

MALADIE DE GAUCHER DE L'ENFANT

Cyril Mignot, Thierry Billette de Villemeur
Service de Neurologie Pédiatrique
Centre de Référence des Maladies Lysosomales
Hôpital Armand Trousseau



MALADIE DE GAUCHER DE L'ENFANT

- **diagn. MG** **49% <10 ans**
 +17% 11-20 ans
- **plusieurs phénotypes**
- **problèmes spécifiques de la MG1 pédiatrique**
- **implications pour le suivi**

MG DE L'ENFANT : PHENOTYPES

- **MG neurologiques \approx 10%**

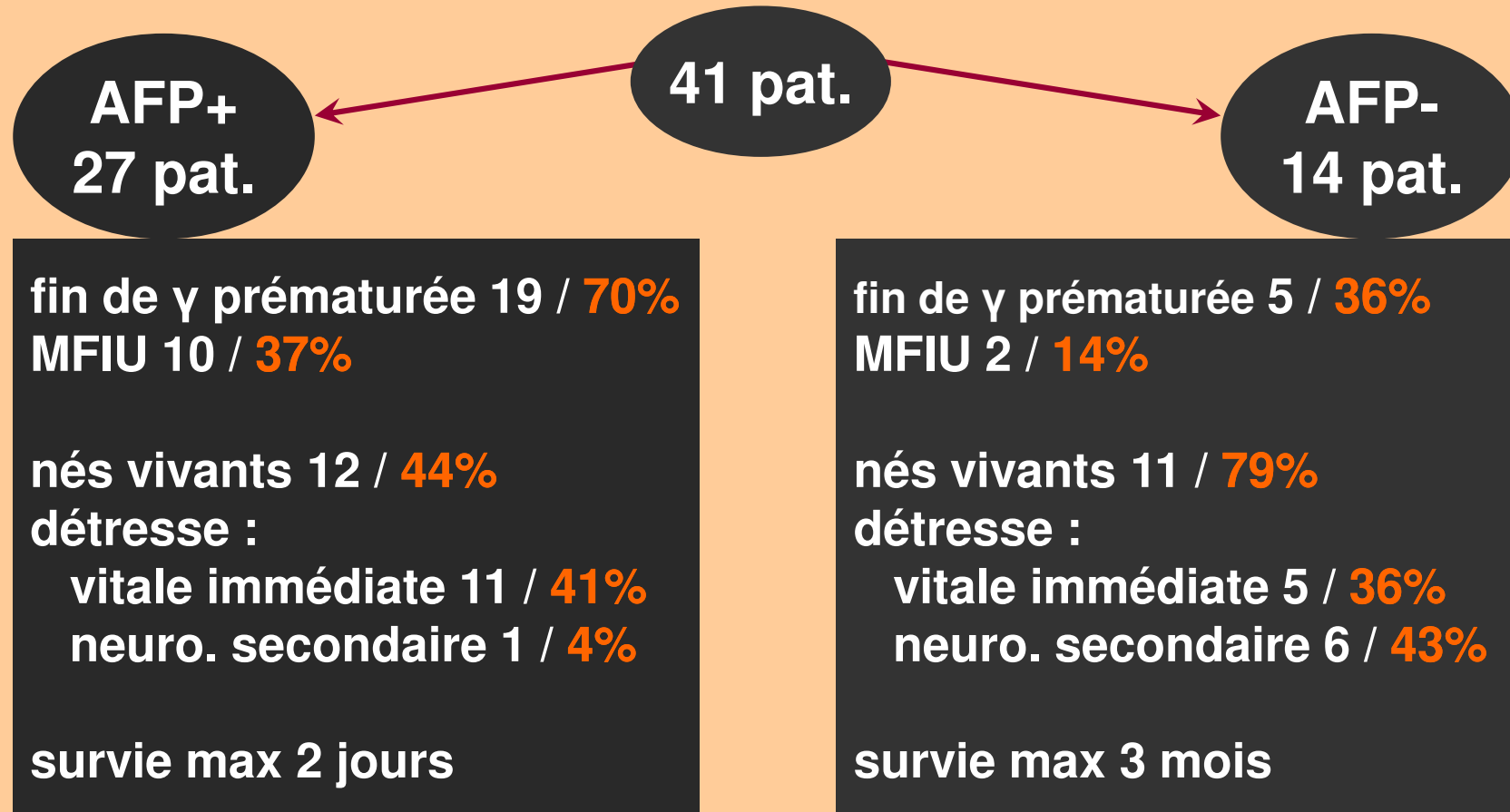
MG foëtale

MG type 2

MG type 3

- **MG1 \approx 90%**

MG FŒTALE



**anasarque, prématurité, MFIU, réanimation néonatale
= éléments marquants de l'histoire naturelle de la PLGD**

MG FŒTALE

Signes non neurologiques

- **SMG + HMG 92%**
- **thrombop. 38%** **anémie 10%**
- **att. pulmonaire à l'autopsie**
- **ichtyose 41%**
- **dysmorphie faciale 35%**

