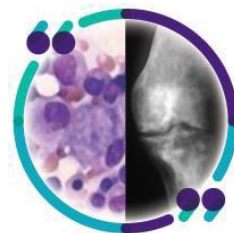


Le Registre Français de la Maladie de Gaucher : caractéristiques cliniques, complications, et évolution thérapeutique de 688 patients sur trois décennies

Yann Nguyen¹, Jérôme Stirnemann, Thierry Billette de Villemeur, Karima Yousfi, Samira Zebiche, Dalil Hamroun, Anaïs Brassier, Laure Swiader, Florence Dalbies, Bérengère Cador, Anne-Sophie Guemann, Francis Gaches, Vanessa Leguy-Seguin, Agathe Masseur, Yves-Marie Pers, Samia Pichard, Marie Szymanowski, Leonardo Astudillo, Yann Nadjar, Christine Serratrice, Marc G. Berger, Fabrice Camou, Nadia Belmatoug¹

¹Centre de Référence des Maladies Lysosomales, Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon, Clichy, France

CETL – Reims – 12 juin 2023

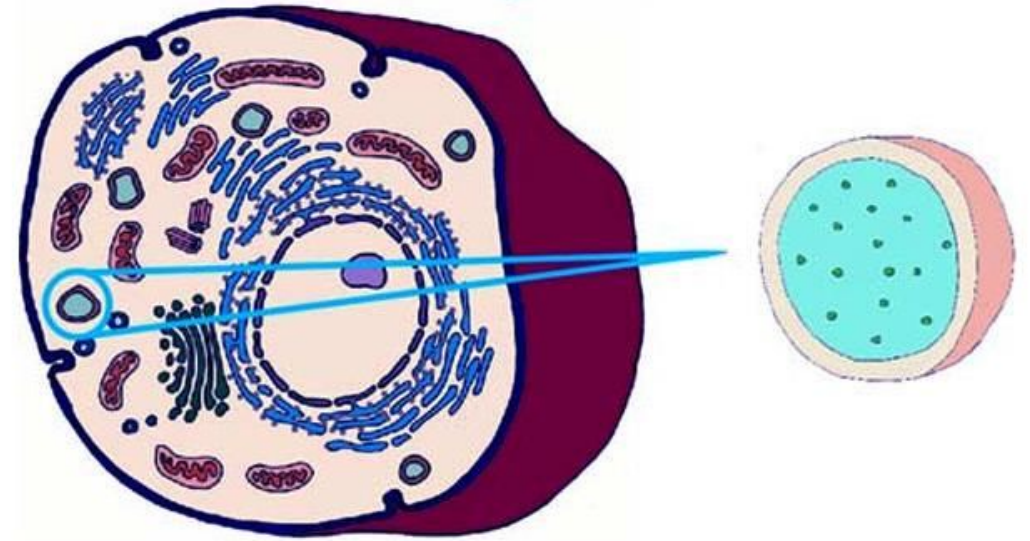


Conflits d'intérêt

- Participation à des congrès : Sanofi, Takeda, Astra-Zeneca

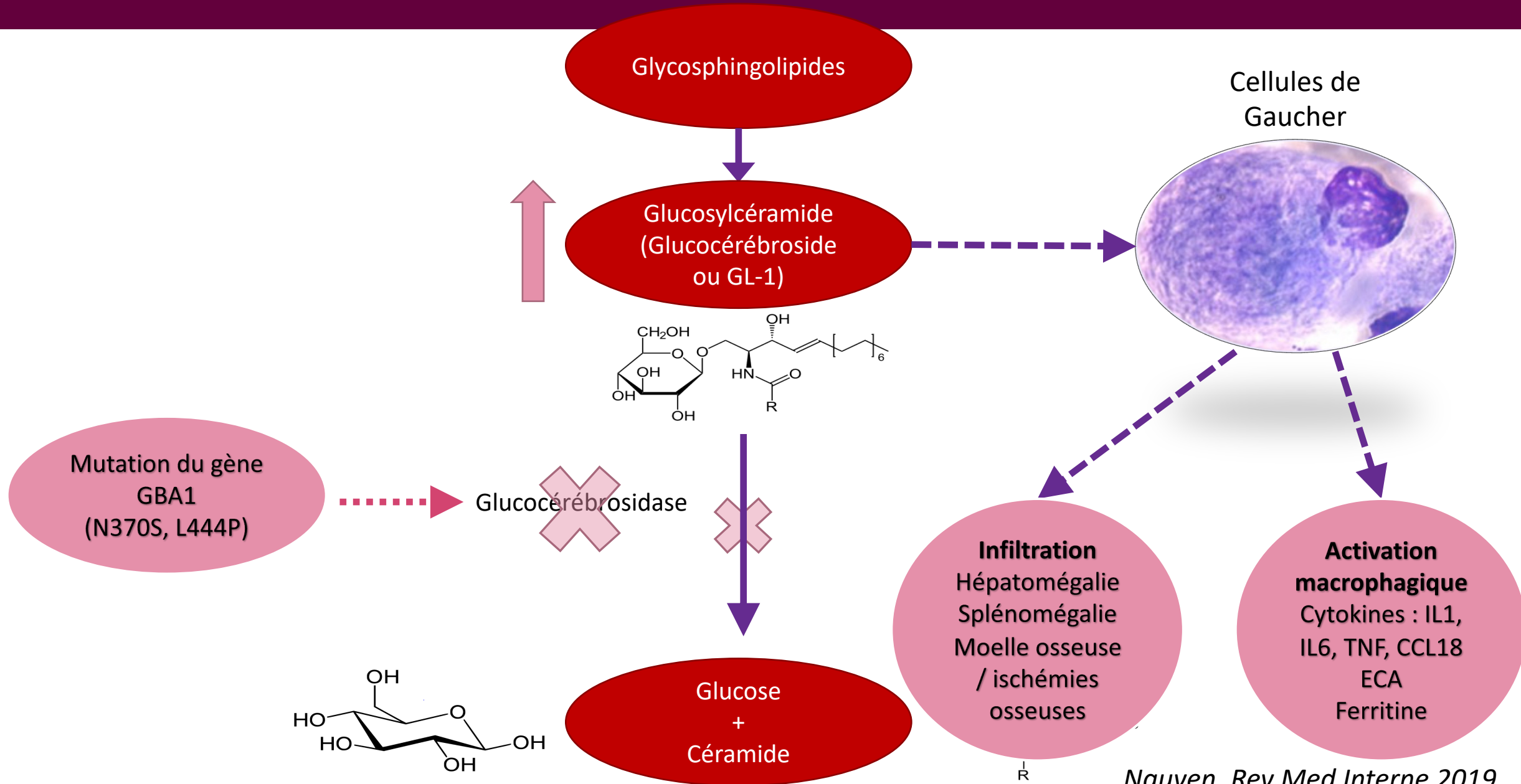
La Maladie de Gaucher : Epidémiologie

- Prévalence : **1 pour 136 000 en France**
 - 1 pour 1 000 en population juive ashkénaze
- Âge moyen au diagnostic : **22 ans**
 - Dont 7 à 15 ans d'errance diagnostic

