REGISTRE NATIONAL DE LA MALADIE DE GAUCHER

Dr Jérôme Stirnemann

Djazia Heraoui

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG)

Vendredi 26 novembre 2010

CETG - Paris

Registre français de la Maladie de Gaucher

- Registre français indépendant des firmes pharmaceutiques, même si il y a des aides de ces laboratoires
- Centraliser les données
- Consentement des patients
- CNIL
- Labellisation / Comité des registres (Invs/inserm) en 2008
- Exploitation des données / Laboratoire Biostatistiques INSERM (Bichat)
- Financement par l'association VML (Vaincre les Maladies Lysosomales) et l'InVS.
- Logiciel développé par Dalil Hamroun (INSERM, Montpellier)

Registre Français

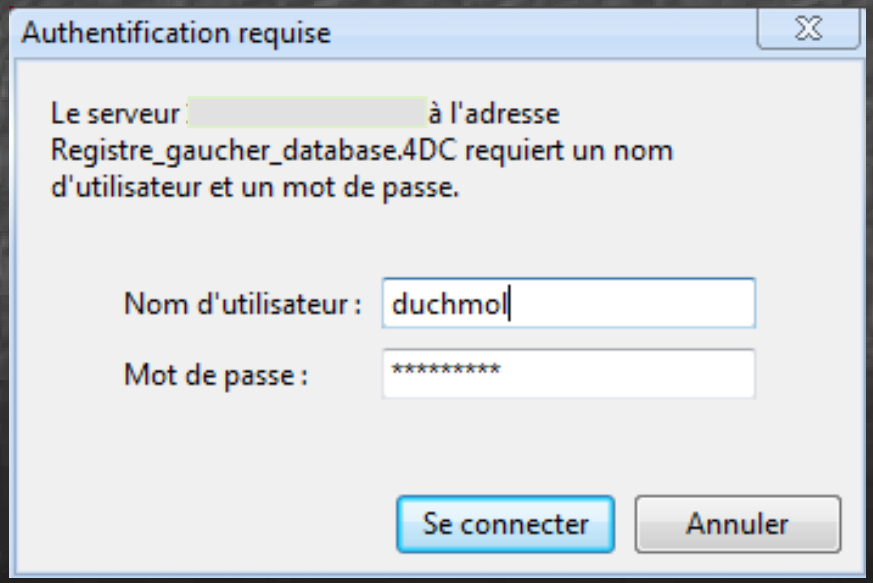
- Possibilité d'exhaustivité
  - Laboratoire de diagnostic
  - Centres de Référence / Compétence
  - Centres identifiés suivant des patients
  - Secrétariat National des Maladies Métaboliques et Héréditaires (SNMMH), rattaché à la Caisse d'Assurance Maladie.

Objectifs

- Analyse épidémiologique
- Surveillance de la prise en charge des patients et gestion des situations de crise
- Histoire naturelle de la maladie sans traitement
- Efficacité du traitement en conditions réelles
- Axes de recherche branchés sur ce registre :
  - Epidémiologie et modélisation de l'évolution des marqueurs biologiques et cliniques avec et sans traitement (J Stirnemann).
  - Grossesse et maladie de Gaucher (N Belmatoug)
  - Maladie de Parkinson et Maladie de Gaucher (F Sedel- J Stirnemann)
  - Pic monoclonal et maladie de Gaucher (Y Crabol – B Arnulf).
  - Début pédiatrique (A Robert)
  - …..

Le logiciel

- Accès par n'importe quelle connexion internet
- Aucun logiciel à installer
- Serveur sécurisé https
- Nom d'utilisateur et mot de passe personnel pour chaque médecin qui le désire avec accés à ses patients



Le logiciel

https://192.165.12.1
Important
ACCUEIL
Patients
Médecin
Evaluation initiale
Créer
Visualiser
Traitements
Evénements/Antécédents
BILAN
IMPRESSION
PAGE D'ACCUEIL
Version Février 2009
ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
Registre Français
Maladie de Gaucher
Centre de Référence des Maladies Lysosomales
Logiciel créer par les Dr. D. Hamroun & C. Béroud Laboratoire de génétique moléculaire. INSERM U827. Montpellier
Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale
CRML
VML
VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES

La liste des patients

ACCUEIL | Patients | Médecin | Evaluation initiale | Créer | Visualiser | Traitements | Evénements/Antécédents | BILAN | IMPRESSION