MG FŒTALE

Signes non neurologiques

- SMG + HMG 92%
- thrombop. 38% anémie 10%
- att. pulmonaire à l'autopsie
- ichtyose 41%
- dysmorphie faciale 35%

Signes neurologiques

**détresse
secondaire
= syndrome
pseudo-
bulbaire
de la MG2**

- hypomobilité foetale / néonatale >40%
- rétractions articulaires 30%
- = dépopulation de la CA de la moelle
- microcéphalie néonatale 16%
- hydramnios défaut de déglutition foetale

MG DE L'ENFANT : PHENOTYPES

- **MG neurologiques \approx 10%**

MG fœtale

MG type 2

MG type 3

- **MG1 \approx 90%**

MG type 2

Données générales

- âge moyen début **3,5 mois (0-19 mois)**
- âge moyen décès **11,7 mois (0-25 mois)**

MG type 2

Données générales

- âge moyen début **3,5 mois (0-19 mois)**
- âge moyen décès **11,7 mois (0-25 mois)**

Présentation initiale

- signes neurologiques **>70%** / isolés **30-40%**
 - splénomégalie **55%** / isolée **22%**
 - hypotrophie **78%**
 - atteinte hématologique **10-15%**

MG type 2

Données générales

- âge moyen début **3,5 mois (0-19 mois)**
- âge moyen décès **11,7 mois (0-25 mois)**

