



Dr Samia Pichard
08/11/2018



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Hereditary Metabolic
Disorders (MetabERN)



Partie 1

CAS CLINIQUE 1: CLÉMENTINE, 8 ANS

Antécédents familiaux

32me enfant de parents non apparentés

Pas d'ATCD familial particulier

Antécédents personnels

Grossesse accouchement normaux,

PN 3kg, bonne adaptation à la vie extra
utérine

Développement:

Strictement normal

A 4ans1/2

Hopitalisée pour tuméfaction cervicale gauche avec fièvre. Adénite infectieuse.

Anémie microcytaire et rate palpable.

6ans1/2

Consultation médecin traitant pour rhinite

Persistance d'une augmentation de la taille de la rate

Pas d'altération de l'état général, bon développement, pas d'épisode de fièvre récurrent, pas de dyspnée, scolarité normale

A l'examen: hépatomégalie à 5cm de débord

De quels autres éléments cliniques auriez vous besoin?

Pas d'adénopathies

Examen neurologique normal

Pas de souffle cardiaque

pas de dysmorphie, pas de limitation articulaire

Quels examens biologiques proposez vous?

Bio: Hb 13g/l, Pq 120.000, GB 6.000

ASAT ALAT normaux, GGT normaux

LDH normaux,

Ferritine élevée à 500, Fer normal

Dosage de la chitotriosidase: élevée

Activité enzymatique de la glucocérébrosidase effondrée

Biologie moléculaire: mutation homozygote gène GBA classique du type I

Pas d'arguments pour mettre en place un traitement. Simple surveillance.

Actuellement 16 ans:

Persistance d'une splénomégalie

Développement normal

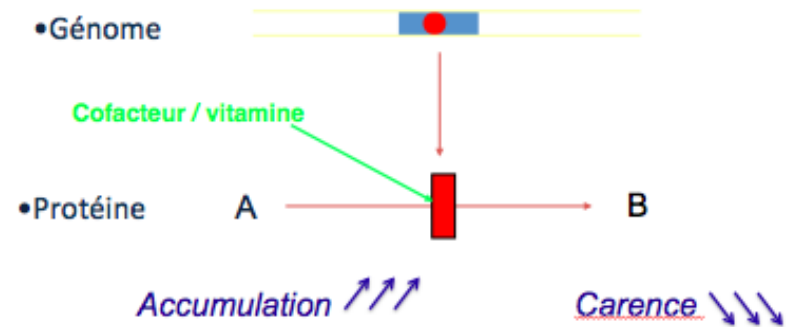
Pas d'anémie, plaquettes autour de 120.000

Pas de douleurs, ni asthénie.

Partie 2

DÉFINITIONS

Classification maladies héréditaires du métabolisme

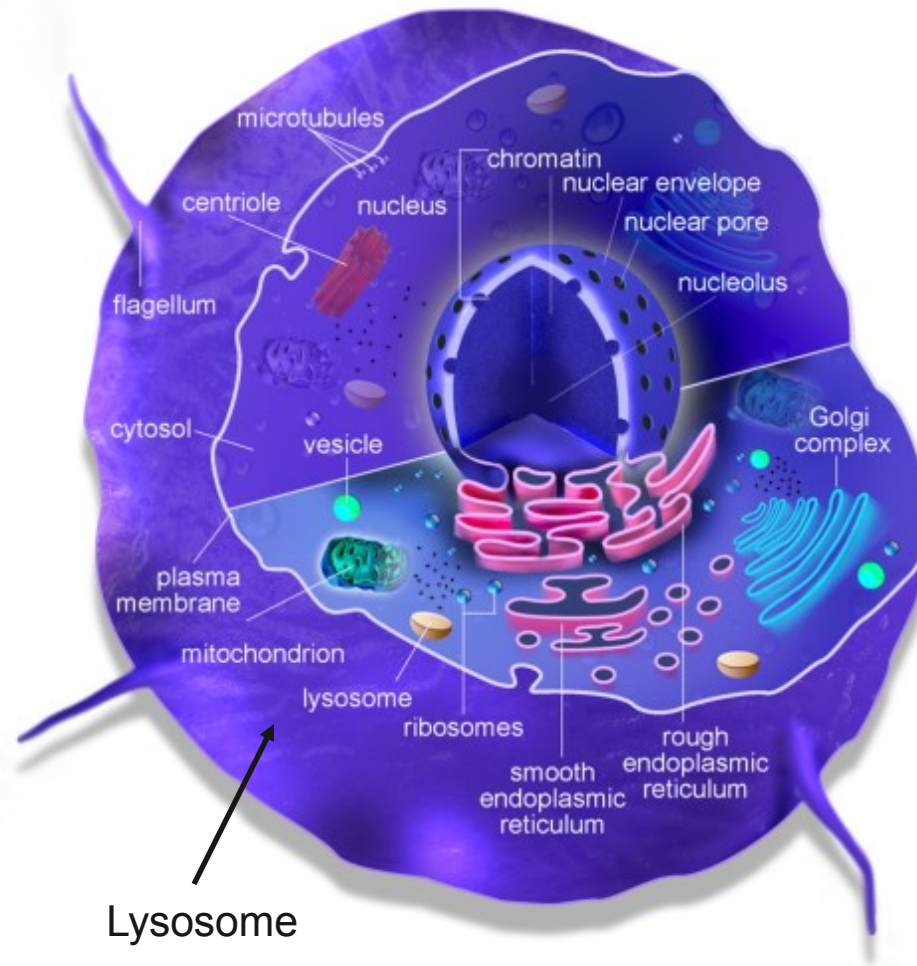


- Maladies d'intoxication
- Maladies par déficit énergétique
- Maladies par déficit enzymatique complexes