VISUALISER LA LISTE DES PATIENTS

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z | Tous les patients | Chercher par nom

id ancien	Nom	id	Nom d'épouse	Sexe	Date naissance	Date décés	Statut du patient	fiche validée	Modifier par
113		1933		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2010		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
		1982		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2011		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
39		1861		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
999		2028		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
999		2012		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
114		1862		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
999		2026		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2029		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
		1987		2 = Masculin			1 = Vivant		djazia
5		1863		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2030		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2031		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2032		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
115		1864		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
		1964		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
116		1865		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
52		1866		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
999		2033		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
999		2039		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann
999		2035		1 = Féminin			2 = Décédé		stirnemann
999		2036		1 = Féminin			2 = Décédé		stirnemann
999		2034		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2037		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2038		2 = Masculin			1 = Vivant		stirnemann
999		2040		1 = Féminin			1 = Vivant		stirnemann

Les liens patient/médecin

ACCUEIL | Patients | Médecin | Evaluation initiale | Créer | Visualiser | Traitements | Evénements/Antécédents | BILAN | IMPRESSION

- Créer un médecin de ville
- Visualiser les médecins de ville
- Créer un médecin hospitalier
- Visualiser les médecins hosp
- creer lien medecin referent/Patient
- Visualiser les liens medecins referents/Patients

VISUALISER LA LISTE

A B C D E F G H I J ... X Y Z | Tous les fiches | Chercher par nom

Nom prénom patient	Date mise à jour				Médecin référent	Prise en charge	Fin de prise en charge	Médecin ville	Prise en charge	Fin de prise en charge
	03/06/2010			00	BILLETTE Thierry	22/09/2005	00/00/00	DELVIGNE	00/00/00	00/00/00
	01/06/2010			00	VALLAYANOPOULOS Vassili	15/11/2005	00/00/00	VIALATTE X	00/00/00	00/00/00
	18/03/2010	LEJARS O	15/10/2001	00/00/00	BILLETTE Thierry	00/00/00	00/00/00	BRODEUR	00/00/00	00/00/00
	20/05/2010	TARDIEU Marc	17/02/1997	00/00/00		00/00/00	00/00/00	PERISSE X	00/00/00	00/00/00
	25/03/2010	GUILLAUMAT X	00/00/00	00/00/00	BILLETTE Thierry	18/07/2007	00/00/00	SAHAGHIAN X	00/00/00	00/00/00
	25/03/2010	GUILLOY MARIE DOMINIQUE	31/01/2003	00/00/00	BILLETTE Thierry	09/10/2003	00/00/00	REVEILLE X	00/00/00	00/00/00
	29/03/2010	CAMOU Fabrice	00/00/00	00/00/00	CAMOU Fabrice	00/00/00	00/00/00		00/00/00	00/00/00
	30/03/2010	STIRNEMANN Jérôme	25/10/2007	00/00/00	STIRNEMANN Jérôme	25/10/2007	00/00/00	GEERAERT Jean-Pierre	20/01/1997	00/00/00
	31/03/2010	AMIR A	00/00/00	00/00/00		00/00/00	00/00/00		00/00/00	00/00/00
	08/04/2010	HABES	15/02/1995	07/03/1996	HABES	15/02/1995	07/03/1996		00/00/00	00/00/00
	08/04/2010	BERNARD Olivier	15/11/2007	00/00/00	BILLETTE Thierry	15/10/2007	15/11/2007	HELIX X	00/00/00	00/00/00
	08/04/2010	RHORLICH P.S.	12/12/2001	00/00/00	BILLETTE Thierry	19/08/2002	00/00/00	MALDAN GERARD	00/00/00	00/00/00
	13/04/2010	TAKAH X	15/11/2008	00/00/00	VALLAYANOPOULOS Vassili	15/01/2009	00/00/00	CHAMPION X	00/00/00	00/00/00
	22/04/2010	BEYLER X	15/02/2002	00/00/00	BILLETTE Thierry	15/05/2003	00/00/00	VANDELLE X	00/00/00	00/00/00
	22/04/2010		00/00/00	00/00/00	VALLAYANOPOULOS Vassili	15/12/2007	00/00/00		00/00/00	00/00/00
	22/04/2010	REY JM	29/09/1998	00/00/00	HABES	16/11/1998	00/00/00		00/00/00	00/00/00
	04/05/2010	BEYLER X	15/02/2002	00/00/00	BILLETTE Thierry	29/01/2003	00/00/00	VANDELLE X	00/00/00	00/00/00
	06/05/2010	DE VILLARTAY P	26/09/2007	00/00/00	VALLAYANOPOULOS Vassili	15/11/2007	00/00/00		00/00/00	00/00/00
	06/05/2010	AICARDI JEAN	15/04/1991	00/00/00	BILLETTE Thierry	15/01/1993	00/00/00		00/00/00	00/00/00
	27/05/2010	DELATTRE X	15/10/2008	00/00/00	VALLAYANOPOULOS Vassili	15/03/2009	00/00/00	POISSON X	00/00/00	00/00/00