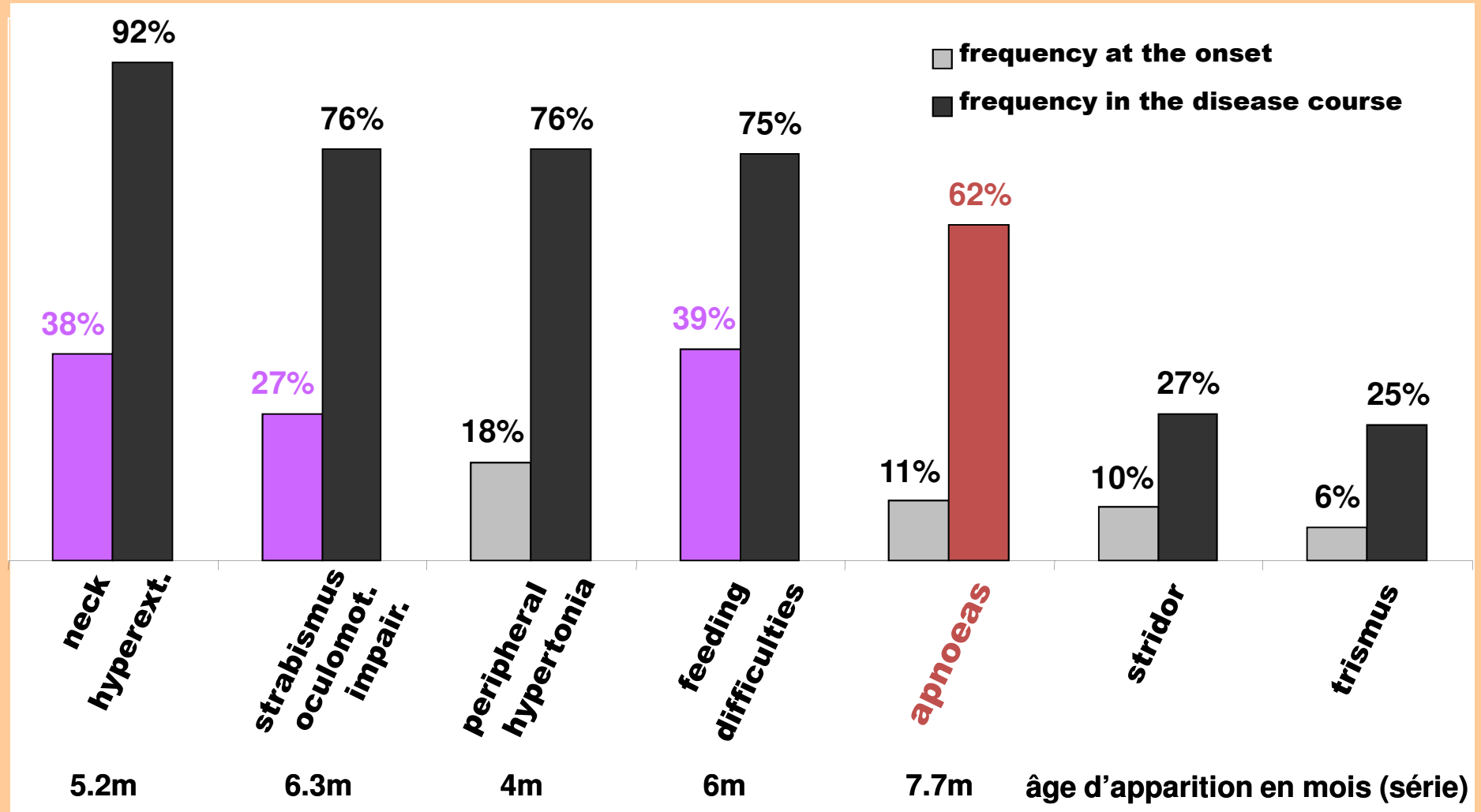
Présentation initiale

- signes neurologiques **>70%** / isolés **30-40%**
 - splénomégalie **55%** / isolée **22%**
 - hypotrophie **78%**
 - atteinte hématologique **10-15%**

Diagnostic

ponction médullaire = négative dans **35%** des cas
→ dosage enzymatique

MG type 2



MG type 2

- **altération fonctions végétatives /
dysfonctionnement
du tronc cérébral**
- **épilepsie <15% /
myoclonus <10%**
- **retard du
développement 12%
/ régression 28%**