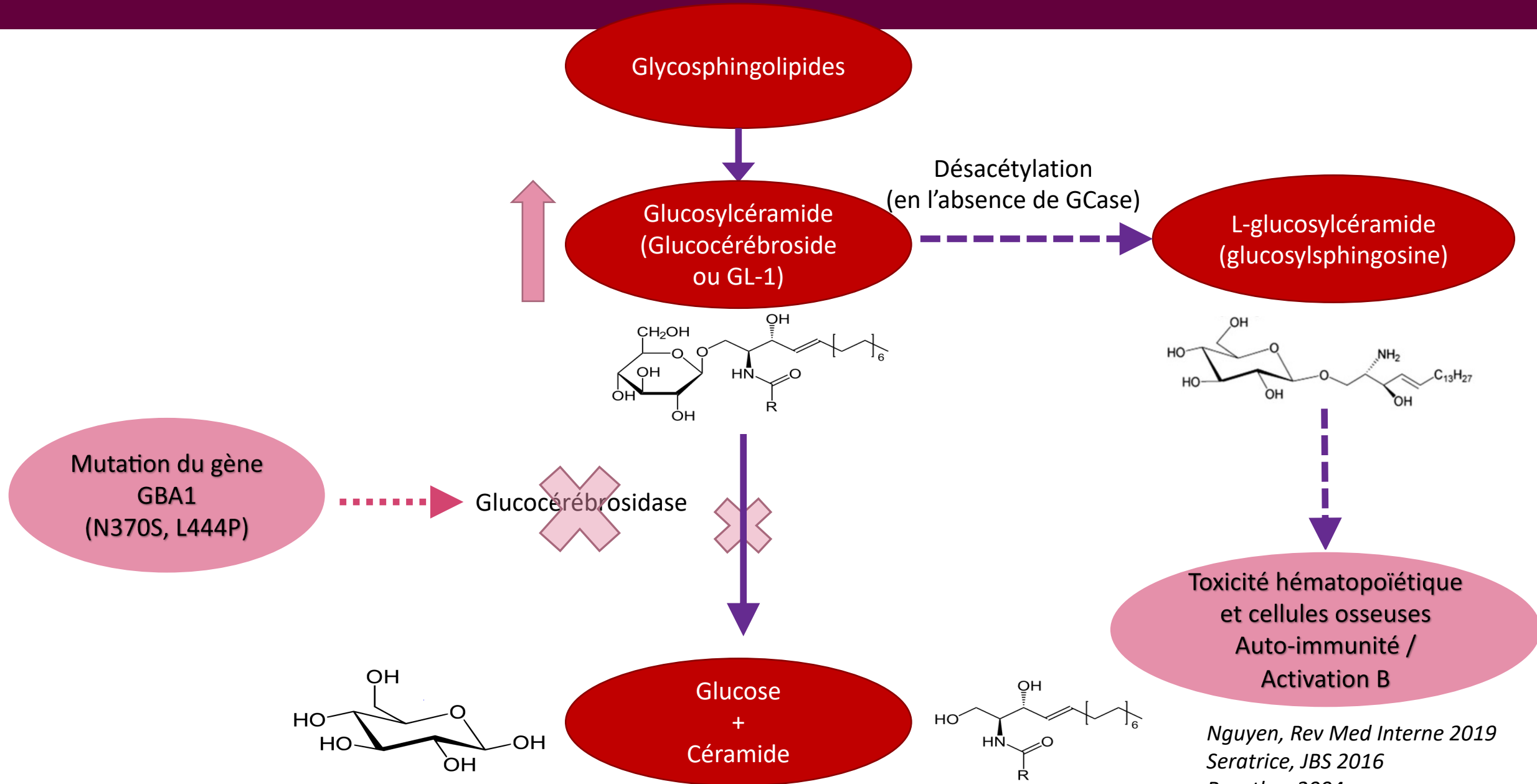


*Stirnemann, IJMS, 2017
Nalysnyk, Hematol 2017*

Physiopathologie



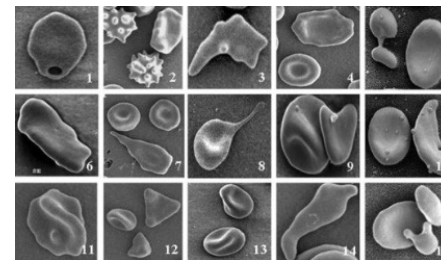
Physiopathologie



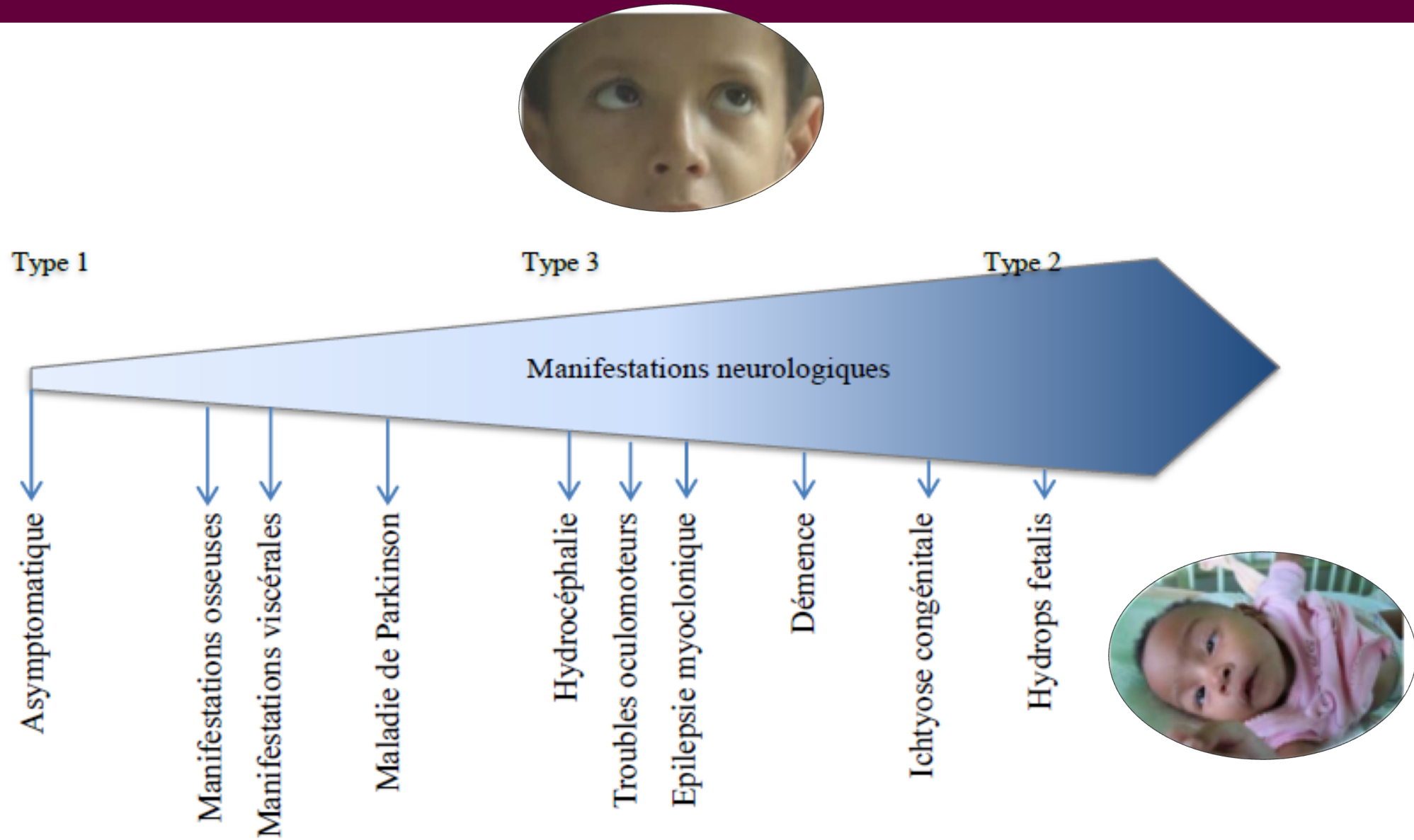
*Nguyen, Rev Med Interne 2019
Seratrice, JBS 2016
Brautbar 2004*

Physiopathologie

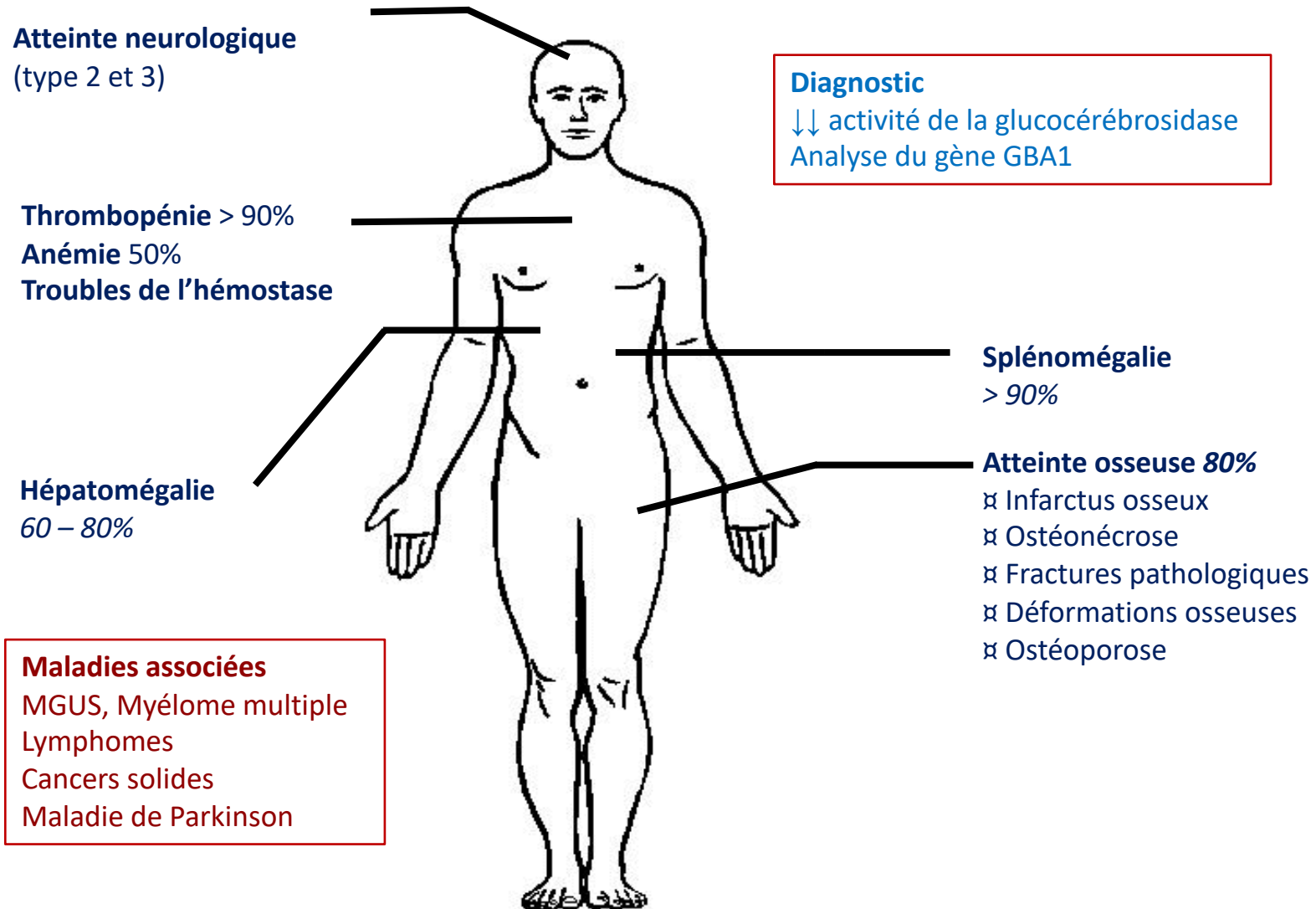
- **Altération de la formation osseuse** (ostéoblastes) et stimulation des ostéoclastes (ostéoclastogénèse)
- **Altération du microenvironnement médullaire** : cytopénie, dysérythropoïèse
- **Altération de la déformabilité, agrégabilité, viscosité des globules rouges**, possible rôle dans les ostéonécroses (Franco)



