

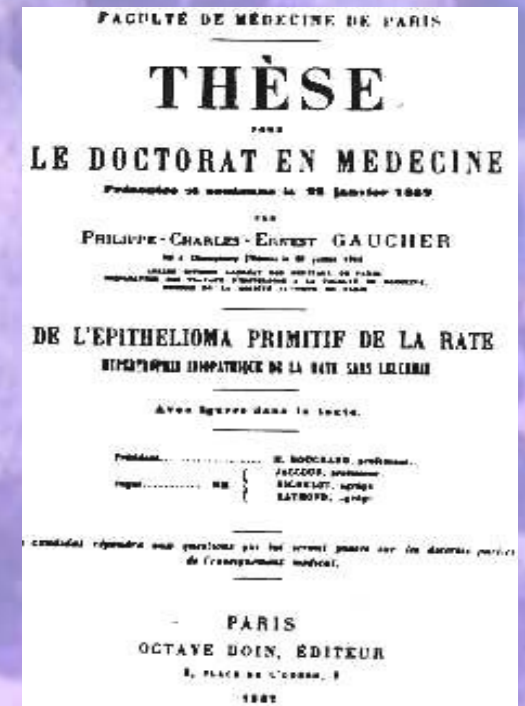
Surveillance de la Maladie de Gaucher

CETG

24 mars 2006

Christian LAVIGNE

CHU Angers



Maladie de Gaucher

- **Maladie rare**
- **traitement efficace, coûteux, astreignant**
- **“prototype” de thésaurismose curable**
- **incertitude sur le long terme**
- **devoir de “perfection”**

Objectifs thérapeutiques

1. Normaliser l'hémoglobine
 - femmes et enfants ≥ 11 g/dl
 - Hommes ≥ 12 g/dl
 - Arrêt des transfusions
 - Améliorer fatigue, dyspnée, angor
- Supprimer le risque hémorragique liée à la thrombopénie
 - x 1,5 à 2 la 1^{ere} année
 - x 2 la 2^{eme} année
 - Délai plus long si plaquettes très basses

Objectifs thérapeutiques

1. Réduire l'hépatomégalie

- Jusqu'à 1 à 1,5N

2. Réduire la splénomégalie et ses conséquences

- Distension abdominale
- Sensation de satiété
- Infarctus splénique
- Hypersplénisme
- Éviter splénectomie

Objectifs thérapeutiques

1. Effets osseux

- Prévenir les crises osseuses et les douleurs
- Prévenir les ostéonécroses
- Reconstituer la densité minérale osseuse

2. Chez l'enfant

- Permettre une croissance normale
- Permettre une puberté normale

Objectifs thérapeutiques

1. Amélioration de l'atteinte pulmonaire
 - Améliorer l'HTAP

...globalement améliorer la qualité de vie

Signes cliniques

- asthénie, poids, taille
- enfant : développement intellectuel et pubertaire
- dyspnée
- douleurs abdominales
- douleurs osseuses, fractures
- hépatosplénomégalie
- pigmentation cutanée, hématomes, purpura
- équilibre, force musculaire, syndrome extra-pyramidal, oculomotricité...

Score clinique CETG

Cotation Asthénie

- 0** absente ou fatigue très brève occasionnelle.
- 1** asthénie permanente = envie fréquente de dormir pendant la journée mais pas de retentissement sur la vie quotidienne
- 2** nuits prolongées > 12 h, siestes obligatoires, absentéisme scolaire ou arrêt de travail en rapport avec l'asthénie, arrêt d'une activité sportive éventuelle.
- 3** alitement, arrêt des activités journalières, de l'activité scolaire ou du travail

Douleurs abdominales

- 0** jamais
- 1** douleurs aiguës, brèves ou pesanteur postprandiale ou permanentes peu gênantes
- 2** douleurs permanentes intenses entraînant éventuellement une anorexie ou des vomissements ou douleur aiguë prolongée ou douleur en rapport avec une évolution cirrhogène.
- 3** douleur pseudo-chirurgicale ou chirurgicale ou secondaire à une complication : rupture de varices œsophagiennes, hémorragie digestive, cholécystite aiguë, infarctus splénique

Score clinique CETG

Douleurs osseuses

0 jamais

1 douleurs osseuses antérieures ou de lésions radiologiques ; présentes, aiguës, brèves ou chroniques ne nécessitant pas la prises d'antalgiques autres que du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou des AINS. Dans tous les cas sans retentissement fonctionnel autre qu'un éventuel arrêt d'activité sportive.