MG DE L'ENFANT : PHENOTYPES

- **MG neurologiques \approx 10%**

MG fœtale

MG type 2

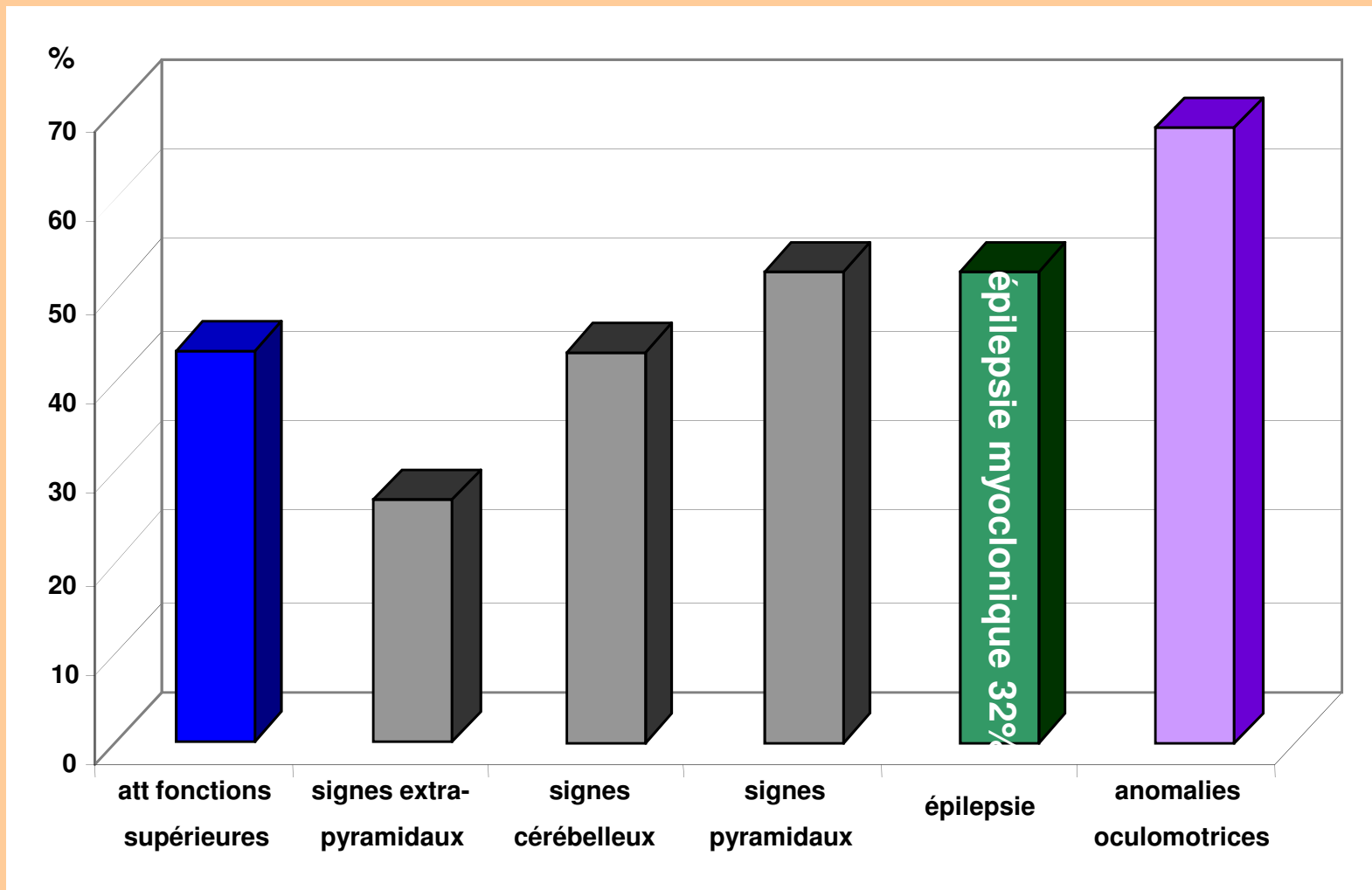
MG type 3

- **MG1 \approx 90%**

MG type 3

- **MG avec att. neurologique ≠ MG2/fœtale**
- **en général: atteinte viscérale MG1
 + signes neurologiques**
- **hétérogénéité clinique / hétérogénéité de
la réponse à l'ETS**

MG type 3



MG type 3

- **ETS à partir de <10 articles :**

ETS efficace sur l'att. systémique id. MG1

ETS parfois très efficace sur l'att. neuro.

**échecs ETS détérioration intellectuelle,
épilepsie, troubles oculomoteurs, EMP+++**

MG type 3: série française

- **10 patients sous ETS**
- **amélioration / normalisation des paramètres cliniques et biologiques**
- **atteinte hématologique : succès**
- **att. osseuse : pas de crises douloureuses mais**
 - 1 pat. nécrose bilat. têtes fémorales**
 - 2 pat. cyphose marquée / sd restrictif**

MG type 3: série française

Clinique début ERT	Début ERT	Durée TTT	Evolution des signes sous ERT
AOM, sd pyr. + céréb. +dystonie	27	7	troubles neuromoteurs, AOM
EMP + AOM	28	3	EMP → add on SRT >1 an → meilleur contrôle des crises
AOM + strab.	7	15	AOM + strab.
AOM	9	6?	sd pyr + céréb. + épilepsie + perte marche
AOM + strab.	5	15	AOM + strab.
ophtplégie, EMP, régression, sd pyr.	3	4,5	EMP + tb neuromoteurs décès 7,5a
AOM, dystonie axiale, sd pyr.	1	14	dystonie + sd pyr. AOM RM + tb du comportement
aucun	2	2	AOM + tb marche → ↑ 120U/kg/2s → AOM, tb marche
strab.	2	13	strab.

signe amélioré ou disparu

signe stabilisé

signe aggravé ou apparu

MG type 3: série française

- **effet des traitements : évaluation difficile mais efficacité chez certains patients**
EMP insensible à l'ERT
début précoce préférable



MG type 3: série française

- **effet des traitements : évaluation difficile mais efficacité chez certains patients**
EMP insensible à l'ETS
début précoce préférable
↑ de dose 120U/kg/2s peut être bénéfique
↓ / interruption ETS n'est pas souhaitable
ETS + TRS peut-être bénéfique ?