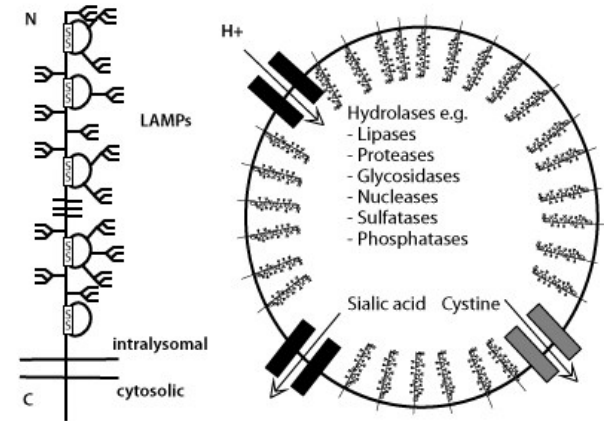


- Maladies peroxysomales
- CDG
- Métabolisme du cholestérol

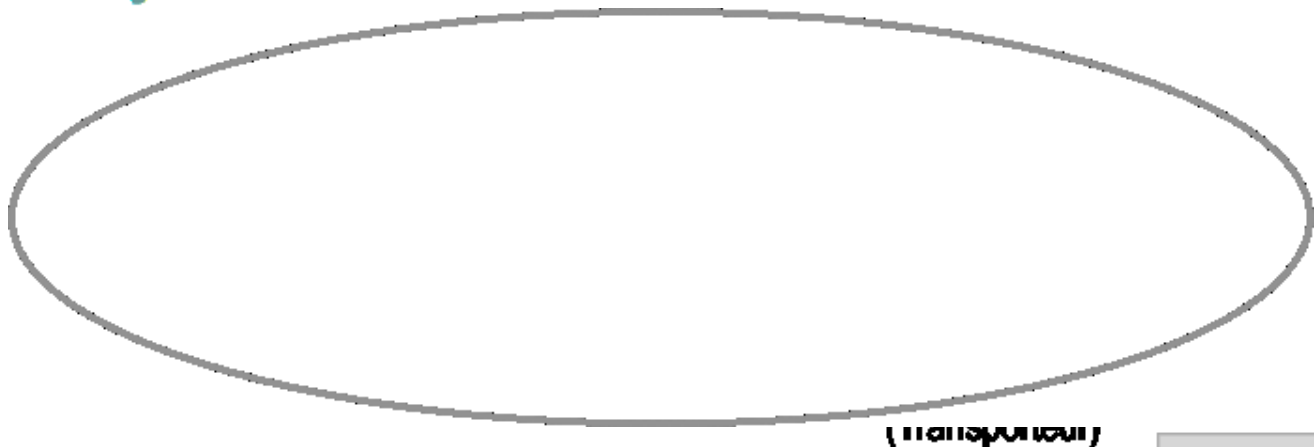
La cellule humaine



Le lysosome



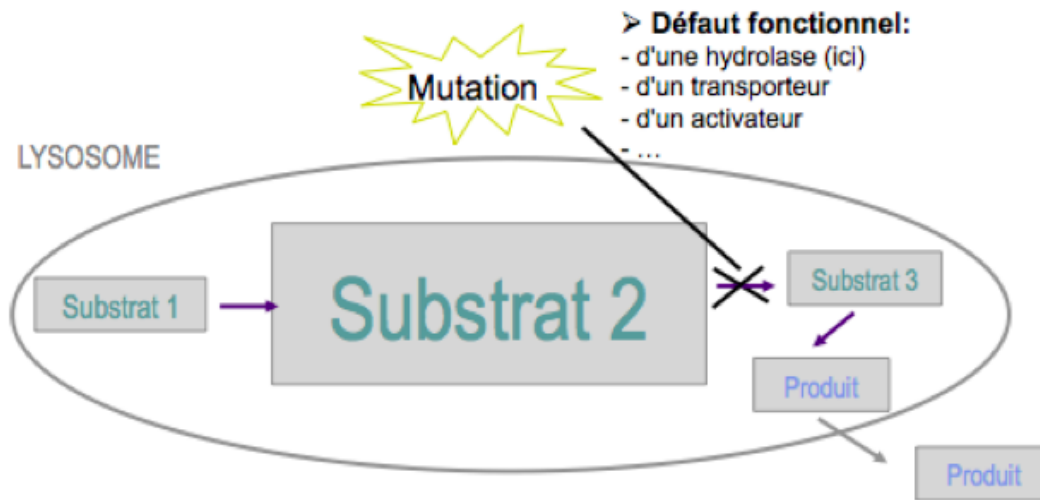
Catabolisme lysosomal



Produit

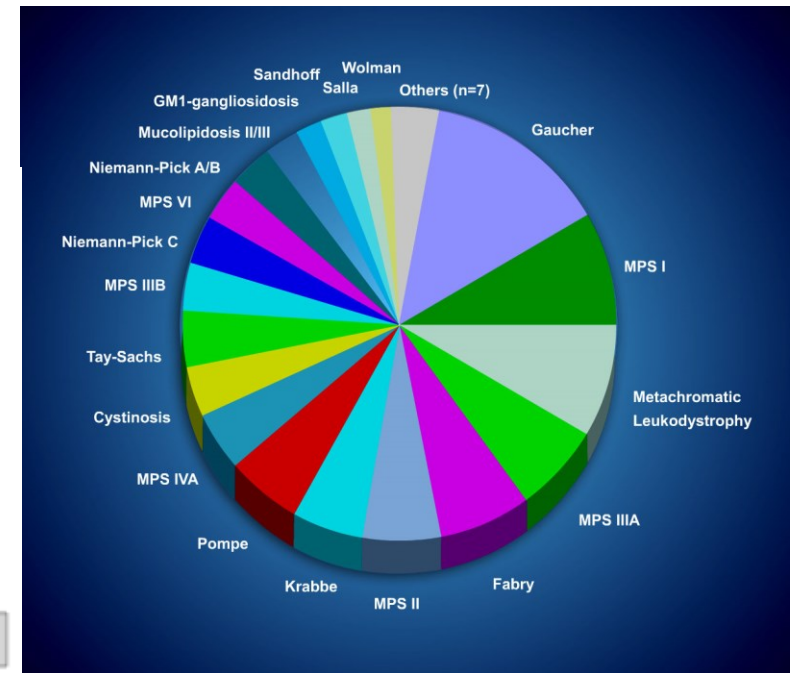
Les maladies lysosomales

Accumulation de macromolécules non digérées dans les lysosomes



Ballonisation des cellules: « surcharge »

Dysfonction cellulaire



Lysosomal Diseases Research Unit, Women's and Children's Hospital
Based on Australian diagnoses (1981-96) Meikle et al (1999) JAMA 281: 249-254.