Formes cliniques



Formes cliniques



Evolution des traitements

Enzymothérapie
substitutive

Imiglucérase

1991

1464

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

May 23, 1991

REPLACEMENT THERAPY FOR INHERITED ENZYME DEFICIENCY — MACROPHAGE-TARGETED GLUCOCEREBROSIDASE FOR GAUCHER'S DISEASE

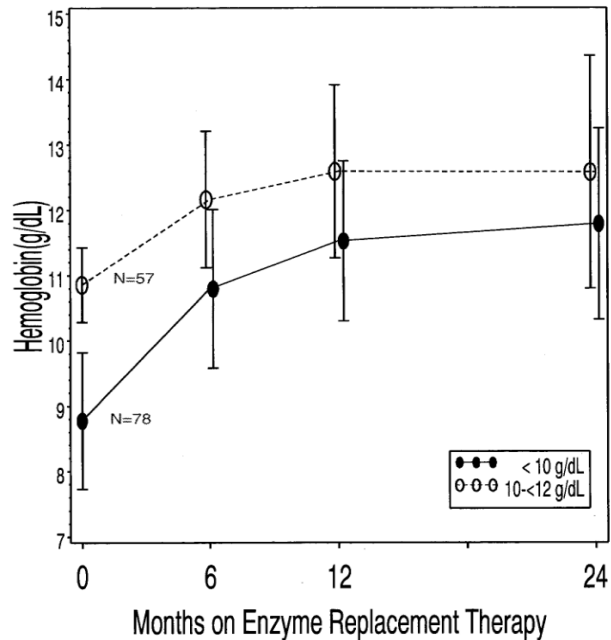
NORMAN W. BARTON, M.D., PH.D., ROSCOE O. BRADY, M.D., JAMES M. DAMBROSIA, PH.D.,
ADRIAN M. DI BISCEGLIE, M.D., SAMUEL H. DOPPELT, M.D., SUVIMOL C. HILL, M.D.,
HENRY J. MANKIN, M.D., GARY J. MURRAY, PH.D., ROBERT I. PARKER, M.D., CHARLES E. ARGOFF, M.D.,
RAJI P. GREWAL, M.D., KIAN-TI YU, M.D., AND COLLABORATORS*

Evolution des traitements

Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in 1028 Patients with Type 1 Gaucher Disease after 2 to 5 Years of Treatment: A Report from the Gaucher Registry