MG type 3

- repérer les signes neurologiques chez les patients atteints de MG1



MG DE L'ENFANT : PHENOTYPES

- MG neurologiques \approx 10%

MG foëtale

MG type 2

MG type 3

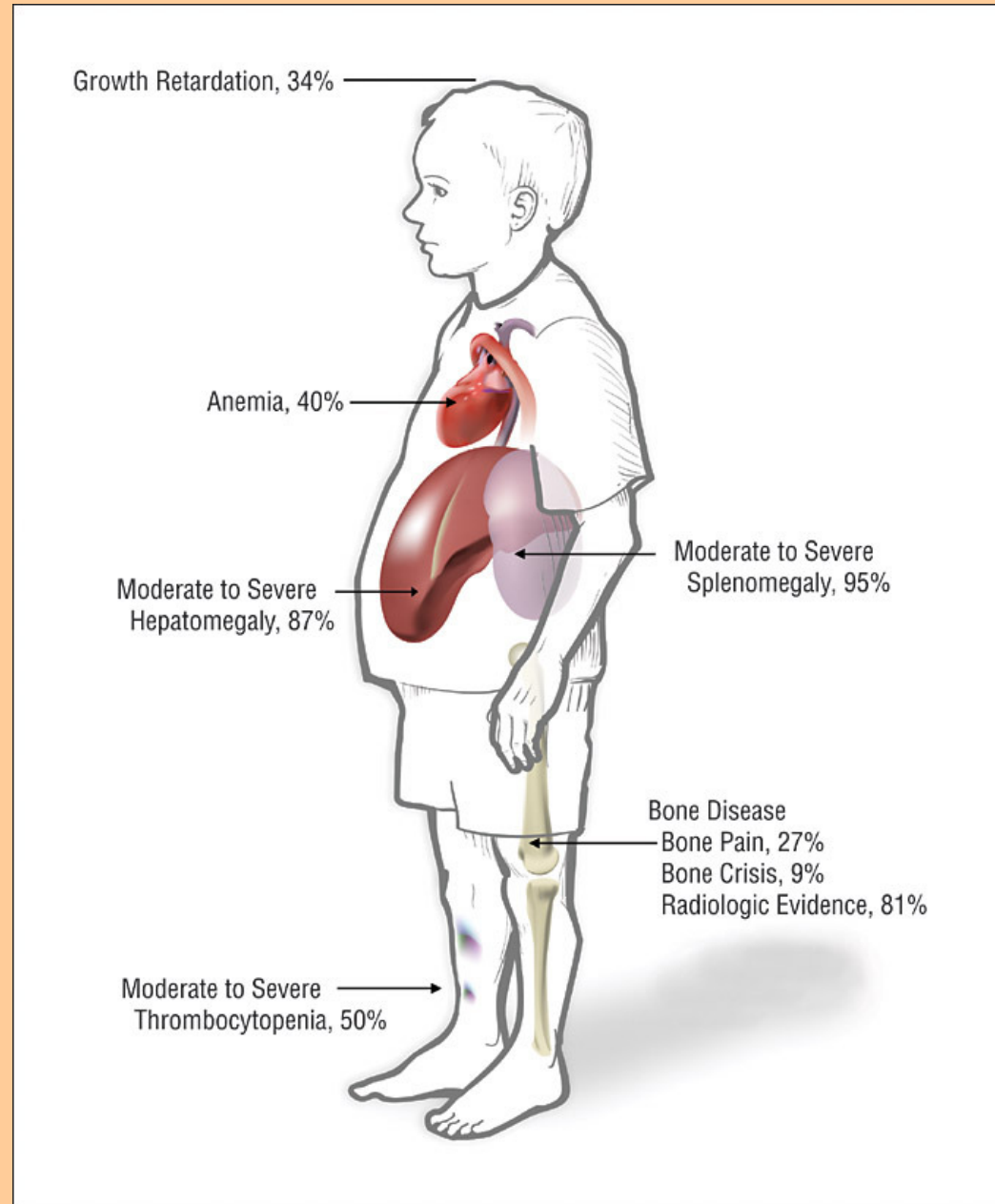
- **MG1 \approx 90%**

MG TYPE 1 DE L'ENFANT : PARTICULARITES CLINIQUES

- **globalement très proche de la MG1 de l'adulte**
- **problèmes liés à la croissance et à la puberté**

