



## **Filière G2M : Maladies Héréditaires du Métabolisme**

### **Centre de Compétence Maladies Lysosomales**

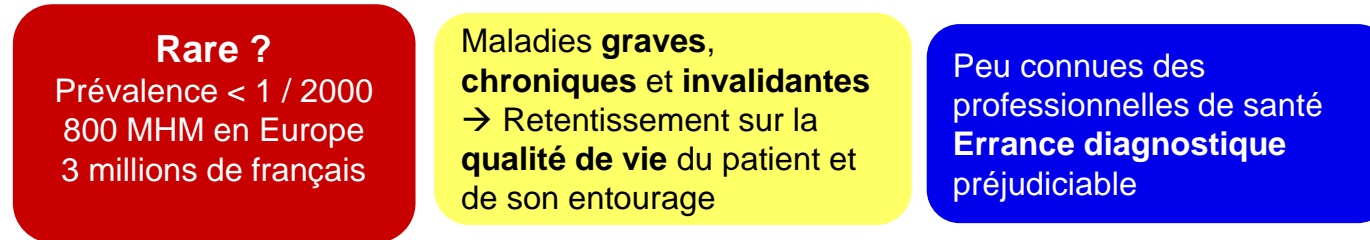
CHU de Clermont-Ferrand

Coordonnateur : Pr Marc BERGER

Référent Pédiatrie : Dr Florentina ISFAN



## Qu'est ce qu'une maladie rare ?

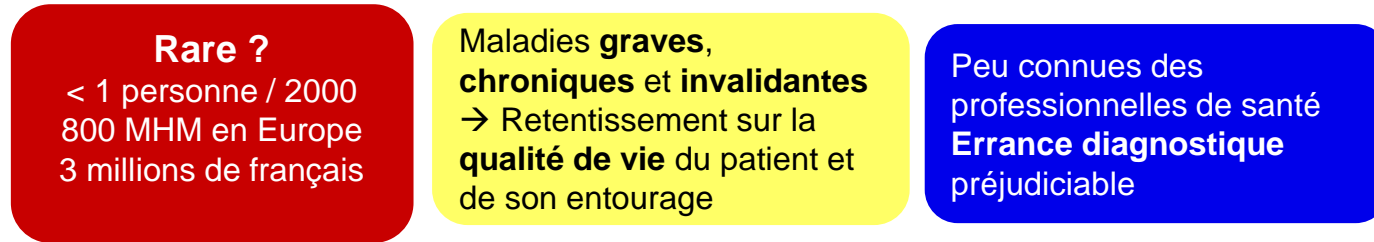


### 1<sup>er</sup> « Plan national maladies rares » 2005-2008 :

Priorité : « assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge »

131 Centres de Références (CR) et 500 centres de compétences labélisés

## Qu'est ce qu'une maladie rare ?



### 1<sup>er</sup> « Plan national maladies rares » 2005-2008 :

Priorité : « assurer l'équité pour l'accès au diagnostic et aux soins »

131

→ Nécessité de communication et échanges entre des centres souvent complémentaires

centres labélisés

**1<sup>er</sup> « Plan national maladies rares » 2005-2008 :**

Priorité : « assurer l'équité pour l'accès aux soins et aux compétences labélisés »

131 C

→ Nécessité de communication et échanges entre des centres souvent complémentaires



**2<sup>e</sup> « Plan national maladies rares » 2011-2014 :**

- Création des Filières de Santé Maladies Rares
- Diffuser les bonnes pratiques, coordonner la recherche et la formation des professionnels
- Rayonner au niveau européen

**1<sup>er</sup> « Plan national maladies rares » 2005-2008 :**

Priorité : « assurer l'équité pour l'accès aux soins et aux compétences labélisés »

131 C

→ Nécessité de communication et échanges entre des centres souvent complémentaires

**2<sup>e</sup> « Plan national maladies rares » 2011-2014 :**

- Création des Filières de Santé Maladies Rares
- Diffuser les bonnes pratiques, coordonner la recherche et la formation des professionnels
- Rayonner au niveau européen