Les courbes

Nom Prénom du patient :

Age du patient : 48

COURBE DE LA CONSTANTE BIOLOGIQUE : PLAQUETTE

Plaquette

300,000
240,000
180,000
150,000
120,000
60,000
0

201,000 169,000 169,000 155,000 132,000 132,000 208,000 133,000 146,000 143,000 146,000 130,000 125,000 132,000 125,000 129,

14/01/87 04/02/88 09/02/95 05/02/96 24/02/97 05/04/97 23/02/98 23/02/98 21/02/00 22/02/01 25/02/02 17/03/03 23/02/04 17/03/05 30/08/05 09/02/06 29/06/1

Dates examen

- hemoglobine
- Leucocytes
- VGM
- Plaquette
- SGOT
- SGPT
- GammaGT
- phosphat_alcaline
- PATR
- phosph_acides_tot
- ECA
- Ferritine
- Chitotriosidase
- Gamma_globulines
- IgG
- IgA
- IGM
- Calcémie
- Phosphorémie

Aperçu en : Colonnes Lignes Afficher PDF

Bilan

ACCUEIL | Patients | Médecin | Evaluation initiale | Créer | Visualiser | Traitements | Evénements/Antécédents | BILAN | IMPRESSION

BILAN

Exploitation des données recueillies (patients vivants) :

- Il y a **177** patients dans la database
- Patient décédé : **13**
- **1480** fiches d'evenements ou des fiches d'antécedents médicaux
- Il y a actuellement **148** patient dont l'age est superieur à 18 ans

Caracteristiques principales de la cohorte :

Sexe Masculin : Féminin :	 **76** **100**
Age des patients à ce jour (médiane) Masculin : Féminin :	 **38 ans** **44 ans**
Nombre de patient ayant une atteinte familiale	**73**
Phénotype Phénotype 1 : Phénotype 2 : Phénotype 3 : Non déterminé :	 150 2 7 0
Nombre de splénectomie :	**33**
Age des premiers symptômes (médiane)	**0 ans**
Age du diagnostic	
Nombre de patients ayant une Hepatomégalie (une fois une HM)	**16**
Nombre de patients ayant une Splénomégalie (1 fois une SM)	**37**
Nombre de patients ayant une atteinte osseuse : (le patient a eu une fois, un code événement de 1 à 9)	**63**
Nombre de patients ayant un traitement en cours :	**49**
Nombre de patients ayant un traitement en cours Imiglucerase :	**29**
Nombre de patients ayant un traitement en cours Aglucerase :	**0**
Nombre de patients ayant un traitement en cours Miglustat :	**10**
Nombre de patients ayant un traitement en cours Velaglucerase :	**7**
Nombre de patients ayant un traitement en cours Taliglucerase :	**4**

Consentement des patients

Consentement des patients à faire signer au patient par le médecin traitant

Lettre d'information

Consentement de participation d'un patient majeur

Je soussigné …….. certifie avoir été pleinement informé par le Docteur ……..de ma maladie et de ma participation au registre de la maladie de Gaucher. Une notice d'information concernant ma maladie et ce projet m'a été remise. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions concernant ma maladie, l'intérêt de cette étude et ses modalités pratiques. Je connais la possibilité qui m'est réservée de refuser ma participation à ce registre et le cas échéant j'en informerai le Docteur ……

J'accepte que les données cliniques rendues anonymes de notre enfant (c'est-à-dire sans son nom, ni son prénom) soient enregistrées dans une base de données informatique par les investigateurs participant à ce Registre français. Le traitement informatique des données cliniques collectées et enregistrées par les médecins de ce projet dans le respect de la loi "informatique et libertés" relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi "informatique et libertés" s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Pour toutes les informations de nature médicale, j'exerce ce droit par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix (article 40 de la loi 78.17 du 6 janvier 1978).
Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives.
En conséquence, j'accepte de participer au registre de la maladie de Gaucher et je signe ce consentement.