2 aiguës intenses, ou chroniques nécessitant la prise d'antalgiques majeurs de type morphiniques, entraînant une immobilisation transitoire. Aiguës, elles entraînent un retentissement fonctionnel coté au minimum 2, chronique au minimum 3.

3 alitement ou immobilisation prolongée, entraînant une sanction chirurgicale, non soulagée par les antalgiques majeurs. Elle implique forcément un retentissement fonctionnel coté 2 au minimum

Score clinique CETG

Syndrome hémorragique

0 aucun signe

1 purpura isolé et/ou hématomes faciles provoqués, épistaxis occasionnelles.

2 hématomes fréquents spontanés, épistaxis fréquentes (plusieurs fois par mois avec méchage, accident hémorragique sévère provoqué par un traumatisme (hématome profond, hématome intracrânien)

3 nécessitant une transfusion ou accident hémorragique sévère spontané.

Retentissement fonctionnel

0 Absent

1 courte absence scolaire ou au travail, ou arrêt du sport ou au moins un critère coté 2 parmi les précédents

2 absentéisme répété ou prolongé, boiterie, appareillage (cannes, remplacement prothétique), nécessité d'une rééducation ou intervention chirurgicale.

3 alitement et perte totale d'autonomie au moins transitoirement

Qualité de vie

Questionnaire CETG

- **Activité générale**
- **Impact sur la vie quotidienne**
- **Conséquences sociales et professionnelles**
- **Conséquences pendant les études**
- **Situation familiale**
- **Parcours médical depuis votre enfance**
- **Intervenants dans les soins**
- **Temps passé à l'hôpital depuis un an**
- **Traitements symptomatiques**

Suivi biologique

- NFS, plaquettes, TP, TCA
- bilan hépatique, ionogramme, créatinine
- calcémie, phosphorémie, vitamine D
- vitamine B12
- chitotriosidase, phosphatases acides tartrate-résistantes, ECA, ferritine + saturation, (CCL18)
- protidogramme, recherche pic
- bilan auto-immun, (glycosylcéramide érythrocytaire)

Anticorps anti-imiglucérase

- IgG
- 15 % sous Cérézyme
- Corrélés à manifestations d'hypersensibilité
- Poursuite du traitement possible avec prémédication
- Rarement neutralisants

Imagerie osseuse

- Radio standard humérus, fémurs, tibias, rachis et bassin +/- sites de fractures
- IRM bassin, rachis lombaire +/- fémurs
 - Épaisseur corticale
 - Ostéonécroses
 - Infiltration médullaire
- Scintigraphie osseuse
- Ostéodensitométrie

Autres examens

- **Écho / scanner / IRM foie et rate**
- **Échocardiographie (HTAP)**
- **Selon les patients**
 - **Radiographie / scanner thoracique**
 - **Bronchoscopie + lavage broncho-alvéolaire**
 - **Epreuves fonctionnelles respiratoires**

Surveillance initiale

- Pendant 6 mois
 - NFS, bilan hépatique, ionogramme, créatinine, TP, TCA, protidogramme / perfusion
 - marqueurs / 3 mois
 - protidogramme, vitamine B12, vitamine D, calcium, phosphore / mois
 - anticorps anti-imiglucérase / 6 mois
 - échographie abdominale / 3 mois
 - IRM foie/rate, rachis lombaire, bassin à 6 mois

Surveillance initiale

- entre 6 et 12 mois
 - NFS, bilan hépatique, ionogramme, créatinine / mois
 - marqueurs / 3 mois
 - protidogramme, vitamine B12, vitamine D, calcium, phosphore / 3 mois
 - anticorps anti-imiglucérase / 3 mois
 - échographie abdominale / 3 mois
 - IRM foie/rate, rachis lombaire, bassin à 12 mois