23 filières labellisées

Filière G2M : initiée en 2013 et officiellement labellisée en Février 2014

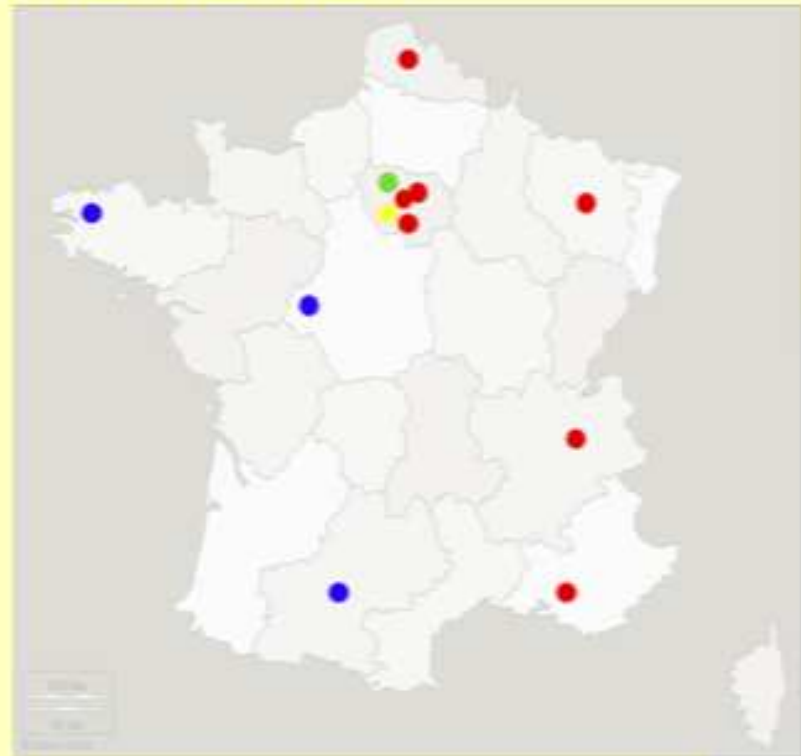
# Filière G2M avant 2017

## La répartition géographique...

- 8 Centres de Référence
- 3 Centres de Compétences
- Le Centre de Référence des Porphyries
- Le Centre de Référence de la Maladie de Fabry et des Maladies Héréditaires du tissu conjonctif à expression cutané-articulaire.

Un Réseau de **Laboratoires** impliqués

Un **Réseau Associatif** important et indispensable





## Vers un 3<sup>e</sup> plan national maladies rares

Appel à projets pour une nouvelle **labellisation 2017-2022** des centres de référence maladies rares (CRM) lancé en octobre 2016.

Cette nouvelle labellisation a été guidée par **3 ambitions** :

- Clarifier et simplifier l'orientation des personnes malades grâce à des **regroupements thématiques cohérents** des CRM ;
- Assurer une **couverture territoriale** métropolitaine et ultra-marine équitable et pragmatique ;
- Rehausser le **niveau d'exigence requis en recherche** des CRM.



## Vers un 3<sup>e</sup> plan national maladies rares

Appel à projets pour une **nouvelle labellisation 2017-2022** des centres de référence maladies rares (CRM) lancé en octobre 2016.

Cette nouvelle labellisation a été guidée par **3 ambitions** :








- Clarifier et simplifier l'orientation des personnes malades grâce à des **regroupements thématiques cohérents** des CRM ;
- Assurer une **couverture territoriale** métropolitaine et ultra-marine équitable et pragmatique ;
- Rehausser le **niveau d'exigence requis en recherche** des CRM.