Maladies lysosomales: classification

- > 50 maladies
- 3 grandes classes:
 - Catabolisme des sphingolipides
 - Catabolisme des glycosaminoglycanes
 - Catabolisme des glycoprotéines
- Lipidoses
 - Niemann Pick type C
 - Maladie de Wolman
 - Céroïde Lipofuscinoses
- Anomalies du transport lysosomal:
 - Maladie de surcharge en acide sialique
- Surcharge en glycogène:
 - Maladie de Pompe

Maladies lysosomales: présentation clinique

Maladies **progressives**

Maladies **plurisystémiques** ++

SNC:

Isolé: GM2 / schindler, Krabbe, LMD, Sialidose I, CLF, ML IV

Sauf: Morquio A, Maroteaux Lamy, Fabry, Gaucher I, Wolman

Foie, rate

Squelette

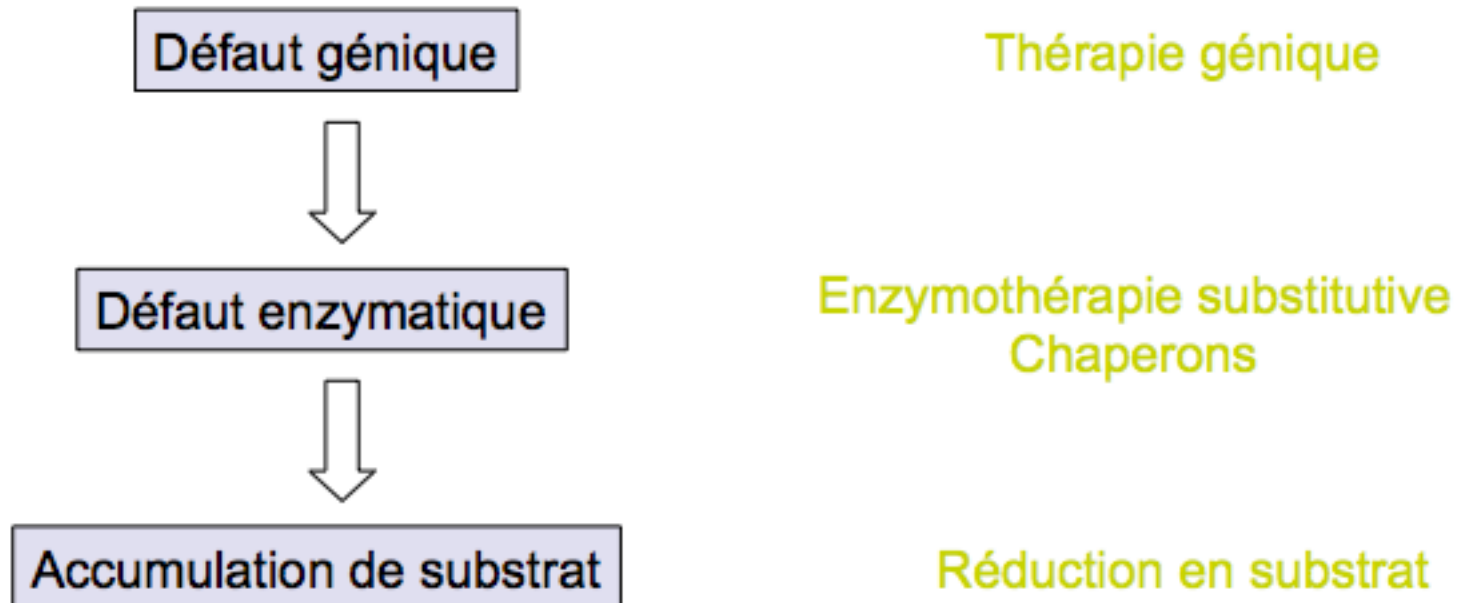
Oeil: cornée, cristallin, rétine

Peau

Cœur: myocarde, valve

Rein

Différentes approches thérapeutiques



Partie 3

LA MALADIE DE GAUCHER

La maladie de Gaucher

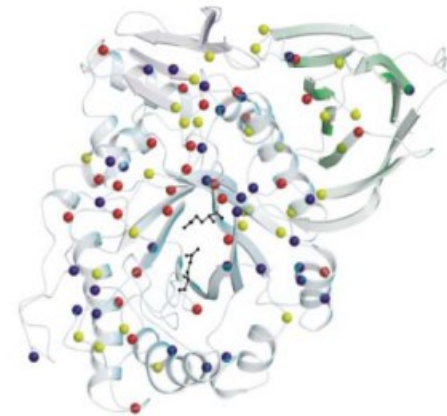


Première description : Ernest *Philippe Gaucher*, 1882
« épithélioma primitif de la rate »

Déficit en **bétaglucocérébrosidase**
(**β glucosidase acide**)