Surveillance ultérieure

- **Bilan trimestriel**
 - NFS, bilan hépatique, ionogramme, créatinine
 - marqueurs
 - protidogramme, vitamine B12, vitamine D, calcium, phosphore
 - échographie abdominale
 - anticorps anti-imiglucérase (18 mois)
- **bilan semestriel**
 - IRM foie/rate, rachis lombaire, bassin, fémurs

Surveillance ultérieure

- bilan annuel
 - radiographies
 - scintigraphie osseuse si nécessaire
 - ostéodensitométrie (/1-2 ans)
 - échocardiographie (HTAP) ?

Sous traitement enzymatique

- 3-6 mois : amélioration asthénie, douleurs abdominales et osseuses, HSMG
- 6-12 mois : NFS, BH, marqueurs, ferritine, déficit coagulation, hyperlg polyclonale
- Qqs mois/années : lésions radiologiques osseuses, infiltration cardiaque, croissance
- HTP & HTAP peu modifiées

Évolution attendue

- SMG volumineuse : - 50 % en 12 mois
- HMG : - 20-30 % en 6-12 mois
- hémoglobine : + 1,5 g/dl en 6 mois, normale en 1 an
- plaquettes : 12 mois

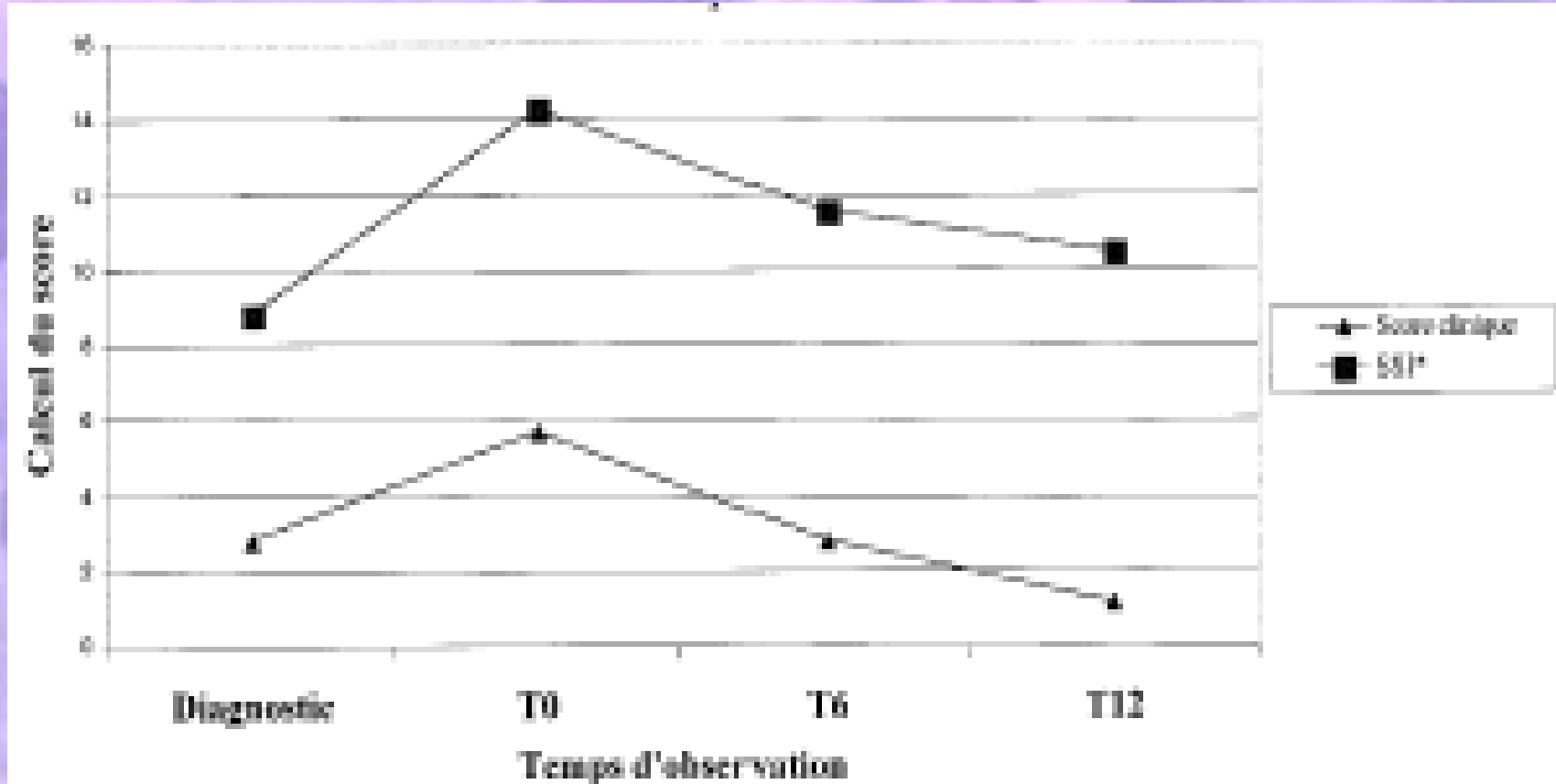
Severity score index (SSI)(1)