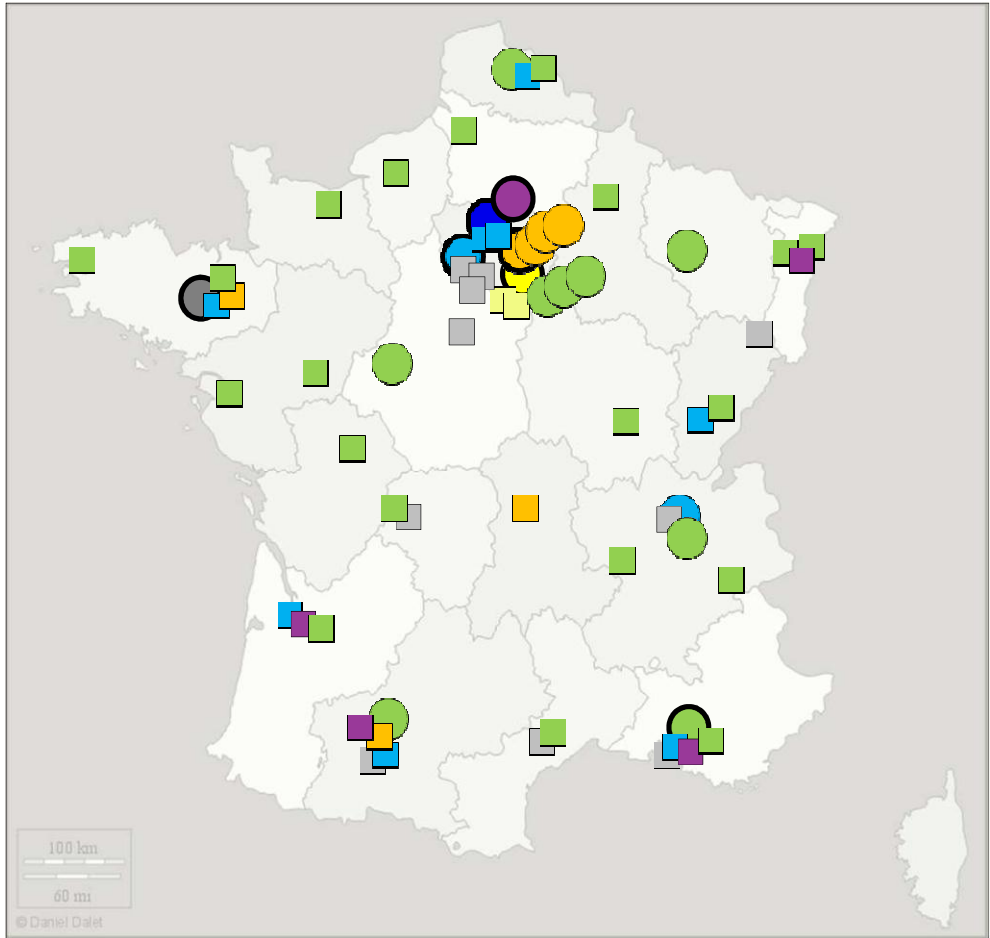
→ 2 vagues de labellisation, la dernière en juin 2017



# géographique de la Filière G2M

**La filière G2M :**  
**7 sites coordonnateurs**  
**12 sites constitutifs**  
**47 centres de compétence**

-  Centre de référence des Hémochromatoses et autres maladies métaboliques du fer :  
1 site coordonnateur  
10 Centres de compétences
-  Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique :  
1 site coordonnateur  
2 Centres de compétences
-  Centre de Référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre :  
1 site coordonnateur - 1 site constitutif  
8 Centres de compétences
-  Centre de Référence des maladies Lysosomales :  
1 site coordonnateur – 3 sites constitutifs  
3 Centres de compétences
-  Centre de Référence des Porphyries et anémies rares du métabolisme du fer :  
1 site coordonnateur
-  Centre de Référence de la Maladie de Fabry :  
1 site coordonnateur  
4 Centres de compétences
-  Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme :  
1 site coordonnateur – 8 sites constitutifs  
20 centres de compétence