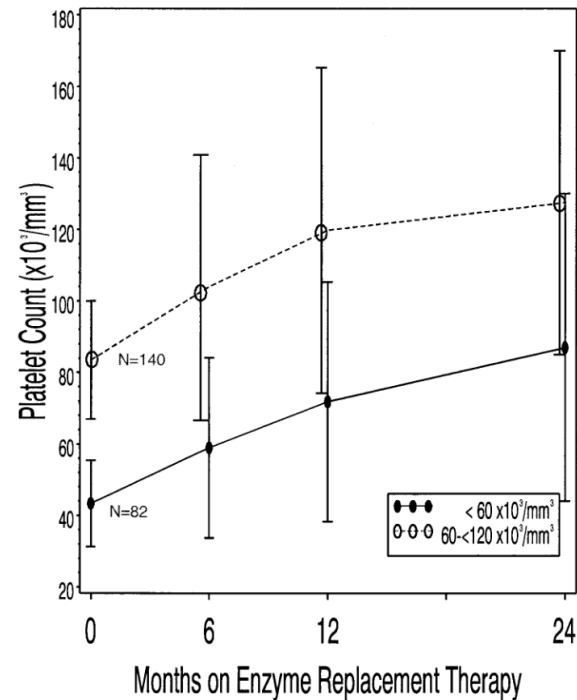
Hb

With Spleen



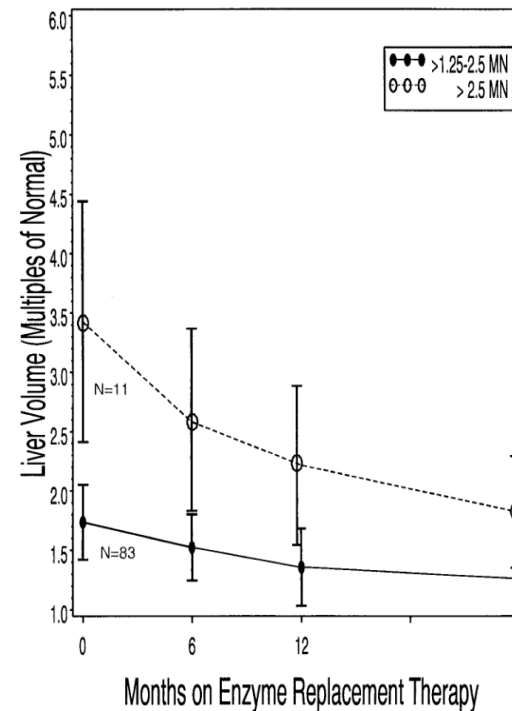
Plaquettes

With Spleen

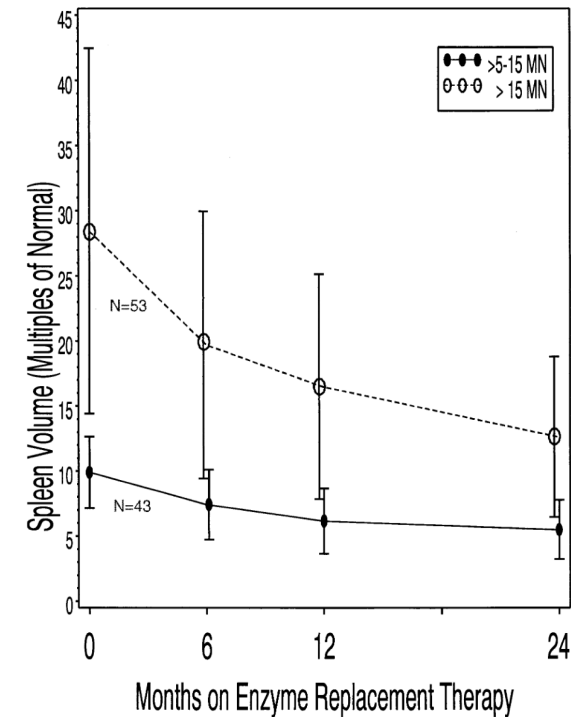


Foie

With Spleen



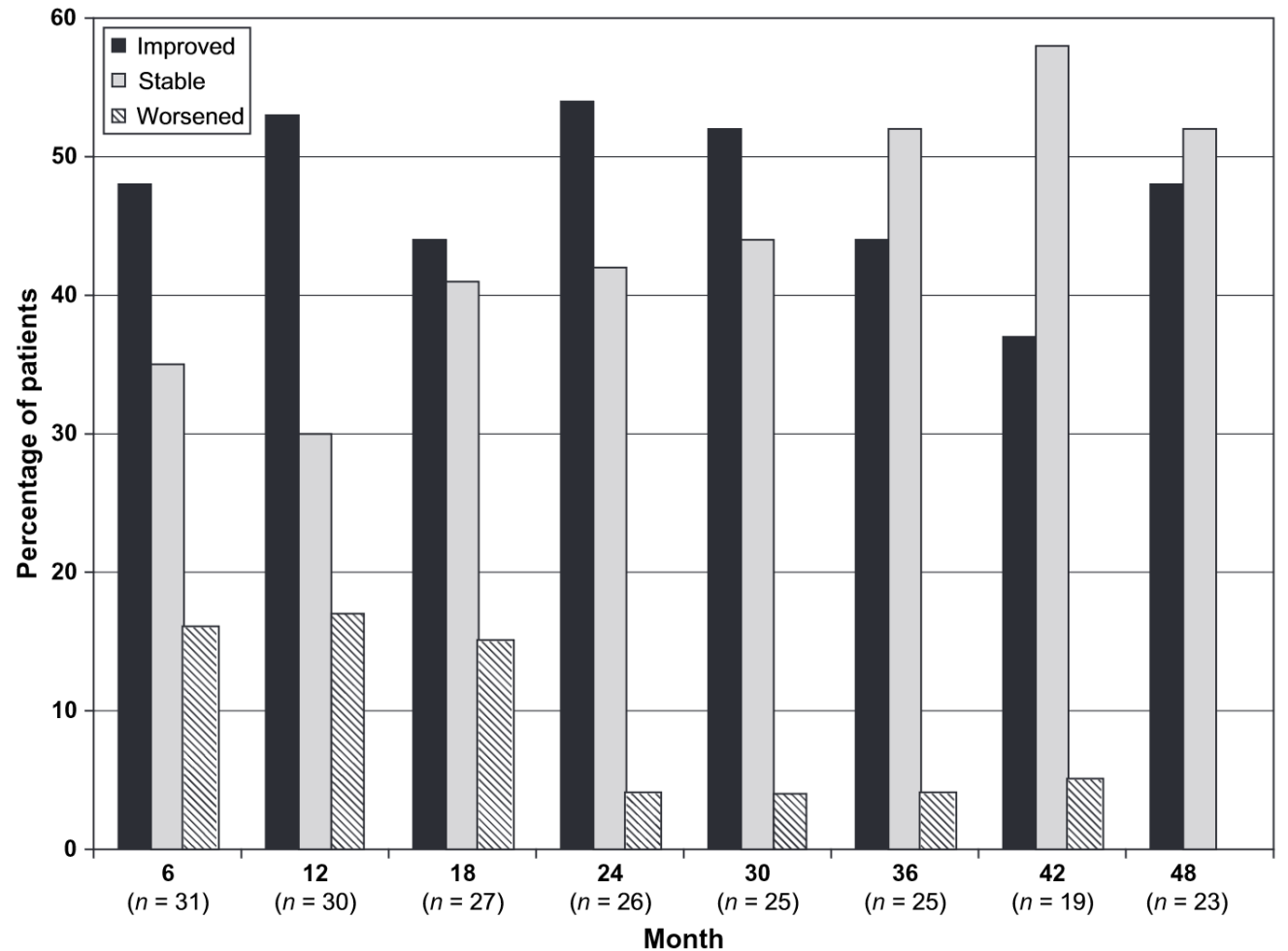
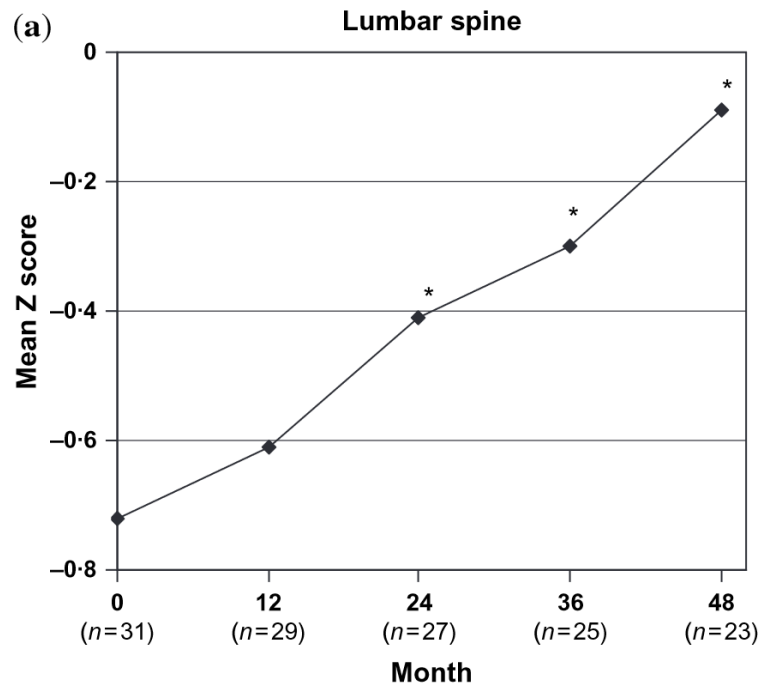
Rate