Signature du patient :

Fait à : …… le : ……

Si vous êtes traité par un médicament curatif spécifique de la Maladie de Gaucher, les données strictement médicales vous concernant pourront être transmise au laboratoire commercialisant ce traitement afin de contribuer à la surveillance de l'efficacité et des effets secondaires du médicament. Ces transmissions d'informations seront sous le contrôle du coordonnateur du registre. Si vous ne le souhaitez pas, veuillez cocher la case ci-contre : ☐

J'ai expliqué au patient la nature de cette étude. J'ai répondu à ses questions. Je l'informerai de toute modification qui pourrait survenir.
Nom du médecin / adresse / téléphone :

Signature du médecin :

Fait à : …… le : ……

Version du 15/01/06 Page 3 sur 4

Collecte des informations

Mise à jour de la récupération des données rétrospectives par un ARC ou Médecin du centre.

Pour optimiser la pérennisation du registre :

- Soit saisie directe par chaque médecin des consultations
- Soit envoi de doubles de Compte-rendu semestriel ou annuel à envoyer au CETG (avec tous les éléments) :

Dr Nadia Belmatoug
Secrétariat du CRML / CETG
Service de Médecine Interne
Hôpital Beaujon
100, boulevard du Général Leclerc
92110 Clichy
Tel : 01 40 87 52 86
Fax : 01 40 87 44 34

Données du registre français au 1er novembre 2010

- 523 patients enregistrés au total

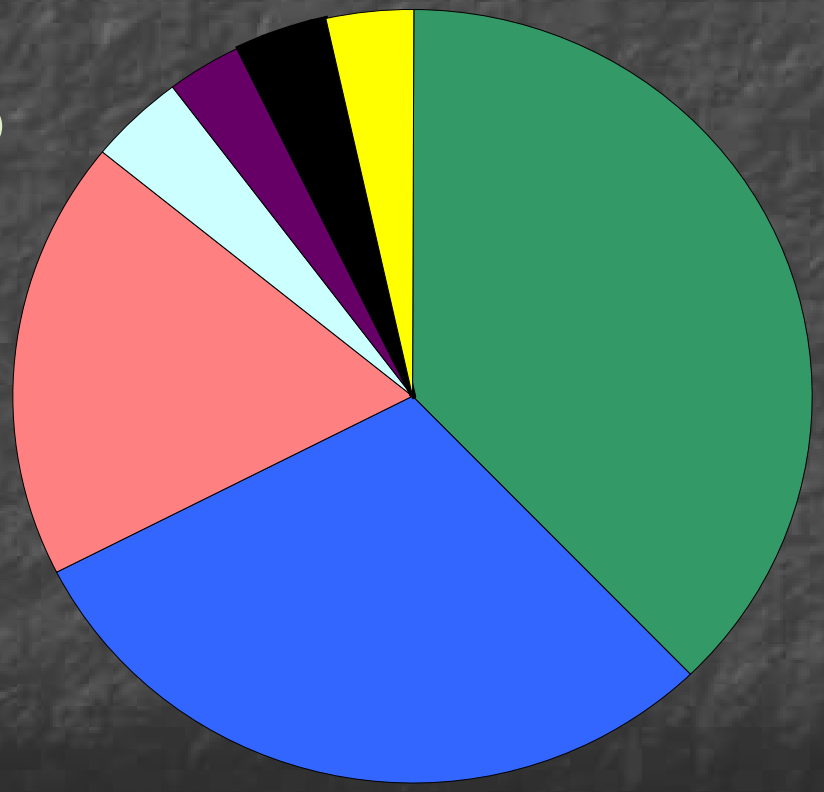
  Dont 53 patients sont décédés :

  - 16 patients type 1
  - 21 patients type 2 + 8 formes fœtales
  - 4 patients type 3
  - 4 patients de type indéterminé

- Donc 470 patients vivants

Répartition dans les différentes spécialités de prise en charge des patients

- Médecine (Interne, Générale, Gastro) (44 %)
- Hemato-oncologie (34 %)
- Pediatrie (21 %)
- Rhumatologie (5 %)
- Endocrinologie (3 %)
- Autres (neurologie, Genetique…) (8 %)