**Centre de Référence des maladies**

**Lysosomales :**

**1 site coordonnateur – 3 sites constitutifs – 3  
Centres de compétences**

**Dr Bénédicte HERON,  
APHP : Trousseau**

**Dr Nadia  
BELMATOUG,  
AP-HP : Beaujon**

**Dr Olivier LIDOVE ,  
AP-HP  
Diaconesses**

**Dr Yann NADJAR ,  
AP-HP Pitié  
Salpêtrière**

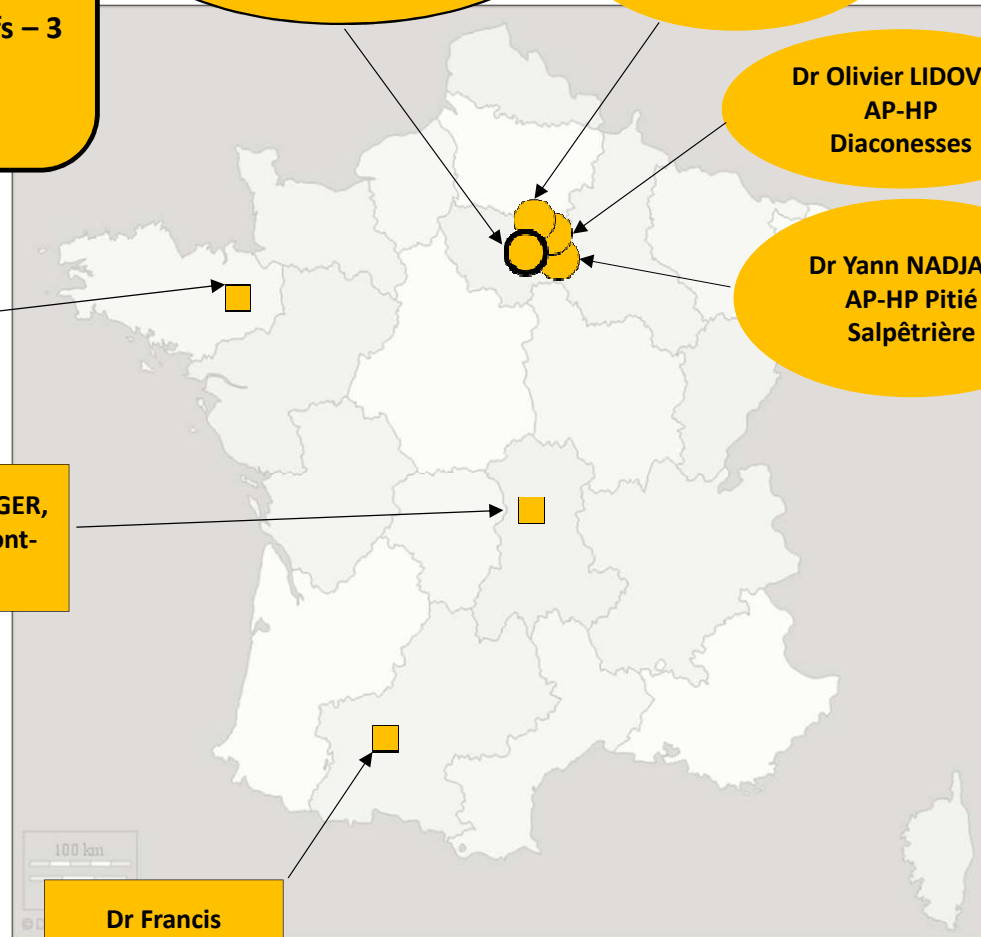
**Dr Bérengère  
CADOR, CHU de  
Rennes**

**Pr Marc BERGER,  
CHU Clermont-  
Ferrand**

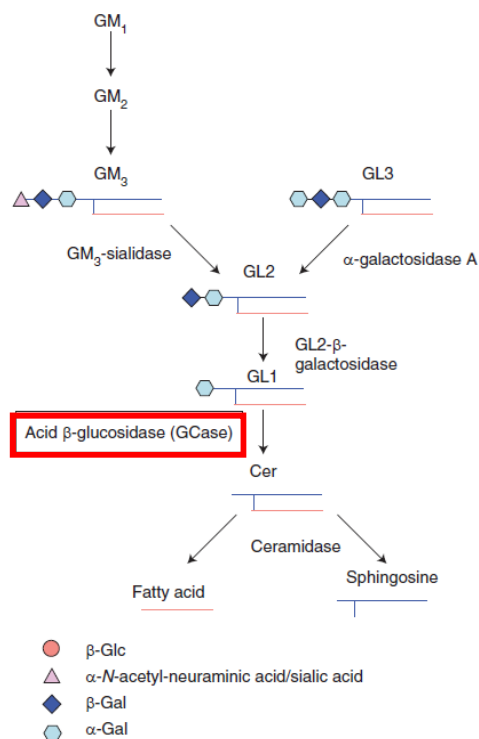
**Dr Francis  
Gaches, CHU de  
Toulouse**

