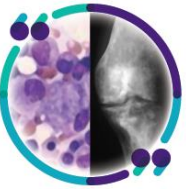


Programme

« Maladie de Gaucher : Journée d'information pour les patients » 3 février 2017 - Paris

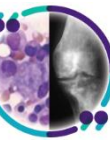
09h45	Accueil	
10h25-10h30	Introduction	Pr M. Berger
10h30-10h45	Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG)	Dr N. Belmatoug, Pr M. Berger
10h45-11h00	Association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)	
11h00-11h30	<i>Pause</i>	
11h30-12h15	La maladie de Gaucher (MG) et son traitement	
	11h30-11h45 : <i>Le Diagnostic, les formes de la maladie</i>	Dr C. Serratrice
	11h45-12h15 : <i>Traitement, place de l'éliglustat en 2017</i>	Dr F. Camou
12h15 – 13h45	<i>Déjeuner</i>	
13h45-14h45	Les recommandations de suivi, pourquoi faire ?	
	13 h 45 – 14h : <i>Le suivi osseux</i>	Dr N. Belmatoug
	14h00 – 14h15 : <i>Le suivi biologique</i>	Pr M. Berger
	14h15 – 14h30 : <i>L'évolution à long terme</i>	Dr N. Belmatoug, Dr A. Masseau
	14h30 - 14 h 45 : <i>Spécificité de l'enfant</i>	Dr A. Brassier, Dr S. Pichard
14h45-15h00	<i>Pause</i>	
15h00- 15h20	Etat des lieux du registre, de la collection biologique	Dr J. Stirnemann, Pr M. Berger
15h20-16h20	Informations sur les différents protocoles de recherche en France	
	<i>Globules Rouges et maladie de Gaucher</i>	Dr M. Franco
	<i>Pharmacocinétique (CIMI)</i>	Mme J. Berger
	<i>Analyse des questionnaires qualité de vie «SF36»</i>	Dr N. Belmatoug
	<i>Patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 non traités (GANT)</i>	Dr C. Serratrice
	<i>Transition enfants-adultes</i>	Pr T. Billette, Dr A. Brassier, Pr M. Berger, Dr N. Belmatoug
16h20-16h30	Conclusions, discussion	Tous les orateurs



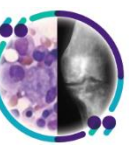
Le suivi biologique des patients atteints de maladie de Gaucher

Pr Marc BERGER, CHU Clermont-Fd

Plan



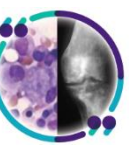
- **Suivi Biologique : pourquoi faire ?**
- **Quel suivi biologique ?**
- **A quel rythme ?**



- **Suivi Biologique : analyses de liquides biologiques (sang, urines etc...) ou de tissus (moelle osseuse etc...)**
- **Deux intérêts majeurs :**
 - **Aide à l'évaluation de l'efficacité du traitement spécifique**
 - **Détecter précocement (avant les signes cliniques) une éventuelle évolution de la maladie ou de complications**

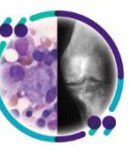
La notion de suivi suppose de comparer les résultats à un « point de départ », donc nécessité d'un *bilan initial complet*

Plan



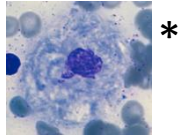
- Suivi Biologique : pourquoi faire ?
- **Quel suivi biologique ?**
- A quel rythme ?

Quel suivi Biologique ?