Evolution des traitements

Original Article

Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study



Note: Statistically significant improvement vs baseline at all time points ($p < 0.001$)

Evolution des traitements

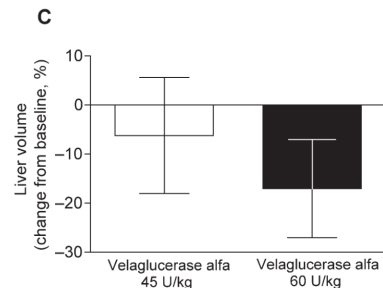
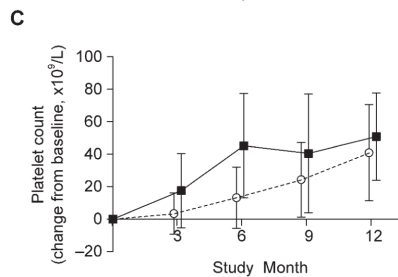
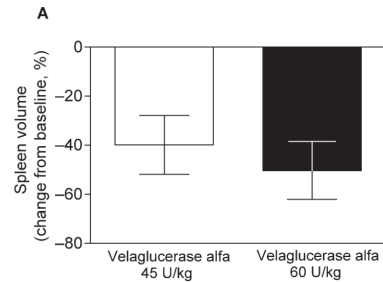
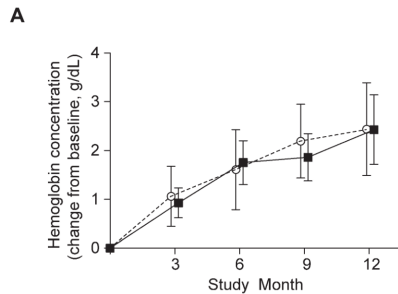
Enzymothérapie substitutive

Imiglucérase

1991

Vélaglucérase

2013



Enzyme replacement therapy with velaglucérase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study

Gonzalez, Am J Hematol 2013

Evolution des traitements

Enzymothérapie
substitutive

Imiglucérase

1991

2001

Vélaglucérase

2013

Réducteurs de
substrat

Miglustat

Eliglustat

TF

Original Investigation

Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With
Gaucher Disease Type 1
The ENGAGE Randomized Clinical Trial