**12 maladies de Gaucher**  
1 maladie de Niemann Pick

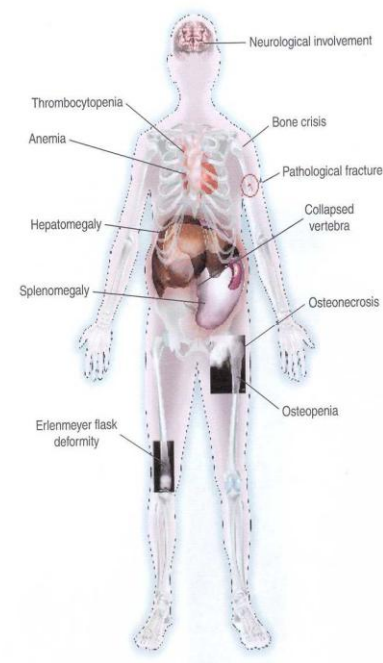
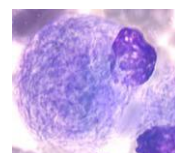
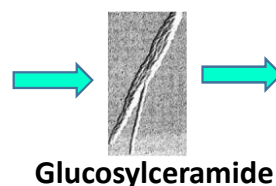
Site : [www.cetl.net](http://www.cetl.net)



# La maladie de Gaucher : Quelques rappels



Lee RE, PNAS 1968 ; Lab Invest 1971



**Type 1**  
(95%)

Moelle osseuse = usine de fabrication des cellules du sang → Diminution des **plaquettes**, **anémie**  
 Rate, foie → Augmentation de volume = **Splénomégalie, hépatomégalie**  
 Os → Maladie **osseuse** (douleurs, infarctus osseux ...), impact sur la croissance chez l'enfant

**Type 3**

Système nerveux → **signes neurologiques**

## Maladie de Gaucher : un diagnostic fréquent à l'âge adulte

Registre National de la maladie de gaucher  
505 patients

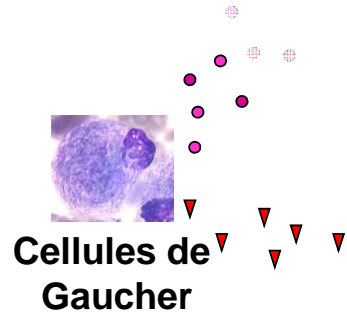
Femmes	258
Hommes	238
Age médian [années], (min-max)	48.4 (2 à 98)
Age médian des premiers symptômes	12 (0 à 77)
<b>Age médian du diagnostic type 1</b>	<b>25.1</b>

## M. Gaucher : Confirmation du diagnostic

- Dosage de la **glucocérébrosidase** : **affirme le diagnostic.**
- **Génotypage** : permet d'identifier l'anomalie (mutation) sur le gène de la glucocérébrosidase. Valeur pronostique relative.
- **Myélogramme** : souvent réalisé devant une thrombopénie, met en évidence des cellules de gaucher mais à confirmer par le dosage de la glucocérébrosidase

# Explorations M Gaucher

## Les biomarqueurs de la M. Gaucher :

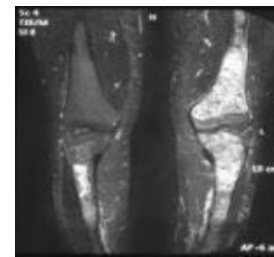


- Chitotriosidase.
- CCL18
- Glucosylsphingosine

Ces biomarqueurs permettent de suivre l'efficacité thérapeutique

## Imagerie

- IRM
- Radiographies
- Ostéodensitométrie



Infiltration médullaire  
Fémurs en flacon d'erenmeyer  
OATF  
Infarctus osseux

**Type 3**  
**Anomalies dans le regard horizontal**  
(ophtalmoplégie horizontale supranucléaire)



Courtoisie Dr N. Belmatoug, Clichy, et Dr T. Billette de Villemeur, Hop Trousseau, France