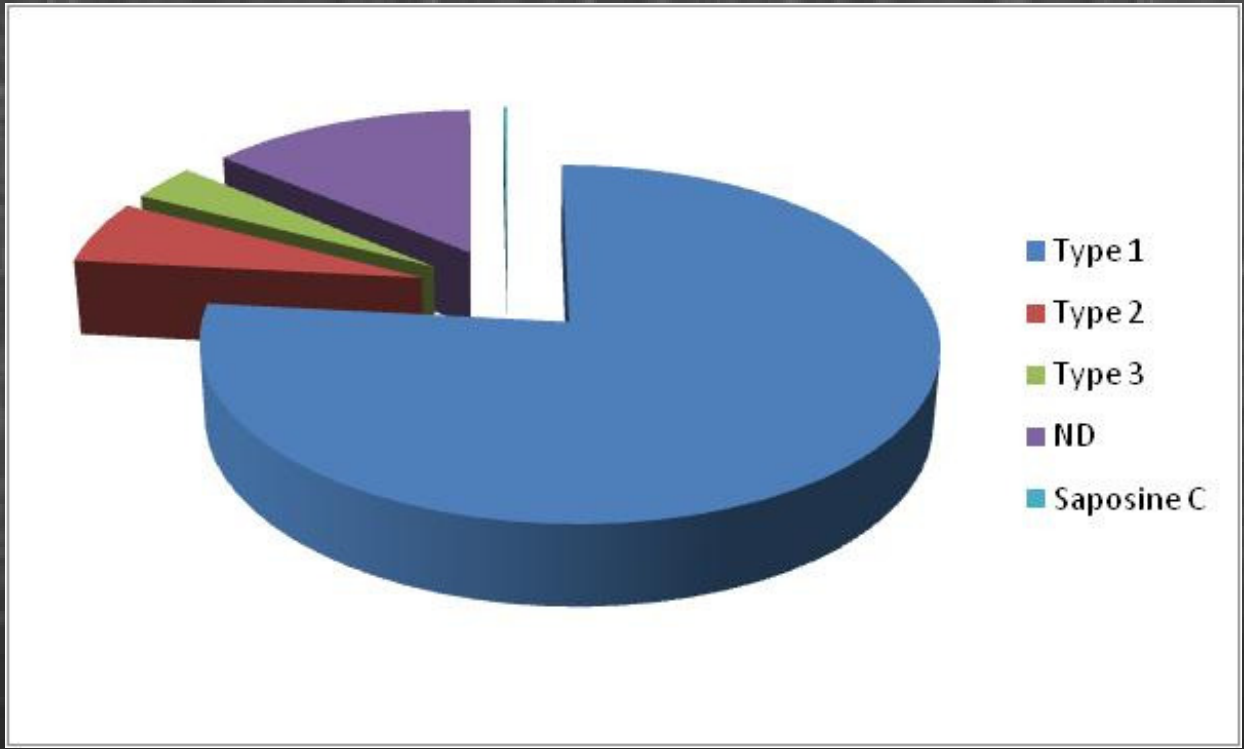


Examens qui mènent au diagnostic (cohorte CRML adulte, N=73)

	N	Percent
Dosage enzymatique	11	18.96
Biologie moléculaire	1	1.72
Myélogramme	30	51.72
Biopsie ostéomédullaire	4	6.90
Biopsie osseuse	2	3.45
Biopsie hépatique	2	3.45
Histologie de la rate	8	13.79

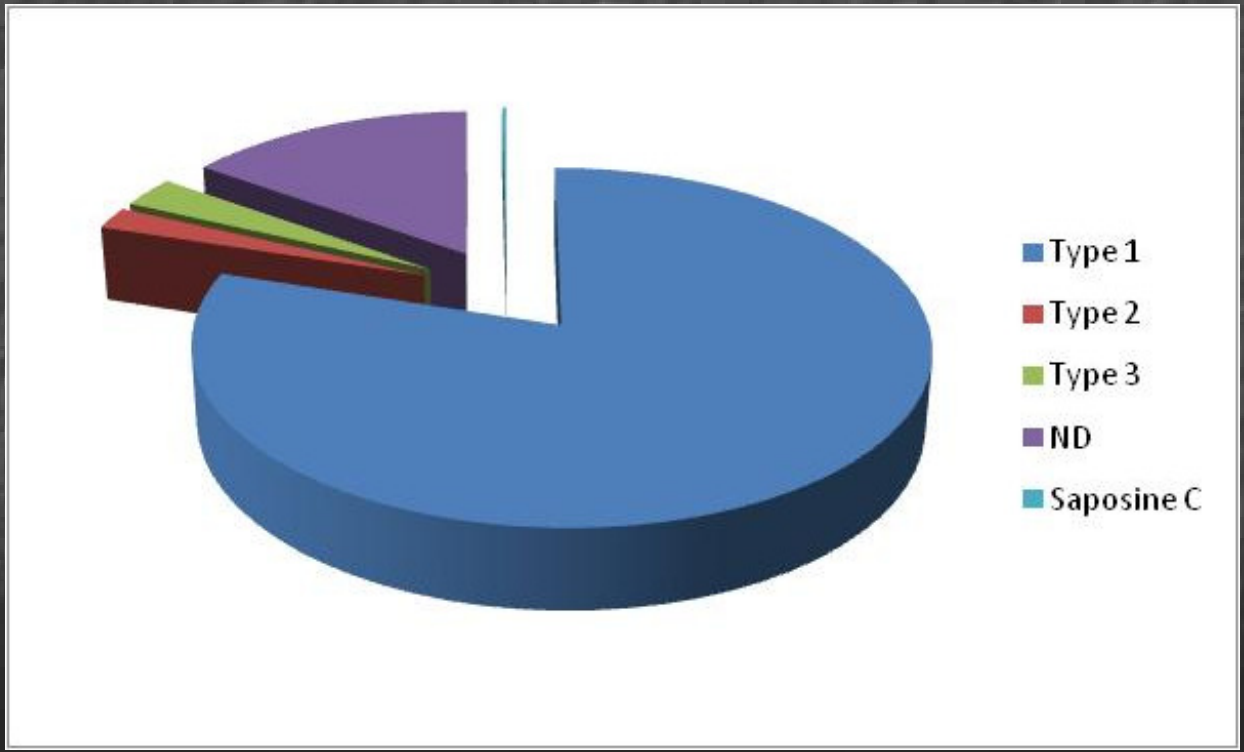
Répartition des phénotypes
Tous Patients