Rappels

Déficit en
Glucocérébrosidase

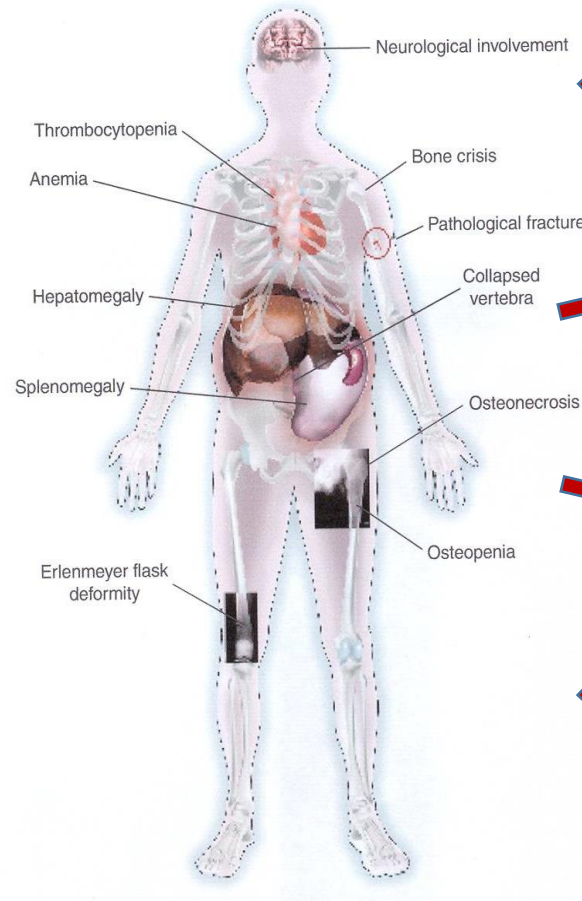


Cellules de
Gaucher

Infiltration tissulaire
+ altération autres cellules



Modifications du système immunitaire :



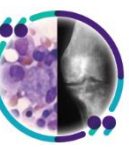
Moelle osseuse : organe à l'origine de toutes les cellules du sang → Diminution des plaquettes, des globules rouges

Rate, foie → Splénomégalie, hépatomégalie

Os → Maladie osseuse

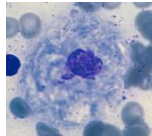
Système Nerveux (M. Gaucher type 2 et 3)

Quel suivi Biologique ?



Rappels

Déficit en
Glucocérébrosidase



*

Cellules de
Gaucher

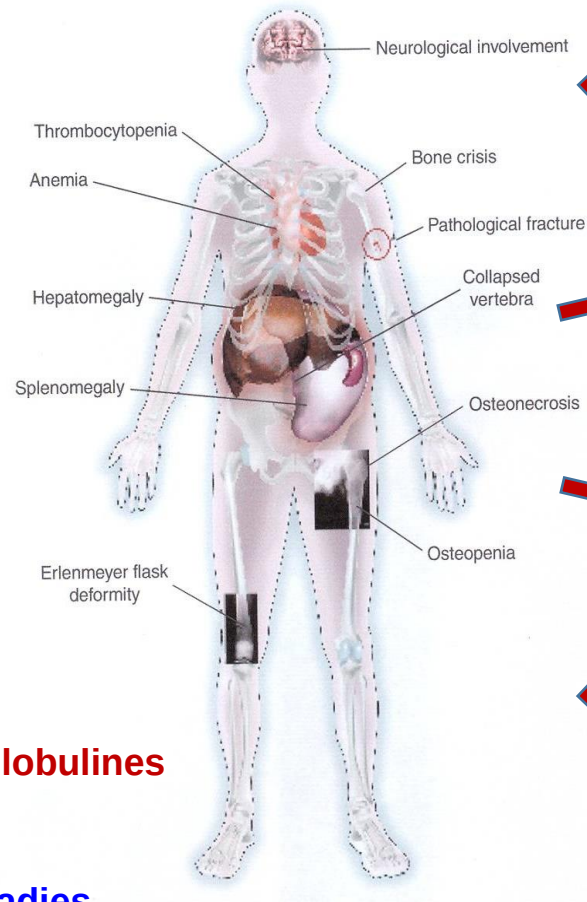


Infiltration tissulaire
+ altération autres cellules



Modifications du système immunitaire :
Electrophorèse des protéines, Immunoglobulines
Réserves en fer (ferritine)