MG1 DE L'ENFANT

**887 patients
< 18 ans lors du
diagnostic**

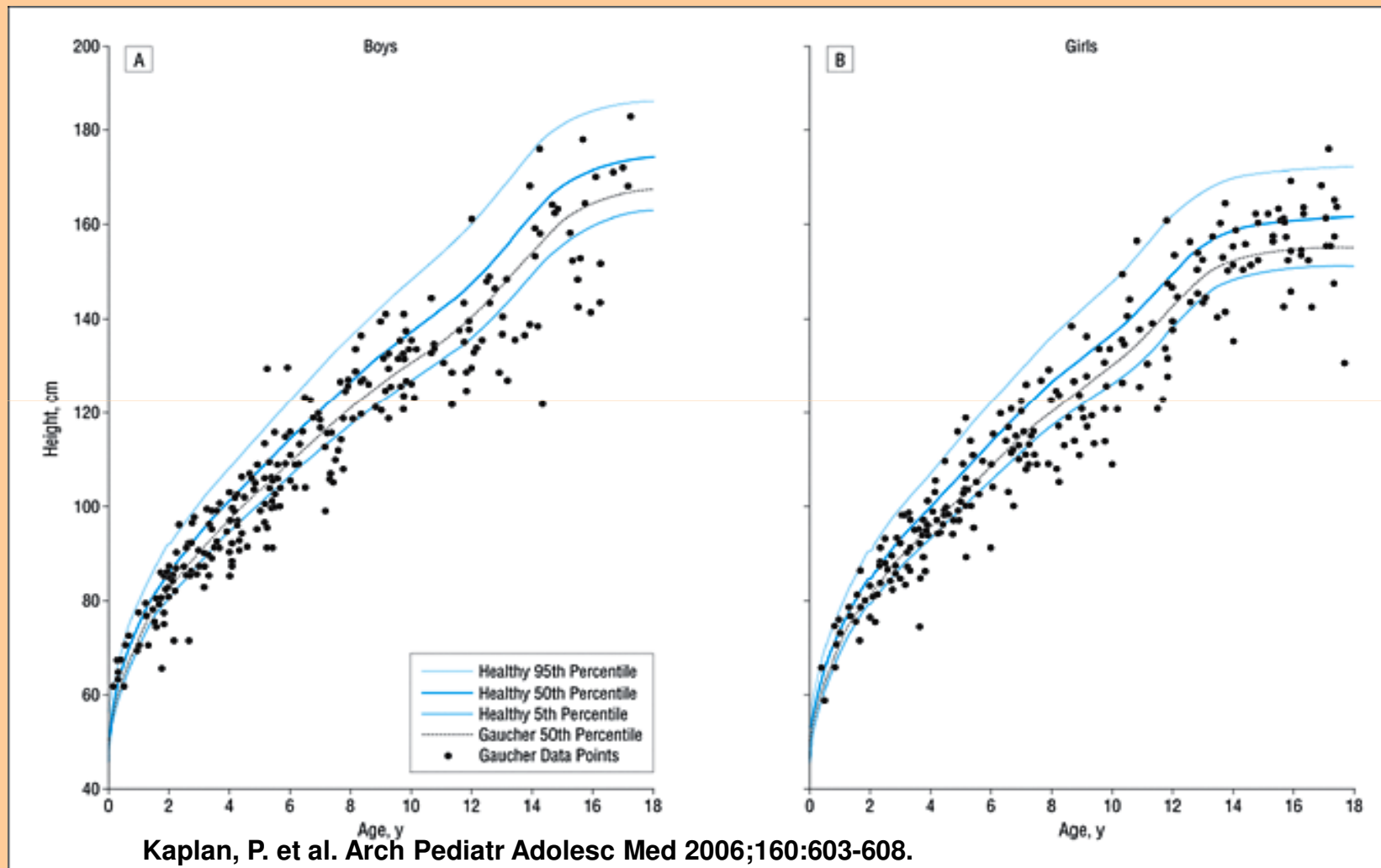


Kaplan, P. et al. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:603-608.

MG1 DE L'ENFANT : PUBERTE

- **R Kauli Isr Med Assoc J 2000**
- **formes sévères**
- **60% retard pubertaire (G et F)**
- **maturation atteinte pour tous**