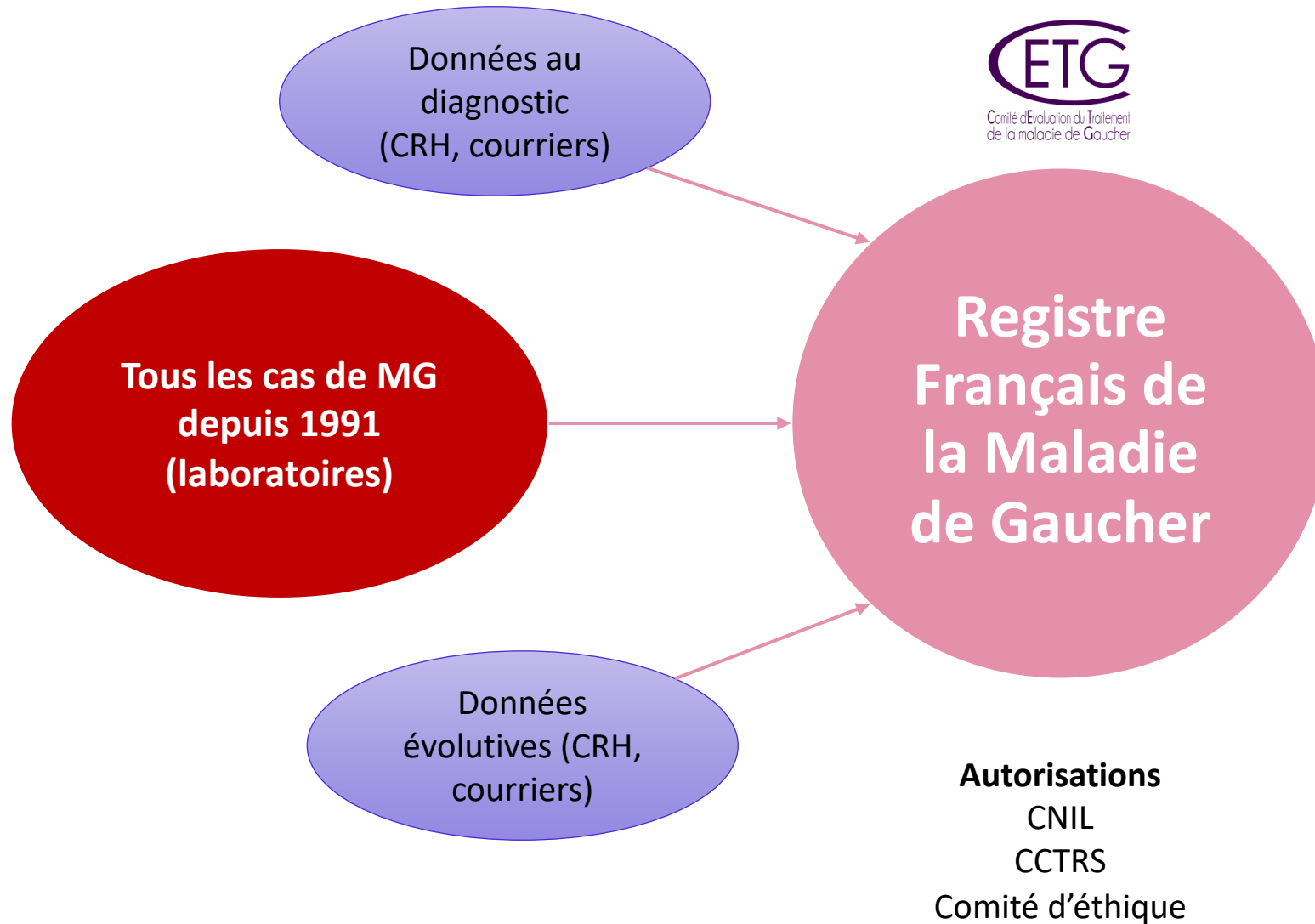
Pramod K. Mistry, MD, PhD, FRCP; Elena Lukina, MD; Hadhami Ben Turkia, MD; Dominick Amato, MD;
Hagit Baris, MD; Majed Dasouki, MD; Marwan Ghosn, MD; Atul Mehta, MD; Seymour Packman, MD;
Gregory Pastores, MD; Milan Petakov, MD; Sarit Assouline, MD; Manisha Balwani, MD, MS; Sumita Danda, DM;
Evgueniy Hadjiev, MD; Andres Ortega, MD; Suma Shankar, MD, PhD; Maria Helena Solano, MD;
Leorah Ross, MD, PhD; Jennifer Angell, SCM; M. Judith Peterschmitt, MD

Décrire

- L'épidémiologie de la Maladie de Gaucher en France
- Les caractéristiques cliniques et complications de ces patients
- L'évolution de leur prise en charge

Méthodes

Le Registre Français de la Maladie de Gaucher



Dalil Hamroun
CHU Montpellier



Karima Yousfi
Samira Zebiche
Nadia Belmatoug

Le Registre Français de la Maladie de Gaucher

Stirnemann *et al.* *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, **7**:77
<http://www.ojrd.com/content/7/1/77>



RESEARCH

Open Access

The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients

Jérôme Stirnemann^{1,2,3,4,25*}, Marie Vigan^{1,2}, Dalil Hamroun⁵, Djazia Heraoui^{3,6}, Linda Rossi-Semerano⁷, Marc G Berger⁸, Christian Rose⁹, Fabrice Camou¹⁰, Christine de Roux-Serratrice¹¹, Bernard Grosbois¹², Pierre Kaminsky¹³, Alain Robert¹⁴, Catherine Caillaud^{3,15}, Roselyne Froissart¹⁶, Thierry Levade¹⁷, Agathe Masseur¹⁸, Cyril Mignot^{3,19,20}, Frédéric Sedel^{3,21}, Dries Dobbelaere²², Marie T Vanier²³, Vassili Valayanopoulos²⁴, Olivier Fain⁴, Bruno Fantin^{2,6}, Thierry Billette de Villemeur^{3,20}, France Mentré^{1,2} and Nadia Belmatoug^{3,6}



Jérôme Stirnemann
Hôpitaux
Universitaires de
Genève









International Journal of
Molecular Sciences



Article

Immunoglobulin Abnormalities in Gaucher Disease: an Analysis of 278 Patients Included in the French Gaucher Disease Registry

Yann Nguyen ^{1,2,*} , Jérôme Stirnemann ³ , Florent Lautredoux ⁴, Bérengère Cador ⁴,
Monia Bengherbia ¹, Karima Yousfi ¹, Dalil Hamroun ⁵ , Leonardo Astudillo ⁶,
Thierry Billette de Villemeur ⁷, Anaïs Brassier ⁸, Fabrice Camou ⁹, Florence Dalbies ¹⁰,
Dries Dobbelaere ¹¹, Francis Gaches ¹², Vanessa Leguy-Seguin ¹³, Agathe Masseur ¹⁴,
Yves-Marie Pers ¹⁵ , Samia Pichard ¹⁶, Christine Serratrice ¹⁷ , Marc G. Berger ^{18,19},
Bruno Fantin ¹ , Nadia Belmatoug ¹ and on behalf of the French Evaluation of Gaucher Disease
Treatment Committee [†]

Description de 3 populations :

1. Cohorte entière (incluant les perdus de vue) : **caractéristiques au diagnostic**
2. ≥ 1 prescription d'enzymothérapie substitutive ou de réducteur de substrat : **évolution des traitements**
3. Cohorte suivie par les membres du CETG (données exhaustives) : **données sur les complications**