Biomarqueurs « spécifiques » de la maladie
Chitotriosidase
CCL18
Glucosylsphingosine



Moelle osseuse : organe à l'origine de toutes les cellules du sang → Diminution des plaquettes, des globules rouges

Hémogramme (numération des cellules sanguines, Hémoglobine, formules de leucocytes)
Myélogramme souvent fait au diagnostic, mais pas refait ensuite
Hémostase

Rate, foie → Splénomégalie, hépatomégalie

Bilan hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine, ...)
Rate : pas d'exploration de biologie

Os → Maladie osseuse

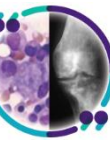
Calcium, Phosphore, vitamine D

Système Nerveux (M. Gaucher type 2 et 3)

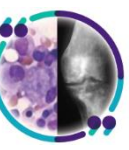
Pas d'examen de biologie

+ analyses pour éliminer d'autres causes que la maladie de Gaucher : exemple de la vit B12 et folates

Plan



- Suivi Biologique : pourquoi faire ?
- Quel suivi biologique ?
- **A quel rythme ?**

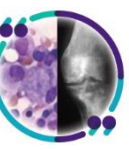


Un suivi régulier est recommandé (PNDS 2015) parce que :

- La maladie est souvent d'évolution relativement « lente » (au sens médical)**
- Les altérations biologiques ne s'accompagnent de symptômes que lorsqu'elles sont sévères (voire ne s'accompagnent pas de symptômes).**

Nous pouvons distinguer 4 situations :

- 1- Maladie peu évolutive ne nécessitant pas de traitement**
- 2- Début de traitement ou modification de traitement**
- 3- Surveillance sous traitement**
- 4- Apparition d'un évènement médical**



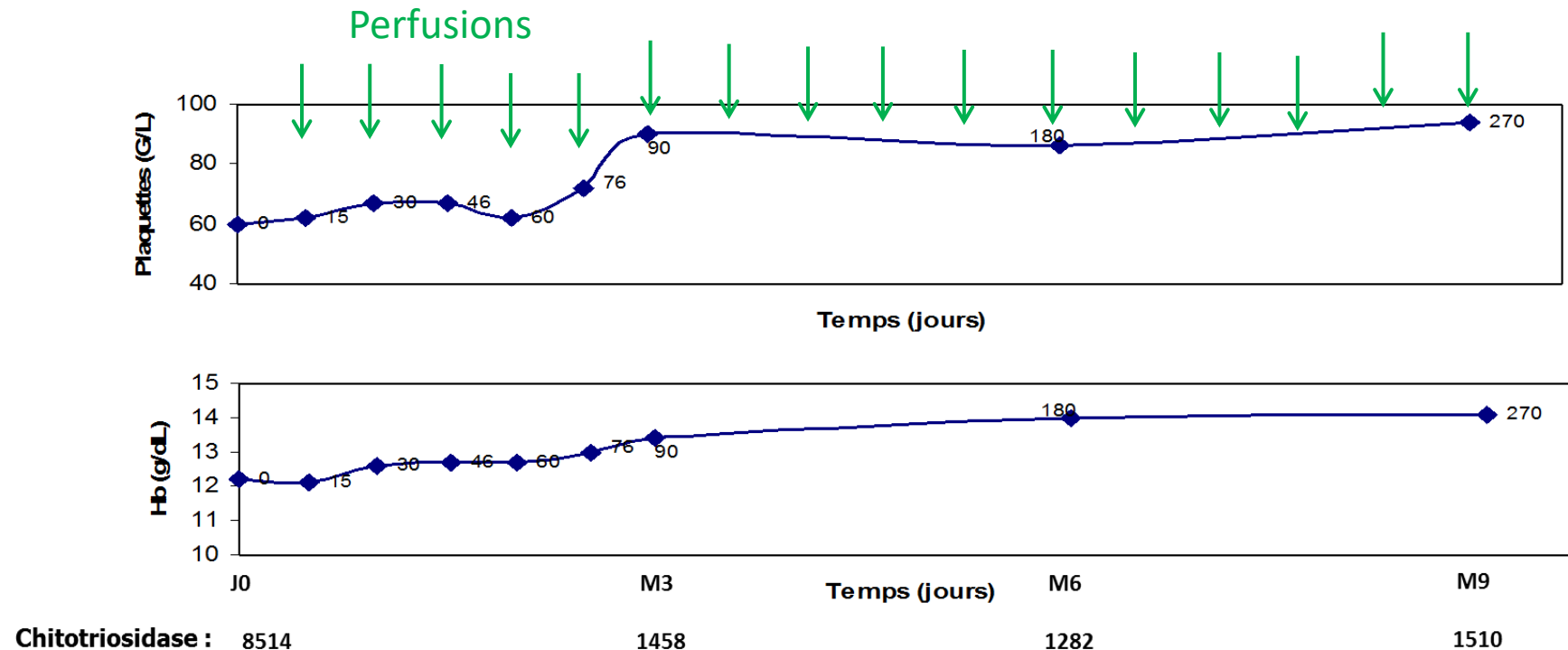
1- Maladie **peu évolutive ne nécessitant pas de traitement**