Brady RO, 1962

- Autosomique **récessive**
- Type 1: 94%, type 2 et 3 neuronopathique

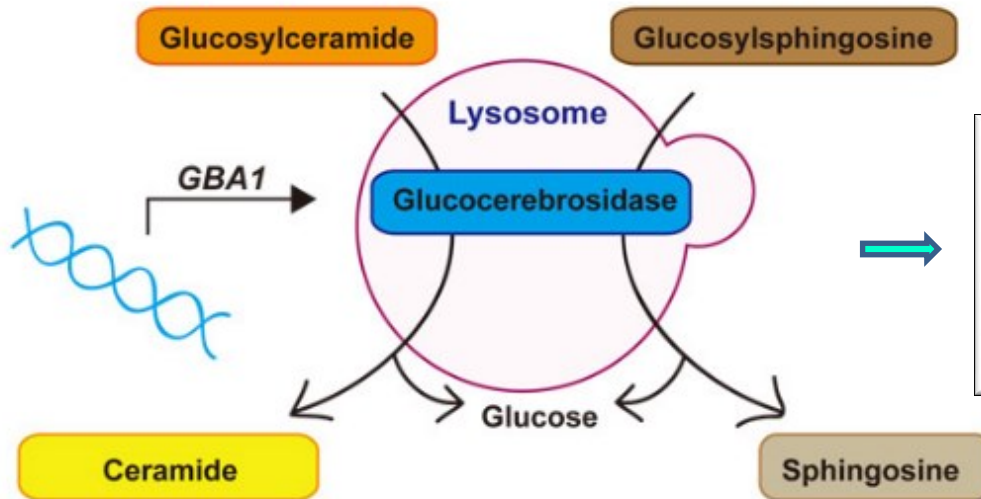


Maladie rare : Le registre national de la maladie de Gaucher

- de 1980 à 2010 : 562 patients diagnostiqués
- 472 vivants
- 6000 pts traités dans le monde

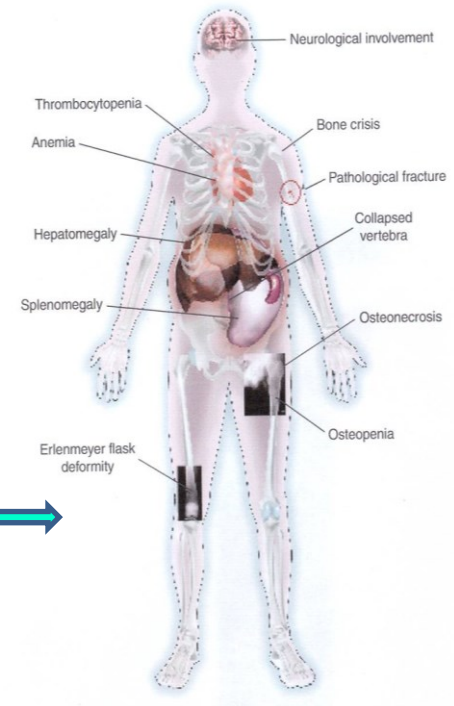
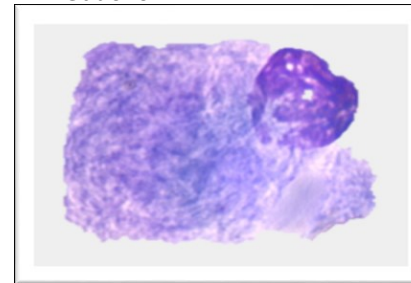
La maladie de Gaucher

Déficit en β -glucosidase acide
= Glucocérébrosidase



Réticulum endothélial
Monocytes
Macrophages

Cellules de
Gaucher



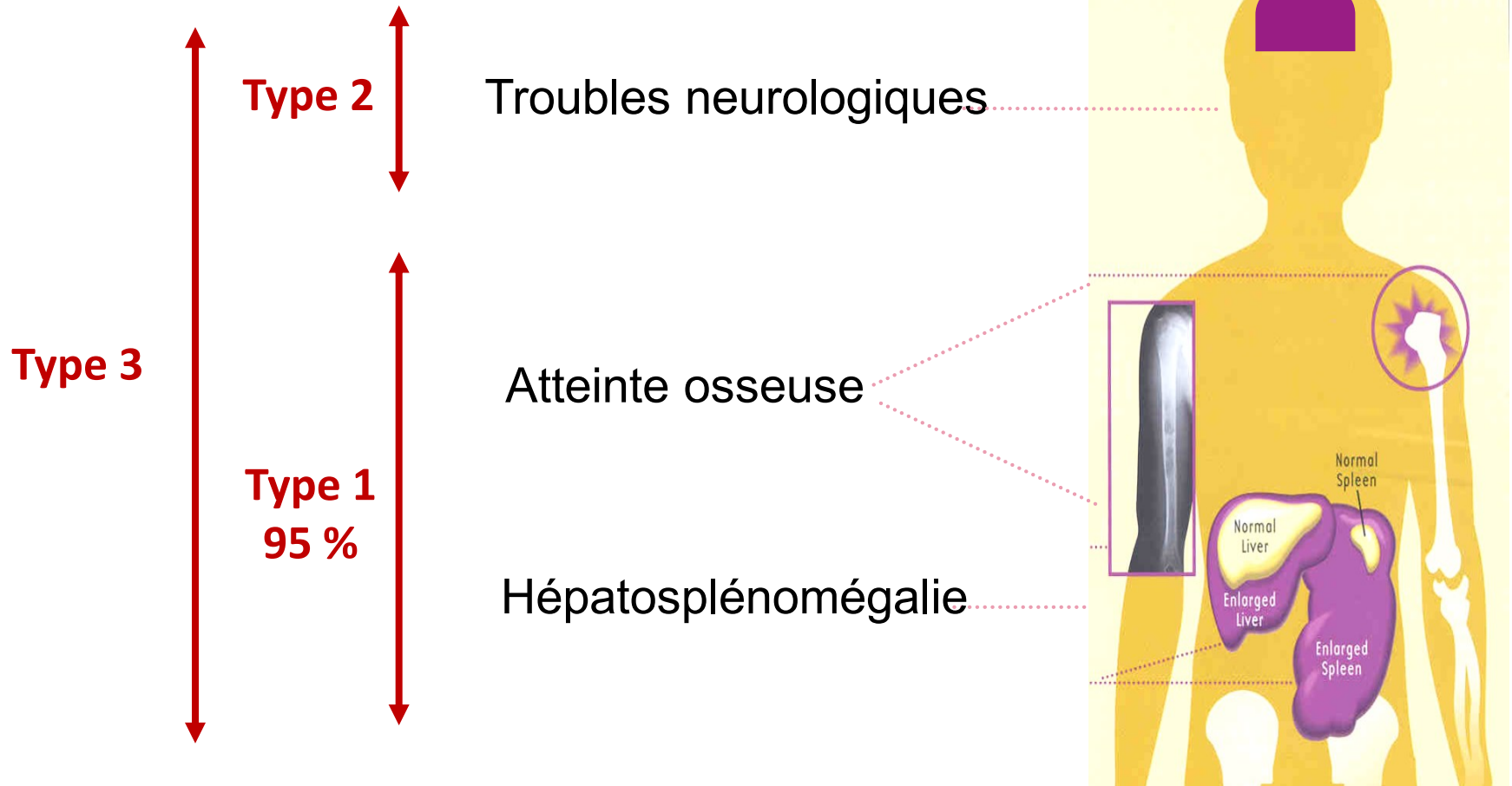
- Cytopénie
- Splénomégalie, hépatomégalie
- Atteinte osseuse