<i>Âge au moment du diagnostic (ans)</i>	
> 50	0
26 à 50	1
11 à 25	2
6 à 10	3
1 à 5	4
< 1	6
<i>Splénectomie</i>	3
<i>Splénomégalie*</i>	
Absente	0
Modérée	1
Importante	2
Massive	3
<i>Hépatomégalie*</i>	
Absente	0
Modérée	1
Importante	2
Massive	3

Severity score index (SSI)(2)

<i>Bilan hépatique</i>	
Normal	0
Perturbations mineures	1
Perturbations sévères	2
<i>Signes cliniques d'atteinte hépatique évolutive</i>	4
<i>Cytopénie sanguine</i>	
Non splénectomisé	1
Splénectomisé	3
<i>Autre atteinte organique</i>	4
<i>Atteinte osseuse</i>	
Aucun symptôme	0
Signes radiologiques ou scanographiques	1
Douleur modérée	2
Douleur chronique ou recours à des antalgiques majeurs	3
<i>Fractures</i>	
Pathologiques	4
Post-traumatique	1
Remplacement prothétique articulaire	5
Retentissement fonctionnel sévère	2

Évolution sous traitement



Caubel I, Archives de pédiatrie 10 (2003) 681–688

Suivi du traitement imiglucérase

- Manifestations d'hypersensibilité lors de la perfusion
 - prémédication
 - perfusion prolongée
- Capital veineux
- Traçabilité des perfusions

Tolérance des perfusions

- **Asthénie, fatigue**
- **Tremblements**
- **Nausées**
- **Malaise**
- **Hypothermie**
- **Hypotension**
- **Pâleur**
- **Somnolence**
- **Prurit, démangeaisons**
- **Eruptions cutanées**

Tolérance du traitement : miglustat

- Poids
- Transit, douleurs abdominales
- Tremblements, céphalées, paresthésies
- Examen neurologique initial puis tous les 6 mois
- EMG en cas de symptômes neurologiques périphériques

Gaucher et risque néoplasique

- MGUS (7-16 %)
- Myélome multiple : RR 5,9*
 - stimulation des cellules B par l'accumulation lipides, IL6, IL8, IL10
- Lymphomes osseux, sarcomes
- Hépatocarcinome ?
 - Discuté, avec ou sans cirrhose
 - alphafoetoprotéine annuelle ?
- Dépistage ?

*Rosenbloom BE, Blood 2005;105(12):4569-72

autres

- **Prise en charge à 100%**
- **inscription registre CETG**
- **prévention du risque hémorragique si opération**
- **contraception**
- **faire connaître les associations (VML)**

Conclusion

- Efficacité remarquable de l'enzymothérapie
- décrire histoire naturelle (long-terme ?)
- importance du registre
- optimisation du traitement
- maladie rare, grave, curable