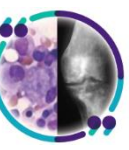
Bilan biologique tous les 6 mois

2- **Début de traitement ou modification de traitement**

Bilan biologique avant le début ou la modification du traitement

Bilans rapprochés au début du traitement pour suivre l'amélioration des analyses (toutes les 2 semaines pour certaines analyses jusqu'à tous les 3 mois pour les biomarqueurs)





1- Maladie **peu évolutive ne nécessitant pas de traitement**

Bilan biologique tous les 6 mois

2- **Début de traitement ou modification de traitement**

Bilan biologique avant le début ou la modification du traitement

Bilans rapprochés au début du traitement pour suivre l'amélioration des analyses (toutes les 2 semaines pour certaines analyses jusqu'à tous les 3 mois pour les biomarqueurs)

3- **Surveillance sous traitement stable (maladie contrôlée)**

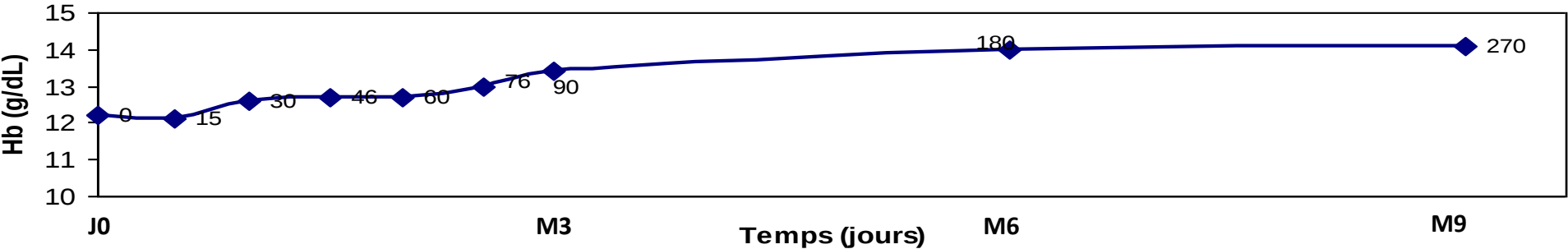
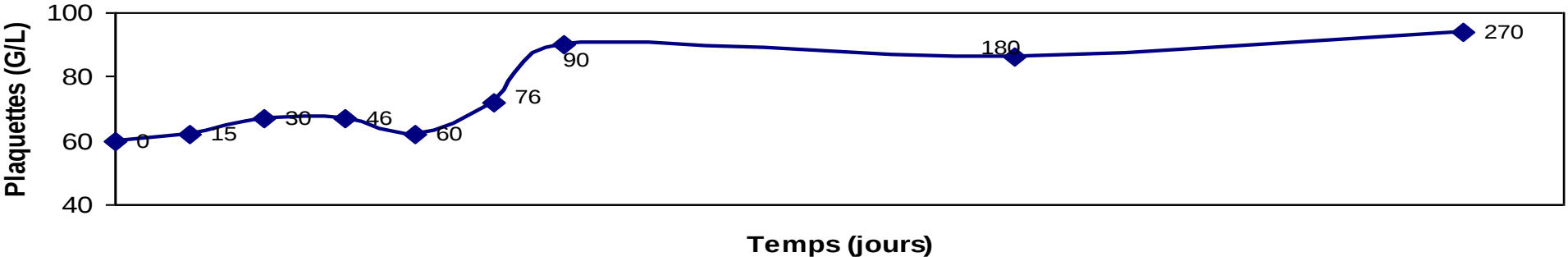
Bilan biologique tous les 6 mois