PHENOTYPE	1	2	3	?	Saposine C	total
Total	401	31	18	72	1	523



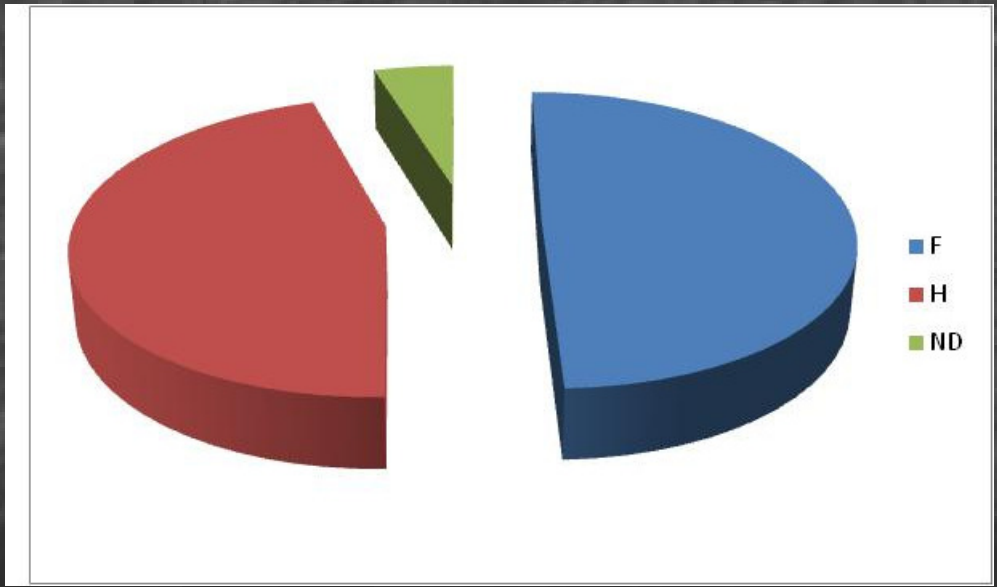
Répartition des phénotypes
Patients vivants