Analyse des co-morbidités (début années 2000) → Risque plus élevé de développer :

Une maladie de Parkinson

Un cancer et notamment un myélome multiple

Hépatosplénomégalie et Atteinte osseuse



Maladie de Gaucher de type 1 : pas d'atteinte neurologique +++

Partie 4

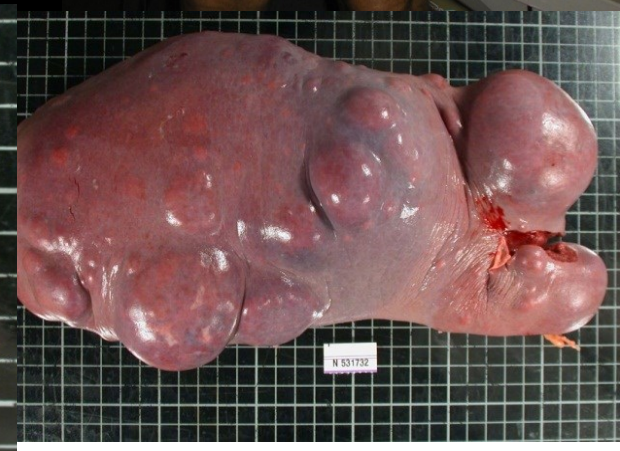
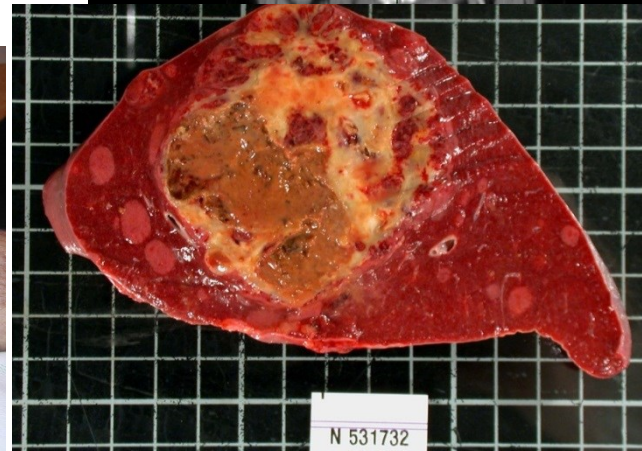
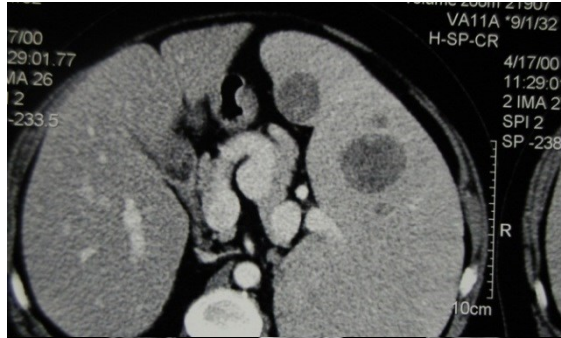
CLINIQUE

Type 1, le plus fréquent, non-neuronopathique, hétérogène

- Predilection ethnique Juifs Ashkénazes
- Prévalence 1/40 to 100 000
- Incidence 1/500-1/1000
Juifs ashkénazes
- Début Enfant, adultes
- 50% diagnostic avant 10 ans
- Hépatosplénomégalie ++, ++++
- Hypersplénisme +, +++
- Atteinte osseuse absent , +, +++
- **Asthénie**, retard pubertaire et de croissance, poumon
- Survie variable,
diminuée de 10 ans/population générale
mais pas d'étude depuis l'enzymothérapie

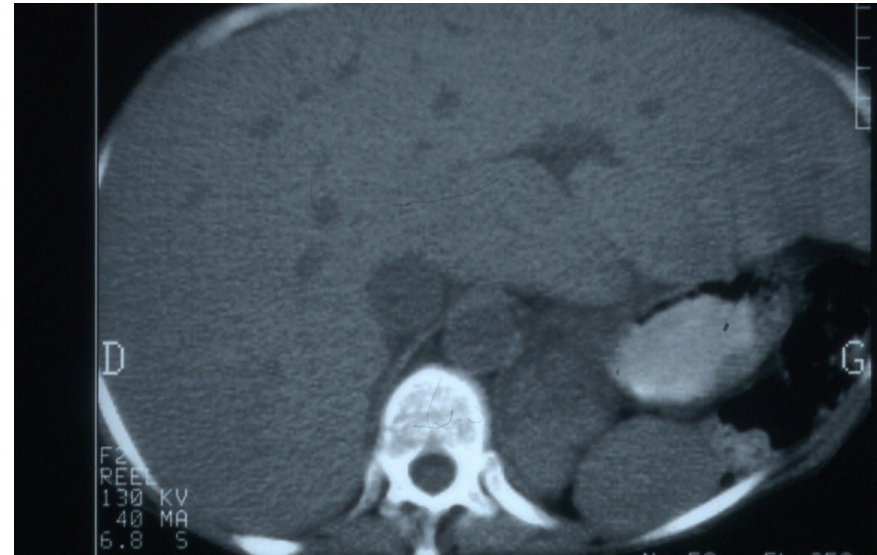
Rate

- Splénomégalie: 90%, 10-20 X N
 - Douleurs, infarctus
 - Fibrose
 - Nodules
-
- Hypersplénisme
 - thrombopénie : 30-90000
 - épistaxis, gingivorragie, ecchymoses, hématomes
 - Anémie modérée