4- Apparition d'un **évènement médical**

Nouveau bilan complet pour évaluer la maladie dans tous ses aspects ; les résultats aideront à la décision thérapeutique



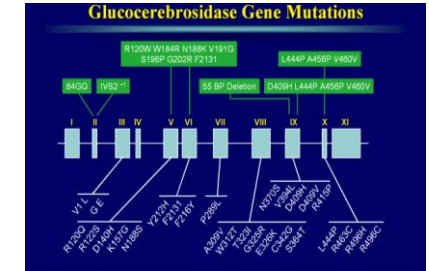
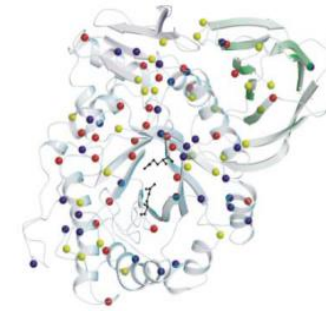
01 VIL SY 01- 15J



Chitotriosidase : 8514 1458 1282 1510

Evaluation initiale : Examens biologiques

- **Activité Glucocérébrosidase indispensable**
- **Génétique , gène GBA**



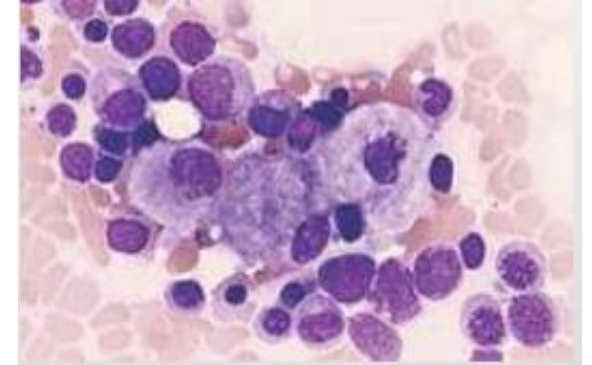
- **NFS : GB, Hb, Plaquettes (fonction plaquettaires ?)**
- **CRP, hémostase complète**
(facteur Willebrand, facteur XI, fibrinogène ?)
- **Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, clearance, glycémie**
- **Calcémie, phosphorémie (CPK, LDH), BU, examens d'urine ?**
- **BH : transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT (bilirubine)**
- **Bilan lipidique : cholestérol total, LDL, HDL, Triglycérides**

Evaluation initiale : Examens biologiques

- Vitamine B12 , folates,
- Protides totaux, EP, Immunofixation en cas d'anomalie à l'EP
- Auto-anticorps
- Biomarqueurs : Chito, CCL18, Glucosylsphingosine
(PATR, peu disponibles, baisse rapide , normalisation rapide en 2 ans)
- Ferritinémie : augmentation moyenne de 3 fois la normale
coefficient de saturation de la sidérophiline
- ECA
- Sérologie virale, VIH, VHB, VHC
- Dosage des Anticorps-anti-enzyme ?