PHENOTYPE	1	2	3	?	Saposine C	total
Total	385	10	14	72	1	470

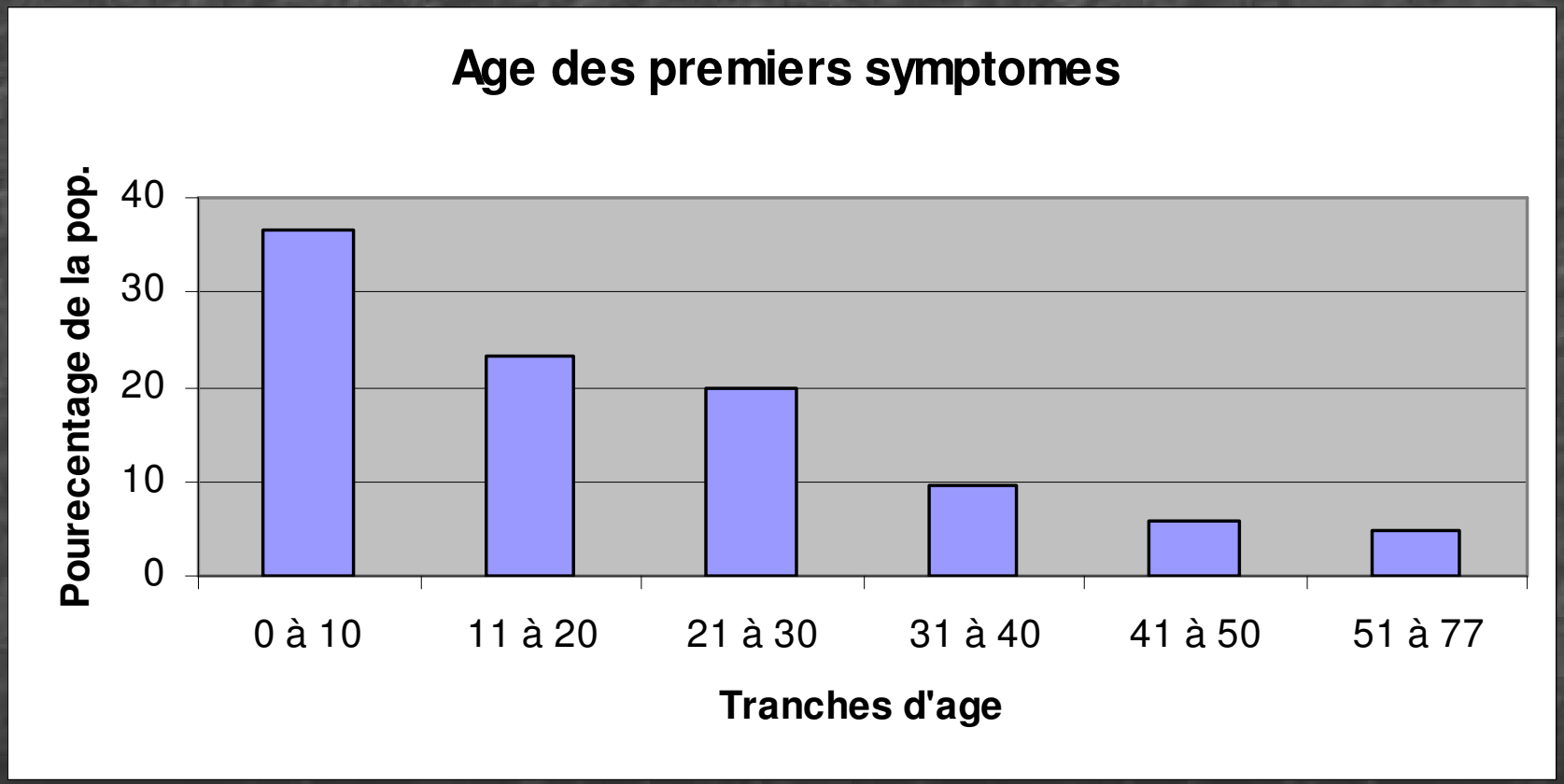


Sex Ratio

Sexe ratio ≈ 1 (259 F, 239 H, 25 ND)