*Alger, le 26 mai 2016*



## Traitement spécifique

### 1<sup>ère</sup> ligne : Enzymothérapie recombinate substitutive



### Traitements par réduction de substrat

Miglustat

Eliglustat



**En perfusion**  
**60 U / kg / 2 semaines**  
**Cout : Environ 300kE/an**



# Plaquette d'information - Intégration dans l'organisation régionale

## Maladie de Gaucher

Aide à la prise en charge

### Réseau Auvergne – Rhône-Alpes (AURA)



#### La maladie de Gaucher

- La plus fréquente des maladies lysosomales
- Maladie génétique à transmission autosomique récessive
- Résulte d'un déficit en glucocérébrosidase ou  $\beta$  glucosidase acide (enzyme lysosomale)
- Diagnostic : à tout âge (enfant, adulte)
- Signes d'appel : principalement hémato-viscéraux (splénomégalie, thrombopénie), retard de croissance possible chez l'enfant
- Critères de sévérité : surtout osseux (atteintes potentiellement irréversibles : infarctus osseux, ostéonécrose, fracture pathologique, crise osseuse)

#### Le suivi

- Examens cliniques de suivi décrits dans le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins)  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds\\_ald\\_17\\_gaucher\\_juin\\_07\\_cg\\_revu\\_ec.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pnds_ald_17_gaucher_juin_07_cg_revu_ec.pdf)
- Programme d'éducation thérapeutique spécifique à la maladie de Gaucher pour l'accompagnement des patients au quotidien



#### Le diagnostic

- Si un myélogramme est réalisé, les cellules de Gaucher peuvent être identifiées
- Diagnostic de certitude : dosage de la glucocérébrosidase sur prélèvement sanguin (2 tubes EDTA) ou sang séché (buvard)
- Génotypage

*Coordonnées des laboratoires au verso*



#### La prise en charge

- Des traitements existent
- Un **réseau régional** est à votre disposition pour vous accompagner dans le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher



#### Les marqueurs biologiques spécifiques

- Chitotriosidase :  
3-5 ml de sang sur tube sec  
Laboratoire de Lyon et de Grenoble
- CCL18 :  
2 tubes EDTA 4,5ml (bouchon violet)  
Laboratoire de Clermont-Ferrand (adresse web ci-contre)  
Joindre la fiche de renseignements cliniques (sur le site du CETG ci-contre)

## Les contacts

### Médecins référents

- 1 Dr Nathalie Guffon  
Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant  
CERLYMM  
Centre de Référence LYonnais des Maladies Métaboliques  
Tel : 04.72.12.95.37
- 2 Pr Marc Berger  
président du CETG  
CHU Estaing, Clermont-Ferrand  
Tel : 04.73.75.03.68

Pédiatrie :  
Dr F. Isfan  
Dr M. Szymanowki

### Laboratoires référents

- 3 Dosage glucosylcérosidase & chitotriosidase ; génotypage  
Dr Roseline Froissart  
Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est  
Laboratoire maladies héréditaires du métabolisme  
59 Boulevard Pinel - 69677 Bron Cedex  
Tel : 04.72.12.96.32 - Fax : 04.72.12.97.20  
[roseline.froissart@chu-lyon.fr](mailto:roseline.froissart@chu-lyon.fr)
- 4 Dosage de la glucosylcérosidase et du CCL18  
Pr Marc Berger  
Service d'Hématologie Biologique  
UF Biologique et Caractérisation Cellulaires  
CHU Estaing  
1 place L. Aubrac - 63003 Clermont-Ferrand  
Tel : 04.73.75.03.68 - Fax : 04.73.75.02.15  
[mberger@chu-clermontferrand.fr](mailto:mberger@chu-clermontferrand.fr)  
[www.chu-clermontferrand.fr](http://www.chu-clermontferrand.fr)-lien laboratoire-catalogue
- 5 Dosage glucosylcérosidase & chitotriosidase  
Dr Sabrina Vergnaud  
CHU Grenoble, site Nord  
Biochimie des enzymes et des protéines, CGD  
Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie  
Bd de la Chantourne - 38700 La Tronche  
Tel : 04.76.76.54.83 - Fax : 04.76.76.56.08  
[Svergnaud@chu-grenoble.fr](mailto:Svergnaud@chu-grenoble.fr)
- 6 **Éducation Thérapeutique**  
Coordonnateur du programme sur Rhône Alpes Auvergne :  
Dr Hélène Desmurs-Clavel  
Hôpital E. Herriot, Lyon  
[etpgaucherrhonealpes@gmail.com](mailto:etpgaucherrhonealpes@gmail.com)