Evaluation initiale : Examens paracliniques

- **Myélogramme**
 - Ne devrait plus être réalisé mais reste pratiqué car souvent le diagnostic n'est pas évoqué
 - Si complication hématologique
- **Biopsies médullaire, hépatique ou autre**
 - Si le diagnostic n'a pas été évoqué
 - Au cours de l'évolution pour éliminer une complication : hémopathie, néoplasie



Suivi

- Préciser l'évolution d'une atteinte connue
- Dépister une atteinte non connue
- Evaluation des connaissances du patient, VML, cartes Gaucher, ETP
- Réévaluer l'abstention thérapeutique
- Réévaluer le traitement : posologie, intolérance, changement, HAD, voyages
- Grossesse, comorbidités, complications
- Retentissement de la maladie : psychologique, familial, socioprofessionnel

PATIENTS ADULTES MG type 1 NON TRAITES (sans indication de traitement)

	Diagnostic, Bilan initial	1ère année				An 2	An 3	An x ¹
		J0-M3	M3	M6	M12			
Examen clinique	✓		✓	✓	✓	✓	✓	1 fois/an
Glucocérébrosidase²	✓							
Génotype	✓							
Myélogramme ³	(✓)	si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Hémogramme	✓			✓	✓	semestriel	semestriel	semestriel
Bilan hémostase	✓				✓	✓	✓	1x/an
Bilan biochimique*	✓				✓	✓	✓	1x/an
Electro. des prot. Sériques? IF prot ⁵	✓				✓	✓	✓	1x/an
Quantification Ig ⁶		si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Ratio chaînes légères /κ		si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Chitotriosidase	✓			✓	✓	✓	✓	1x/an
CCL18 ⁷	(✓)			✓	✓	✓	✓	1x/an
Ferritine	✓			✓	✓	✓	✓	1x/an
Bilan radiologique :								
IRM ou écho rate, foie ⁸	✓						✓	1x/3 à 4 ans
IRM rachis, fémur, bassin, tibias ou corps entier	✓						✓	1x/3 à 4 ans
Radiographies (Rx Thorax, squelette)	✓	si point d'appel						
Ostéodensitométrie	✓					✓		1 fois/3 ou 4 ans
EFR, TDM thoracique		si point d'appel ⁹						
Echo cardio/doppler, ECG	✓	si point d'appel						
		1 fois/2ou3 ans ⁹						

¹ Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution.

² Dosage glucocérébrosidase permet d'établir le diagnostic ; Dans de très rares cas, si Glc normale et signes de la m. de gaucher, pas d'autre étiologie, penser à un déficit

³ en saposin C
³ Peut être réalisé devant le tableau clinico-biologique initial et mettre en évidence des cellules de Gaucher mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic.

⁴ Si thrombopénie sévère ou symptomatique au diagnostic

⁵ En cas d'anomalie, réalisation d'une immunofixation des protéines

⁶ En cas d'Ig monoclonale

⁷ Obligation si déficit en chitotriosidase (6 % de la pop.)

⁸ IRM de préférence et et à défaut : échographie abdominale

⁹ en particulier chez le patient splénectomisé, en cas de grossesse ou si signe d'appel.

*Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, Ph Alc), rénal (Iono, urée, créat, avec clairance de Cockcroft), phosphocalcique, vit D, glycémie

PATIENTS ADULTES MG type 1 TRAITES (avec indication de traitement)