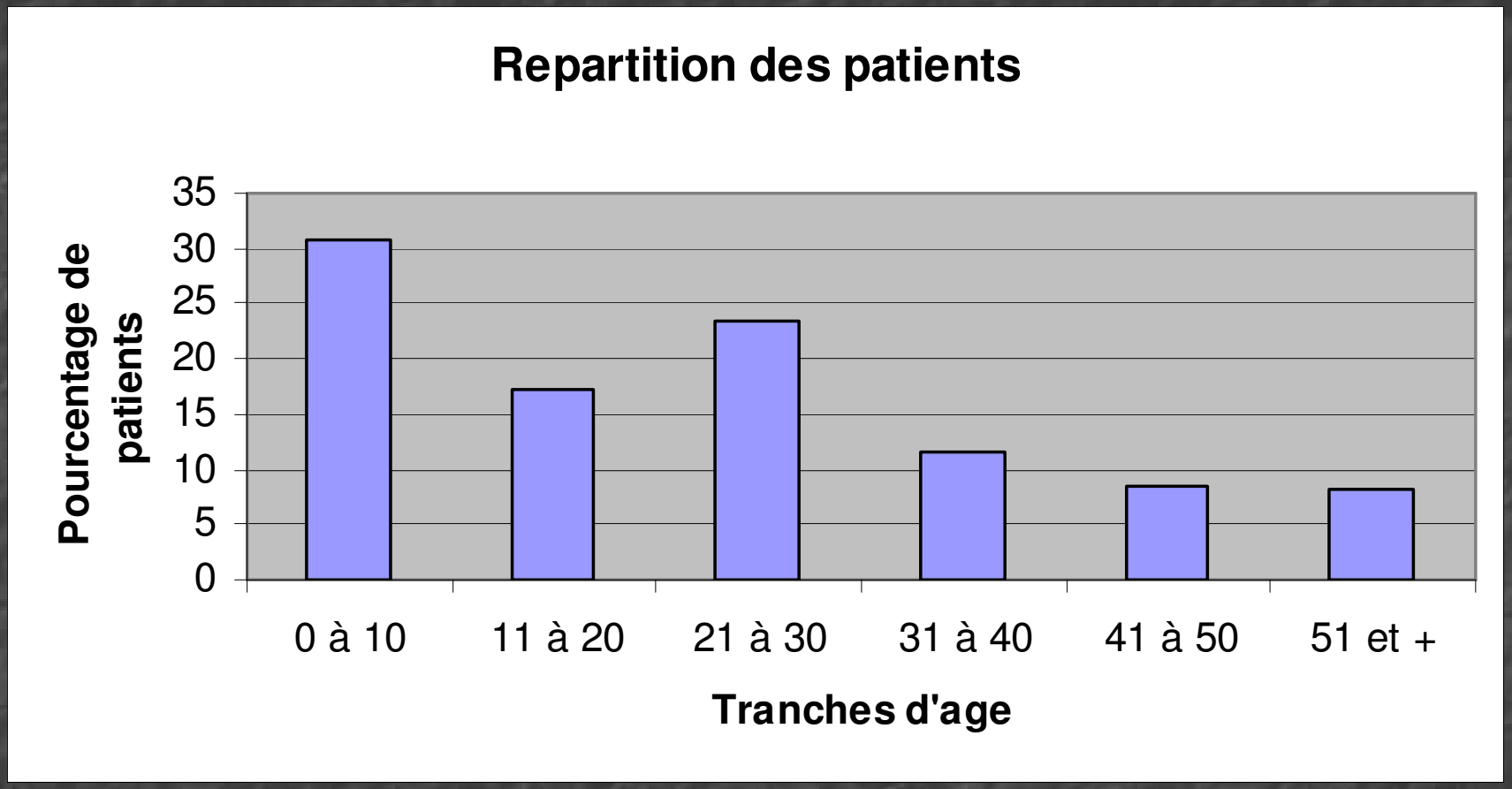


Ages des premiers symptômes



Médiane générale : 17 ans

Age au diagnostic



Médiane générale : 21.5 ans

Atteintes cliniques dans la cohorte française

Fréquence Hépatomégalie	63 %
Fréquence Splénomégalie (hors patients splénectomisés)	83 %
Fréquence Douleurs osseuses	55 %
Splénectomies	22 %

Splénectomie (cohorte CRML adulte, N=73)

- Splénectomisés : 21 patients (29 %)
- Pas de splénectomie sous traitement
- 2 patients après disponibilité du traitement (1991)
  - Hématome sous capsulaire
  - Splénectomie diagnostique sur hématome splénique
- Age de la splénectomie : Médiane 17 ans
- Temps moyen entre le diagnostic et la splénectomie (7 ans de moyenne)
- 8 patients : splénectomie à visée diagnostique

Pics monoclonaux

- 25 patients ayant un pic monoclonal ont été déclarés au registre : 4.8 %
- Age moyen des patients ayant un pic significativement plus élevé : 39 vs 21 ans ($p<0.05$)
- 21 patients ayant un pic sont traités par enzymothérapie substitutive

Syndrome parkinsonien

- 13 patients ayant un syndrome parkinsonien associée à la maladie de Gaucher ont été déclarés (2.5 %)
- Age moyen au diagnostic de maladie de Gaucher : 34 ans
- Age moyen au diagnostic de maladie de Parkinson : 51 ans

Génotypes

- Génotypes obtenus pour 243 patients
- 40 mutations différentes dont 13 non publiées dans la littérature
- Allèles les plus fréquentes :
  - N370S (52 %)
  - L444P (20%)
- N370S (homo- ou hétérozygote) est associé de façon significative au type 1, alors que L444P est associé aux types 2 et 3

Traitements

- Au total 250 patients sont traités :
  - 150 par imiglucerase (243 avant la pénurie)
  - 52 par velaglucerase
  - 28 par taliglucerase
  - Environ 20 par miglustat

Conclusion

- Solution informatique performante
- 470 patients vivants, connus en France
- Majorité +++ de type 1 (>90%)
- Examen ammenant le plus souvent le diagnostic : myelogramme (50 % des cas)
- Taux de splénectomie en baisse autour de 22%
- Seuls 50 % (environ) des patients sont traités (même avant pénurie)
- Besoin de collaboration de chacun d'entre vous +++

Remerciements

- A tous les patients
- A chaque médecin acceptant de participer au registre