+ Autres maladies métaboliques :  
Biochimie Médicale, Pr V. Sapin, CHU  
G. Montpied

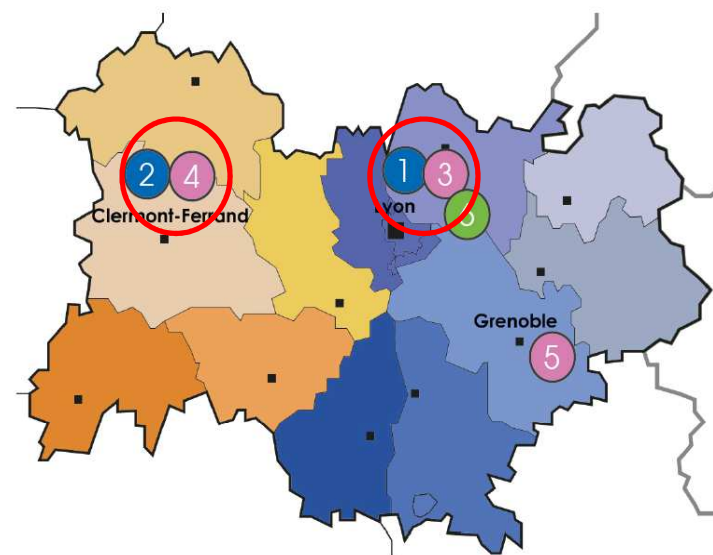
Réseau

Auvergne- Rhônes-Alpes (AURA)

## Maladie de Gaucher

Aide à la prise en charge

### Réseau Auvergne - Rhônes-Alpes



### Autres contacts utiles

CETG : Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher  
Président : Pr Marc Berger

<http://www.cetl.net/maladies-lysosomales/cetg-maladie-de-gaucher/>

Association VML « Vaincre les maladies lysosomales »

<http://www.vml-asso.org/>

Orphanet : portail des maladies rares et des médicaments orphelins

<http://www.orpha.net>



# Centre de Compétence Maladies Lysosomales

CHU de Clermont-Ferrand

Coordonnateur : Pr Marc BERGER

Référent Pédiatrie : Dr Florentina ISFAN

centre de compétences  
maladies rares



## Missions, actions régionales :



- **Aide au diagnostic** des maladies lysosomales (M. de gaucher...Hématologie Biologique)

- **Prise en charge** des patients

- Hopital de jour Hématologie Clinique (et personnes ressources)
- Hopital de jour Pédiatrie (et personnes ressources)

Autres praticiens impliqués : Dr A. Lhoste, Pr S. Descamps, Dr Malochet



- **Transition enfant-Adulte**



- **Protocoles de recherche (Personnalisation du traitement)**



# Centre de Compétence Maladies Lysosomales

CHU de Clermont-Ferrand

Coordonnateur : Pr Marc BERGER

Référent Pédiatrie : Dr Florentina ISFAN



## Missions, actions nationales :



- **Participation au Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher** (CETG, Hop Beaujon, Clichy ; Président : Pr M. Berger)
  - Comité multidisciplinaire d'experts + association VML (Vaincre les Maladies Lysosomales) – **Avis sur dossiers**
  - Rédaction du PND**S (Protocole National de Diagnostic et de Soins)
  - Journée nationale pour les professionnels + une journée nationale pour les patients** tous les deux ans (prochaines dates : 7 et 8 Février 2019)
  - Protocoles de recherche** sur la maladie de Gaucher
- **Dosage du CCL18 (Biomarqueur de la MG) pour tout le territoire**  
**Aide au suivi** des patients
- **Coordination de la collection Biologique nationale de la maladie de Gaucher** (Lyon, Paris, Toulouse, Clermont-Fd) → Recherche (national & international)



# Questions