	Diagnostic, Bilan initial	1ère année				An 2	An 3	An x ¹
		J0-M3	M3	M6	M12			
Examen clinique	✓		✓	✓	✓	semestriel	✓	1 fois/an
Glucocérébrosidase ²	✓							
Génotype	✓							
Myélogramme ³	(✓)	si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Hémogramme	✓	Tous les 14 jrs ⁴	✓	✓	✓	semestriel	semestriel	semestriel
Bilan hémostase	✓				✓	✓	✓	✓
Bilan biochimique*	✓		✓	✓	✓	semestriel	semestriel	semestriel
Electro. des prot. Sériques? IF prot ⁵	✓				✓	✓	✓	1 fois/an
Quantification Ig ⁶		si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Ratio chaînes légères /k ⁶		si indication au cours de l'évolution (Ig monoclonale...)						
Chitotriosidase	✓		✓	✓	✓	semestriel	✓	✓
CCL18 ⁷	(✓)		✓	✓	✓	semestriel	✓	✓
Ferritine	✓		✓	✓	✓	semestriel	✓	1 fois/an
Bilan radiologique :								
IRM ou écho rate, foie ⁸	✓			✓	✓	semestriel	✓	1 fois/3 ans
IRM rachis, fémur, bassin, tibias ou corps entier	✓				✓		✓	1 fois/3 à 4 ans
Radiographies (Rx Thorax, squelette)	✓	si point d'appel						
Ostéodensitométrie	✓					✓		1 fois/3 ou 4 ans
EFR, TDM thoracique		si point d'appel ⁹						
Echo cardio/doppler, ECG	✓	si point d'appel						
		1 fois/2ou3 ans ⁹						

¹ Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution.

² Dosage glucocérébrosidase permet d'établir le diagnostic ; Dans de très rares cas, si Glc normale et signes de la m. de gaucher, pas d'autre étiologie, penser à un déficit

³ en saposin C
³ Peut être réalisé devant le tableau clinico-biologique initial et mettre en évidence des cellules de Gaucher mais ne permet pas d'affirmer le diagnostic.

⁴ Si thrombopénie sévère ou symptomatique au diagnostic

⁵ En cas d'anomalie, réalisation d'une immunofixation des protéines

⁶ En cas d'Ig monoclonale

⁷ Obligation si déficit en chitotriosidase (6 % de la pop.)

⁸ IRM de préférence et et à défaut : échographie abdominale

⁹ en particulier chez le patient splénectomisé, en cas de grossesse ou si signe d'appel.

*Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, Ph Alc), rénal (Iono, urée, créat, avec clairance de Cockcroft), phosphocalcique, vit D, glycémie

Tableau 1 : Suivi des patients pédiatriques MG type 1 traités (avec indication de traitement)

- 1 : Le calendrier correspond à une maladie stabilisée (objectifs atteints), il est modifiable selon l'évolution.
2 : Bilan biochimique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, Iono, Urée, Créat, Bilan phosphocalcique, Vit D, Ostéocalcine, PTH, Glycémie.
3 : Dosage des anticorps sera fait chaque 6 mois jusqu'à séroconversion et stabilisation du titre et si suspicion de réaction allergique.
4 : IRM de préférence et à défaut échographie abdominale.
5 : En particulier chez le patient splénectomisé ou en cas de signe d'appel.
6 : Evaluation neuropsychiatrique à 3ans, 6ans, 12ans et 18 ans.

	Diagnostic, Bilan initial		1ère année				An2	An3	An x ¹
		J0-M3	M3	M6	M9	M12			
Examen clinique	x			x		x	Semestriel	Semestriel	2 fois/an
Génotype	x								
Myélogramme	Pas systématique sauf si indication au cours de l'évolution								
Hémogramme	x	Mensuel		x		x	Semestriel	Semestriel	2 fois/an
Bilan hémostase	x			x		x	Semestriel	Semestriel	2 fois/an
Bilan biochimique ²	x					x	x	x	1 fois/an
Chitotriosidase CCL18/PATR/ECA	x			x		x	Semestriel	Semestriel	2 fois/an
Anticorps ³	x		x	x	x	x	Semestriel	Semestriel	2 fois/an
IRM ou Echo ⁴ du Foie, Rate IRM du Rachis, Fémur	x					x		x	1fois/2ans
TDM thoracique/ EFR Echo Coeur/Doppler, ECG	x	Si point d'appel ⁵							
Ostéodensitométrie	x						x		1fois/2ans
Evaluation Neuropsychiatrique	x	Evaluation à des âges clé ⁶ sauf si points d'appel (difficultés scolaires...)							
Qualité de vie	x			x		x	Semestriel	Semestriel	1 fois/an