MG1 DE L'ENFANT : CROISSANCE

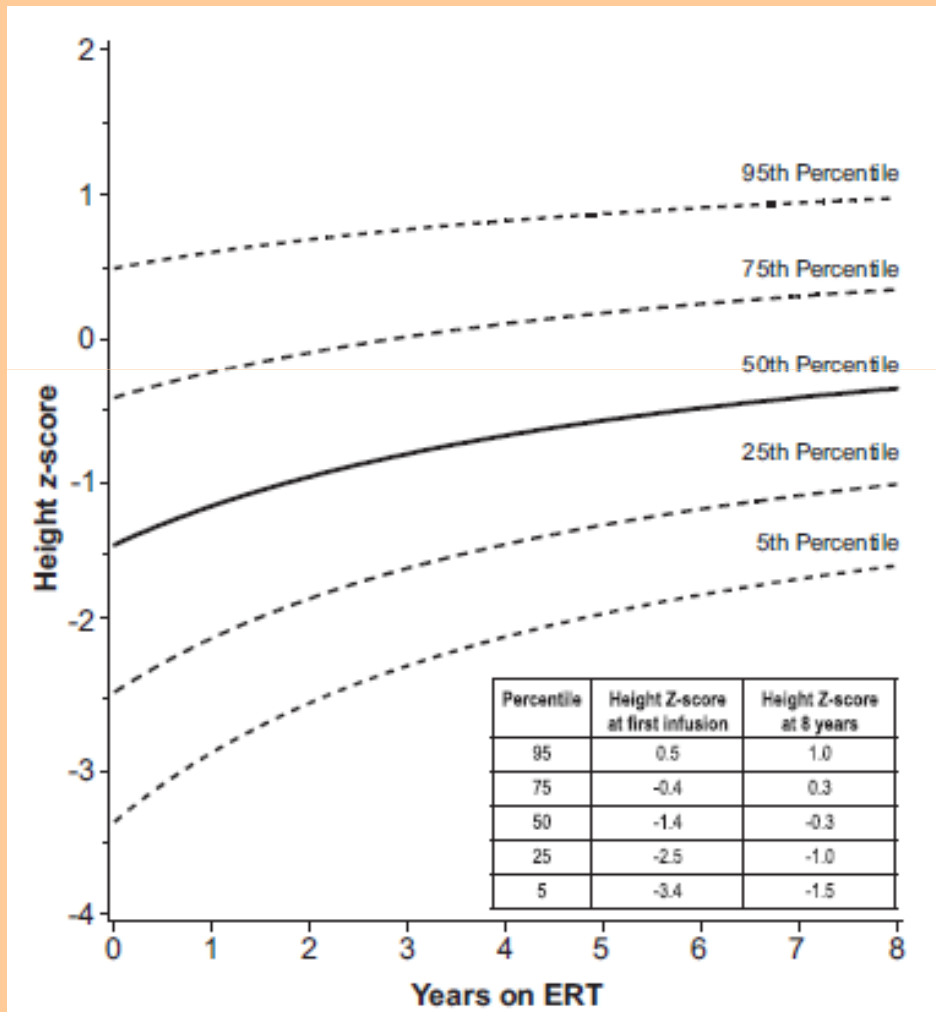


30 à 50% retard de croissance p/ taille cible

MG1 DE L'ENFANT : CROISSANCE SOUS TRAITEMENT

- **P Kaplan J Pediatr 1996, R Kauli Isr Med Assoc J 2000, I Caubel Arch Fr Pediatr 2003, Andersson Pediatrics 2008**
- **ETS : récupération croissance en > 24m**

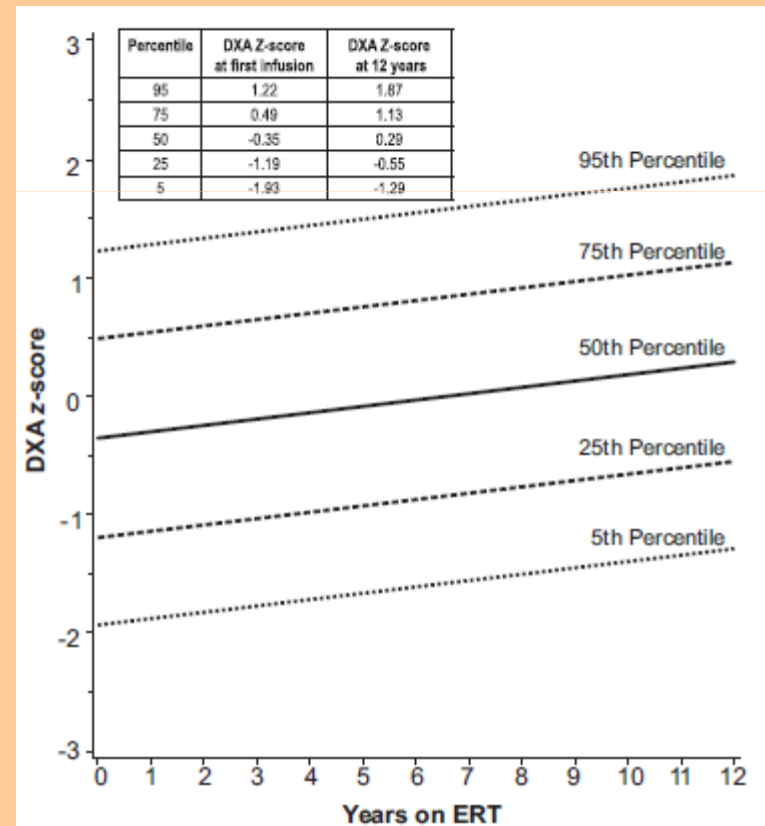
MG1 DE L'ENFANT : CROISSANCE SOUS TRAITEMENT