Foie

- Hépatomégalie
95 %, 2-4 XN
- Douleurs, infarctus
- Cholestase 30-50%
- Lithiases 25% (glucosylcéramide)
- Cytolyse 30 %
- Nodules
- Fibrose
- Cirrhose
 - Hypertension portale
 - Insuffisance hépatocellulaire rare, sévère
- CHC



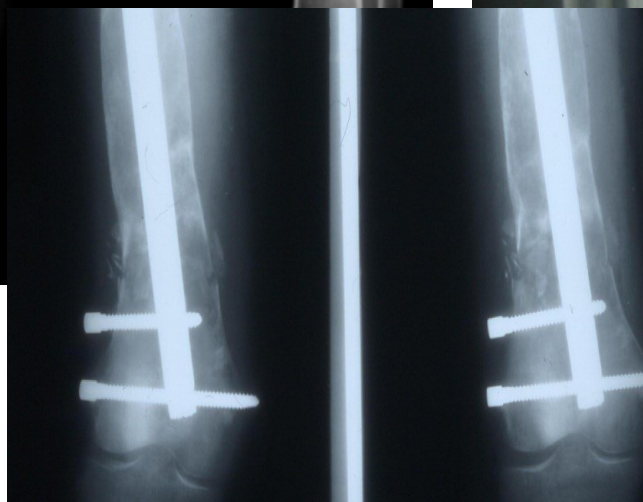
Complications osseuses

- Crises osseuses :
 - infarctus osseux, «pseudo-ostéomyélite»
 - Ostéonécroses aseptiques
- Lyses osseuses, amincissement de la corticale
- Fractures pathologiques
- Ostéopénie, ostéoporose, tassements de vertèbres, ostéonécrose vertébrale ?
- Ostéomyélites
- Descellement de prothèse
- Douleurs chroniques
- Complications, myélome, sarcome, «gauchomes »

Ostéonécroses



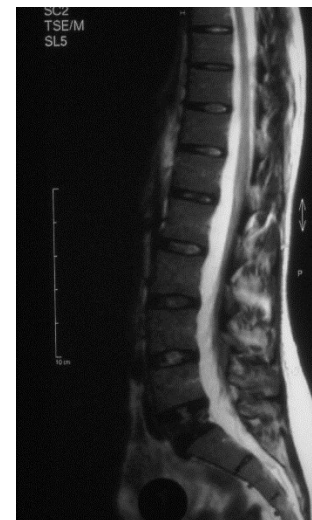
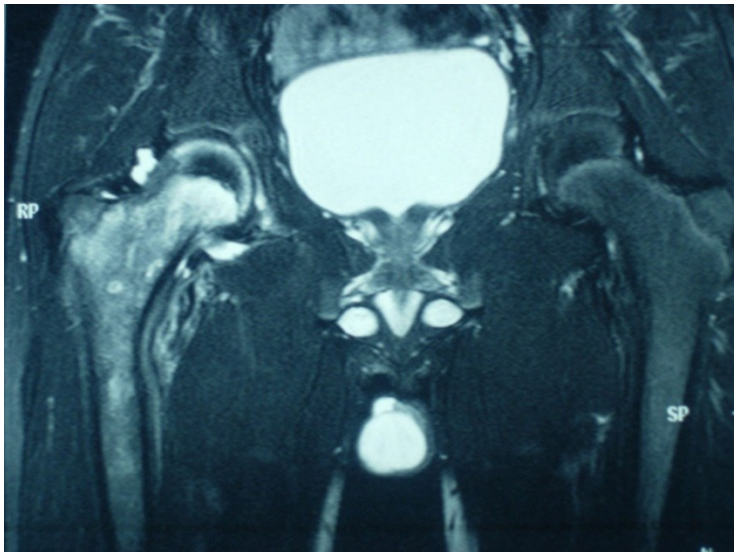
Lésions lytiques, fractures



IRM



- **Graisse dans la moelle osseuse**
 - hypersignal T1
 - iso ou hypersignal signal T2
- **Infiltration par les cellules de Gaucher**
 - Diminution de la graisse
 - hyposignal T1 et T2
- **Infiltration**
- **Oedème, infarctus, ostéonécroses**
- **Scores (Mas, etc)**
- **Futur : IRM corps entier**



Type 2 , néonatal, létal
Ichthyose, collodion, arthrogrypose



Type 2, neuronopathique

- Prédilection ethnique Non
- Prévalence <1/500 000
- Début Premiers mois
- Hépatosplénomégalie +++
- Hypersplénisme ++
- Atteinte osseuse } absent ou
- Atteinte pulmonaire } sévère

- **Manifestations neurologiques**

- Trismus, strabisme, opisthotonos
- Manifestations extrapyramidales
- Déterioration neurologique

- Décès 2 ans



Type 3, neuronopathique

- Predilection ethnique Norbottnien, Suède
- Prévalence <1/100 000
- Début 2 ans
- Age médian au diagnostic adolescent
- Hépatosplénomégalie ++, +++
- Hypersplénisme ++
- Atteinte osseuse +, +++
- Cyphoscoliose +, +++
- Atteinte pulmonaire
- Type 3 avec des calcifications valvulaires
- Opacités cornéennes (Palestine, Jenine)



