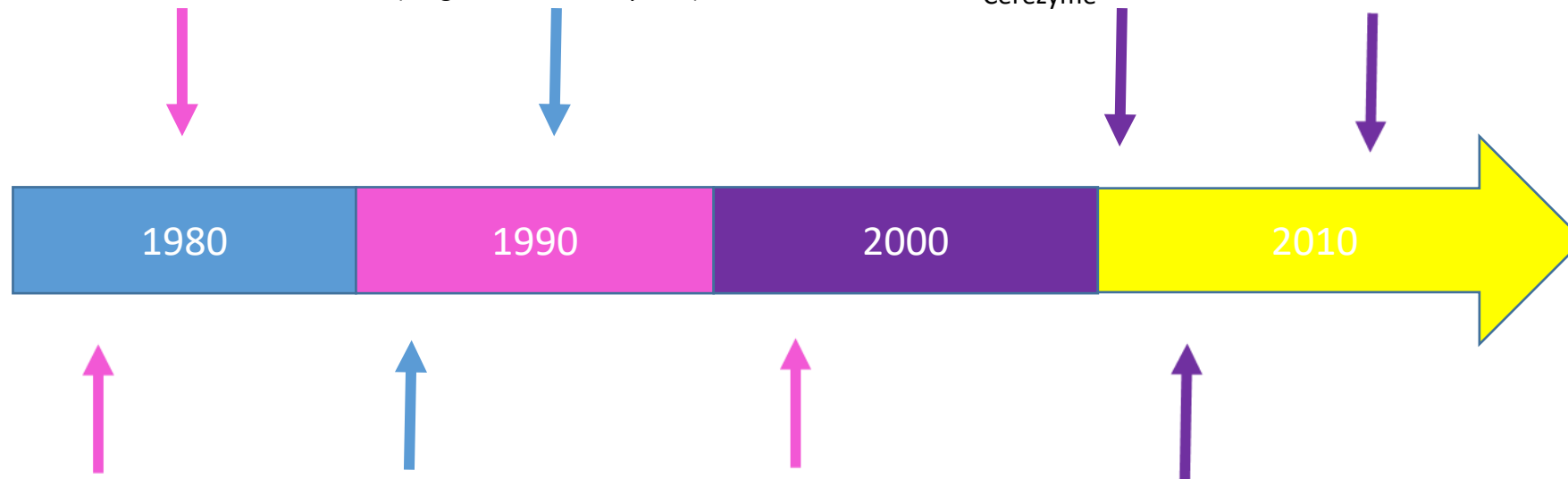


Première ERT par glucocérébrosidase humaine recombinante autorisée en **1997** (imiglucérase, Cerezyme®)



2010: Vélaglucérase, alternative thérapeutique à Cerezyme

2015: AMM européenne pour éliglustat (Cerdelga®)



1983: Premier patient MG1 traité avec de la glucocérébrosidase purifiée à partir de placenta humain

1991: Première ERT à base de glucocérébrosidase dérivée du placenta autorisée (alglucérase, Ceredase®)



2003: Premier SRT autorisé chez les patients MG1 pour lesquels l'ERT n'est pas possible (miglustat)

Taliglucérase: 3ème ERT. Pas d'AMM européenne





Le Pr Marc Berger relève ce challenge....