- >880 patients traités >8ans ICGG (Anderson 2008)
- taille moyenne à 8 ans comparable à la population témoin

MG1 DE L'ENFANT : « CRISES » OSSEUSES

- avant initiation ETS: concernant 90/532 patients (17%)
- après initiation:
 - 11/440 pat. (2,5%) sans antécéd.
 - 15/90 pat. (16%) avec antécéd.
 - 0 après 2 ans d'ETS
- amélioration densité osseuse



MG1 DE L'ENFANT : INTERRUPTION DE L'ETS

Clinical Consequences of Interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with Type 1 Gaucher Disease

GUILLERMO DREICHMAN, MD, ELVIRA PONCE, MD, MSc, NORA BASACK, MD, DANIEL FREIGEIRO, MD, LUIS AVERSA, MD,
ELENA GRACIELA, MD, AND REGINA KOHAN, MD

Conclusion Interruption of ERT in children with type 1 Gaucher disease should be avoided because it can cause recurrent organomegaly, growth delays, and skeletal manifestations that do not resolve after treatment reinstatement. (*J Pediatr* 2007;151:197-201)

SPECIFICITES DE LA MG DE L'ENFANT : IMPLICATIONS POUR LE TRAITEMENT

- **expliquer +++**
- **surveillance clinique...**

SPECIFICITES DE LA MG DE L'ENFANT : IMPLICATIONS POUR LE TRAITEMENT

- **expliquer +++**
- **surveillance clinique...**

signes neurologiques ?

MG3 ?

→ génotype compatible ?

→ ↑ ERT 120 U/kg/2 sem

SPECIFICITES DE LA MG DE L'ENFANT : IMPLICATIONS POUR LE TRAITEMENT

- **expliquer +++**
- **surveillance clinique...**

signes neurologiques ?

buts thérapeutiques

normalisation croissance en 3 ans

ostéodensitométrie ?

Hb > 11g/dl

SPECIFICITES DE LA MG DE L'ENFANT : IMPLICATIONS POUR LE TRAITEMENT

- **expliquer +++**
- **surveillance clinique...**

signes neurologiques ?

buts thérapeutiques

pas de recomb. /puberté

passage adulte

Perinatal-Lethal Gaucher Disease

C. Mignot,¹ A. Gelot,² B. Bessières,³ F. Daffos,⁴ M. Voyer,⁵ F. Menez,⁶ C. Fallet Bianco,⁷ S. Odent,⁸
D. Le Duff,⁹ P. Loget,¹⁰ P. Fargier,¹¹ J. Costil,¹² P. Josset,¹³ J. Roume,¹⁴ M.T. Vanier,¹⁵
I. Maire,¹⁶ and T. Billette de Villemeur^{1*}

La revue de médecine interne 26 (2005) S1–S

Aspects cliniques des formes neurologiques précoces de la maladie de Gaucher

C. Mignot*

Brain & Development 28 (2006) 39–48

Original article

Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature

Cyril Mignot^a, Diana Doummar^a, Irène Maire^b, Thierry Billette De Villemeur^{a,*},
The French Type 2 Gaucher Disease Study Group¹

Brain & Development xxx (2010) xxx–xxx

Original article

A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients

Ichraf Kraoua^a, Frédéric Sedel^{a,b}, Catherine Caillaud^c, Roseline Froissart^d,
Jérôme Stirnemann^e, Guy Chaurand^f, Hugues Flodrops^f, Saliha Tari^g,
Isabelle Gourfinkel-An^h, Sophie Mathieuⁱ, Nadia Belmatoug^j,
Thierry Billette de Villemeur^{c,i,k,*}, Cyril Mignotⁱ

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Maladie de Gaucher

Haute Autorité de Santé

Membres du CETG

http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_530786