Type 3, neuropathique

- Manifestations neurologiques
 - Dysfonction des saccades
 - Ophthalmoplégie dans le regard horizontal
 - Apraxie oculomotrice
 - Epilepsie myoclonique
 - Epilepsie généralisée
 - Manifestations extrapyramidales
 - Ataxie cérébelleuse
 - Retard cognitif
- Décès : 2nd – 3ème décennie avant le TES

Partie 5

CAS CLINIQUE 2: AGATHE

Antécédents familiaux

Parents non apparentés, caucasiens français

Maladie de Parkinson chez le grand-père maternel

1 grande sœur 2ans1/2

Antécédents personnels

Grossesse et accouchement normaux à terme

PN 3.120 TN 50 PC 35 Apgar 10/10

Pas de difficultés en période néonatale

Développement

Bonne croissance SP

Tenue de tête avant 2mois

Tenue assise vers 8mois

Station de bout et marche avec appui à 12 mois

A 14mois: bonne motricité fine, bonnes interactions, dit non, 4 mots

A 1ans: découverte d'une splénomégalie au cours d'une consultation de suivi pédiatrique

Surveillance simple au décours puis bilan sanguin devant la persistance de la SPM

Qu'auriez-vous fait?

Biologie en ville: Hg 10,7 Pl 182.000, pas de blastes, ferritine 183, bilan hépatique normal

Echographie abdominale: SPM mesurée à 95x46, foie à 102cm de hauteur

Glucocerebrosidase: déficitaire

Chitotriosidase: très élevée à 14.634

Diagnostic de maladie de Gaucher

Que faites-vous?

Adressée en consultation en CRMM Robert Debré

A l'examen:

HPM

SPM

Examen neurologique: marche avec aide, ou appui sans élargissement du polygone de sustentation, pas de syndrome pyramidal ni pyramidal

Respi: RAS

Puis à l'examen: apraxie oculomotrice!!

Qu'en pensez-vous?

Que faites vous?

Biologie moléculaire: 2 mutations: 1 classique pour le type II et une décrite pour le type I

Début enzymothérapie substitutive Imiglucérase 60UI/Kg/2semaines

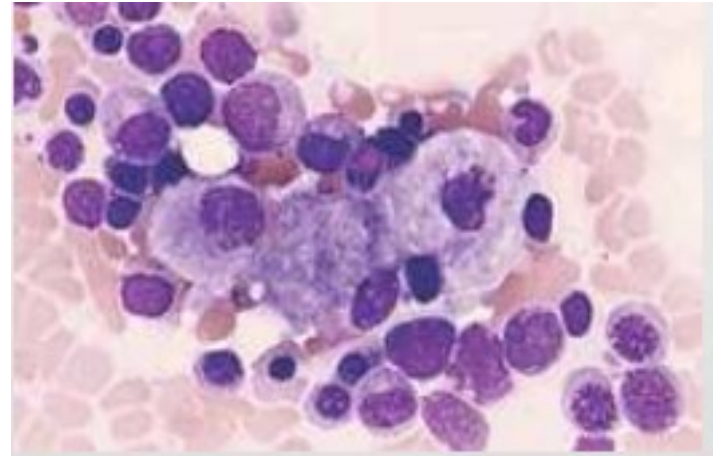
Partie 6

DIAGNOSTIC

Diagnostic

- Détection des cellules de Gaucher

- Myélogramme
- Autres biopsies



- Confirmation : dosage de l'activité de la
bétaglucocérébrosidase < 20-30%

dans les leucocytes ou fibroblastes de la peau

Génétique

- Bras long du chromosome 1, q21 ; 300 mutations
- N370S, L444P, 84GG, IVS2+1, R463C, etc.
- **N370S** : homozygote ou hétérozygote : exclue type 2 or 3
- Homozygote **L444P/L444P** : risque de développer un type 3
- D409H : calcifications cardiaques
- Difficile de prédire la sévérité de la maladie
- Conseil génétique :
 - population à risque : famille de MG, consanguinité, juifs ashkénazes
 - type 2 et 3
 - type 1?

Messages

- La maladie de Gaucher peut se révéler par un évènement rhumatologique
 - infarctus osseux, ONA, douleurs sacroiliaques
 - facteurs prédisposants : enfant, splénectomie, grossesse, post-op
- L'absence de détection de la splénomégalie retarde le diagnostic
- Parfois complication osseuse sans splénomégalie majeure
- Thrombopénie parfois modérée entre 100 000 et 150 000/mm³
- Conséquence **délai diagnostic** (5 à 10 ans)

Gaucher's disease and B27-negative sacroiliitis. Dalphin JC et al. Presse Med. 1984 ;13(20):1278.

Avascular necrosis of the sacroiliac joint in a patient with Gaucher disease. Aharoni D et al. Isr Med Assoc J. 2001 ;(10):767-8.

Roentgenologic characteristics of Gaucher's disease. Trinidad C et al. Med Clin (Barc). 1979 ;72(7):299-302.

Chronic Gaucher's disease: radiological findings in 17 South African cases. Myers HS et al. Br J Radiol. 1975;48(570):465-9.

Cas clinique 3

YADH AYLAN, 14 MOIS

Antécédents familiaux

Parents tunisiens non apparentés, de villes différentes

1^{er} enfant

Pas d'ATCD familial particulier

Antécédents personnels

Grossesse et accouchement normaux

PN 3150 , PC 34,5

Position vicieuse des deux mains fléchies et hypomobiles
avec amélioration spontanée à J3

Ictère néonatal non traité

Développement

Bonne croissance SP jusqu'à 9 mois puis cassure du poids

Tenue de tête à 2mois1/2

Tenue assise vers 5mois1/2, debout avec appui vers 8mois

Quatre pattes à 9 mois

Babillage à 8-9 mois

Puis stagnation des acquisitions motrices et langage

Perte de la station debout à 12 mois

De 4mois à 12mois: 5 épisodes de laryngite aiguës, dont 2 passages en réa

A 9mois: strabisme de l'œil gauche d'aggravation progressive, puis œil droit

A 10mois: ophtalmoplégie œil gauche puis droit

A 11mois: hospitalisation pour 6ème laryngite, intubé ventilé, sténose sous glottique, dilatée deux fois

A l'examen à 11 mois: volumineuse HPSM, ophtalmoplégie complète

Biologie:

Hémoglobine 10, PI 115.000

Chitotriosidase 14166

Glucocérébrosidase effondrée

Biologie moléculaire: 2 mutations: type III et type II

Début enzymothérapie à 14 mois Velaglucérase

Evolution:

A 3ans: Bonnes interactions, ophtalmoplégie complète, absence de langage, syndrome pyramidal et cérébelleux, ne marche pas, se déplace sur les genoux, flèche, communique par des sons, épilepsie pharmacorésistante

Régression complète de l'HPSM

Pas d'infarctus osseux

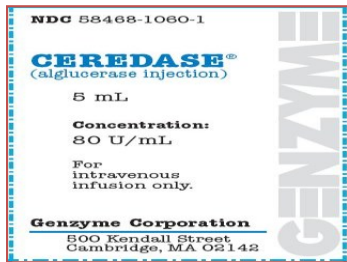
Partie 7

TRAITEMENT

Traitement

Traitement Enzymatique Substitutif

1991 Alglucérase
Genzyme



1994 Imiglucérase
Genzyme



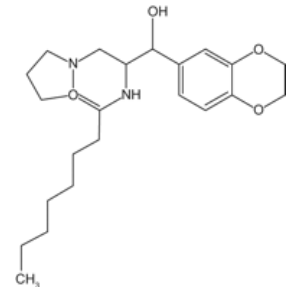
2010 Velaglucérase alfa
Shire

2012 Taliglucérase alfa
Protalix

Traitement par réduction de substrats

2004 Miglustat
Actelion

Eliglustat
Genzyme



Traitement pharmacologique par les molécules
Chaperonnes
Recherche
Essais cliniques

Traitement enzymatique substitutif

- Imiglucérase, vélaglucérase, taliglucérase
- Patients symptomatiques type 1, types 3
- Efficacité nette sur les paramètres hématologiques et l'organomégalie
- Moins bonne efficacité sur l'os, les grosses rates fibreuses cicatricielles
- Pas d'efficacité sur la maladie de Parkinson
- Traitement à vie

Traitement par Réduction de Substrat

Miglustat

- Pénètre dans le LCR : 100 mg X3
- Indication: GD type 1 si TES ne convient pas
- Moindre efficacité mais maintient la stabilité
- Indication : patients stabilisés ayant une forme modérée, refusant les perfusions.
- Contraception nécessaire chez l'homme et la femme
- Intolérance digestive : > 50%; transitoire, les 6 premiers mois, diarrhée, flatulence, amaigrissement justifiant une alimentation adaptée pauvre en dissacharidases.
- Tremblements : 20%

Traitement par Réduction de Substrat Eliglustat (Cerdelga)

- Traitement oral
- 1 à 2 prises par jours
- Métabolisme : cytochrome P450
- Interaction médicamenteuse : antidépresseurs, antiarythmiques, certains antibiotiques

Contre-indication : grossesse, troubles du rythme, troubles de conduction, insuffisance hépatique, insuffisance rénale

Traitement symptomatique

- Antalgiques
- Ostéosynthèses, prothèses si ostéonécroses, fractures
- Splénectomie :
 - rare depuis l'avènement du traitement enzymatique
 - indication : volumineuse rate, fibreuse, cicatricielle, thrombopénie persistante
 - vaccinations (pneumocoque, haemophilus)
- Prise en charge hygiéno-diététique
 - privilégier le calcium alimentaire, vitamines D, folates, si carence
- Ostéoporose : bisphosphonates à évaluer, peu d'études
- Activité physique, psychothérapie
- Education thérapeutique

Survie et mortalité

- Survie moins 10 ans comparé à la population générale
- Causes de décès avant le TES
 - Cirrhose, hypertension portale
 - Atteinte pulmonaire, HTAP
 - Infections (splénectomie)
- Causes de décès depuis ERT
 - Myélome (RR; 5.5), Amyloses
 - Hémopathies lymphoïdes
 - Hépatocarcinome (RR: 13.3) (plus fréquents chez les splénectomisés)
 - Autres néoplasies (mélanomes etc.)
 - Parkinson, démence à corps de Lewy

Quand traiter une maladie de Gaucher ?

- Type 3
 - Atteintes symptomatiques **cliniquement**
 - Anémie < **10g/dl**, plaquettes < **60 000/mm³**
 - Atteintes osseuses asymptomatiques ?
 - Concept de **maladie résiduelle**
 - Anomalies des biomarqueurs ?
 - Bilan complet de la maladie au diagnostic et suivi évolutif
- Discussion multidisciplinaire **CETG**
- **PNDS actualisé en 2015**



CONCLUSION

Conclusions et perspectives

- Maladies très hétérogène, intérêt des registres
- Physiopathologie multifactorielle, recherches en cours
- Amélioration de la connaissance d'autres maladies, parkinson, myélome, macrophage
- Traitements :
 - 4 traitements enzymatiques substitutifs ; bonne efficacité sur les paramètres hématologiques et l'organomégalie, moins bonne efficacité sur les lésions osseuses
 - Deux inhibiteurs de substrat
 - Traitements coûteux non disponibles dans tous les pays

Conclusions et perspectives

- Traiter avant les lésions irréversibles
- Traitement à vie
 - Généraliser le traitement à domicile; auto-perfusion
 - Individualiser le traitement
 - Programme d'Education Thérapeutique
 - Transition Enfant –Adulte

Remerciements

Patients and their families



Child Neurology and Metabolic Disease Unit Team

- Dr Manuel Schiff
- Dr Juliette Bouchereau
- Dr Florence Renaldo
- Dr Julie Bonheur
- Les internes

Dr Nadia Belmatoug

Et merci de votre attention