Résultats

Caractéristiques (cohorte entière)

Baseline characteristic	All cohort N = 688	
	N	Value
Gender	655*	
Female		334 (51%)
Male		321 (49%)
Alive in 2023	656	457 (70%)
Age of death	143	51 (1 – 71)
Age in 2023 (if alive)	457	50 (35 – 63)
Age at first symptoms	355	12 (4 – 32)
Age at GD diagnosis	688	19 (3 – 36)
<15 yo at diagnosis	688	312 (45%)
Symptom-to-diagnosis interval, years	355	1 (0 – 3)
Affected family	297	189 (64%)

Caractéristiques (cohorte entière)

Baseline characteristic	All cohort N = 688	
	N	Value
Year of GD diagnosis	688	
<1990		277 (40%)
1990-2000		161 (23%)
2000-2010		144 (21%)
2010-2020		95 (14%)
2020-2022		11 (1,6%)

Caractéristiques (cohorte entière)

Baseline characteristic	All cohort N = 688	
	N	Value
GD phenotype	648	
Type 1		527 (81%)
Type 2		73 (11%)
Type 3		48 (7,4%)
Genotype	300	
p.Asn409Ser/ p.Asn409Ser		63 (21%)
p.Asn409Ser/ p.Leu483Pro		71 (24%)
p.Asn409Ser/other		124 (41%)
p.Leu483Pro/ p.Leu483Pro		25 (8,3%)
p.Leu483Pro/other		17 (5,7%)

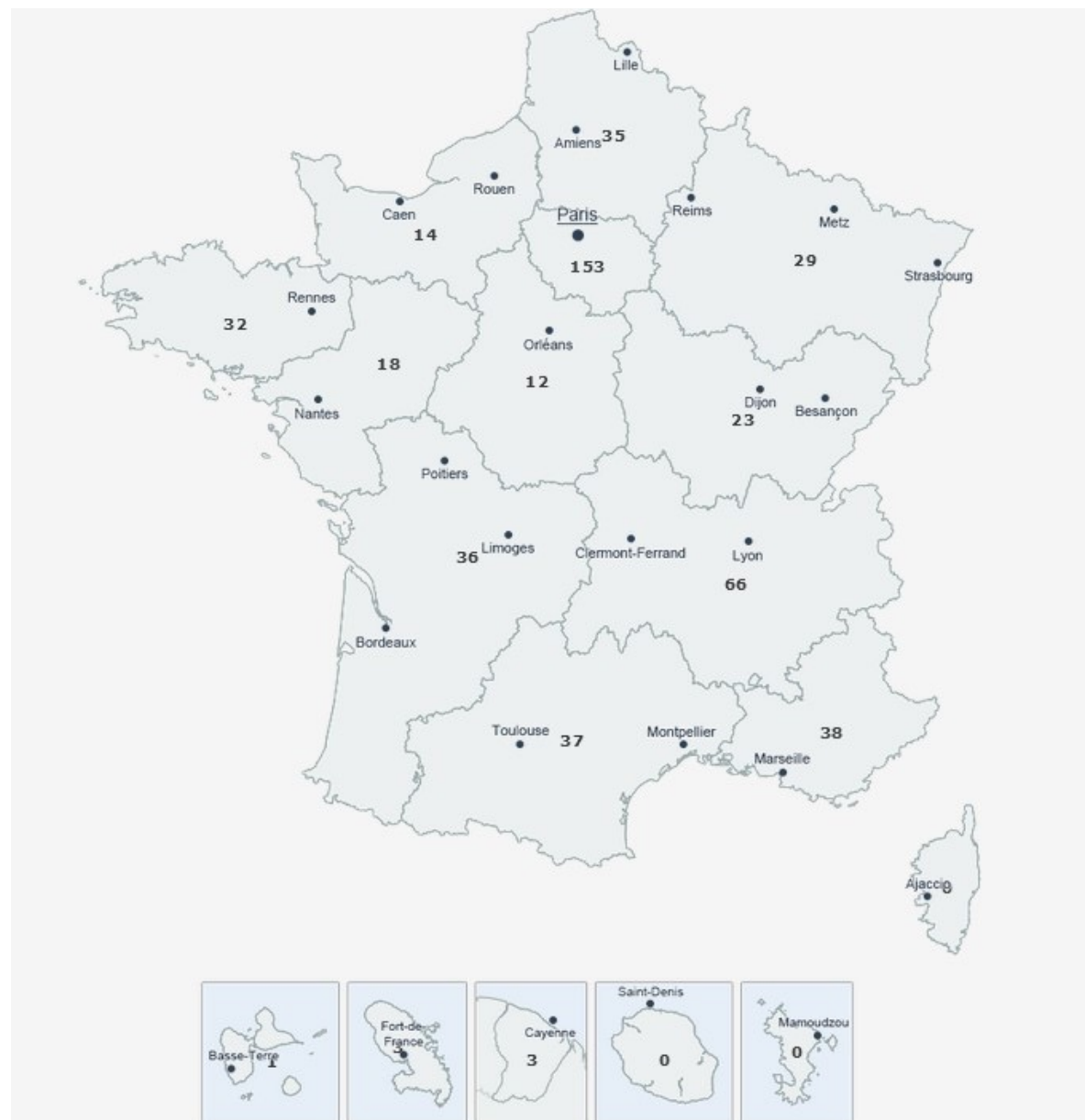
Caractéristiques (cohorte entière)

Baseline characteristic	All cohort N = 688	
	N	Value
Test diagnosing GD	394	
Enzyme assay		111 (28%)
GBA-gene sequencing		5 (1,3%)
Bone-marrow aspiration		185 (47%)
Bone-marrow biopsy		26 (6,6%)
Bone biopsy		6 (1,5%)
Hepatic biopsy		12 (3,0%)
Spleen histology		40 (10%)
Other		9 (2,3%)

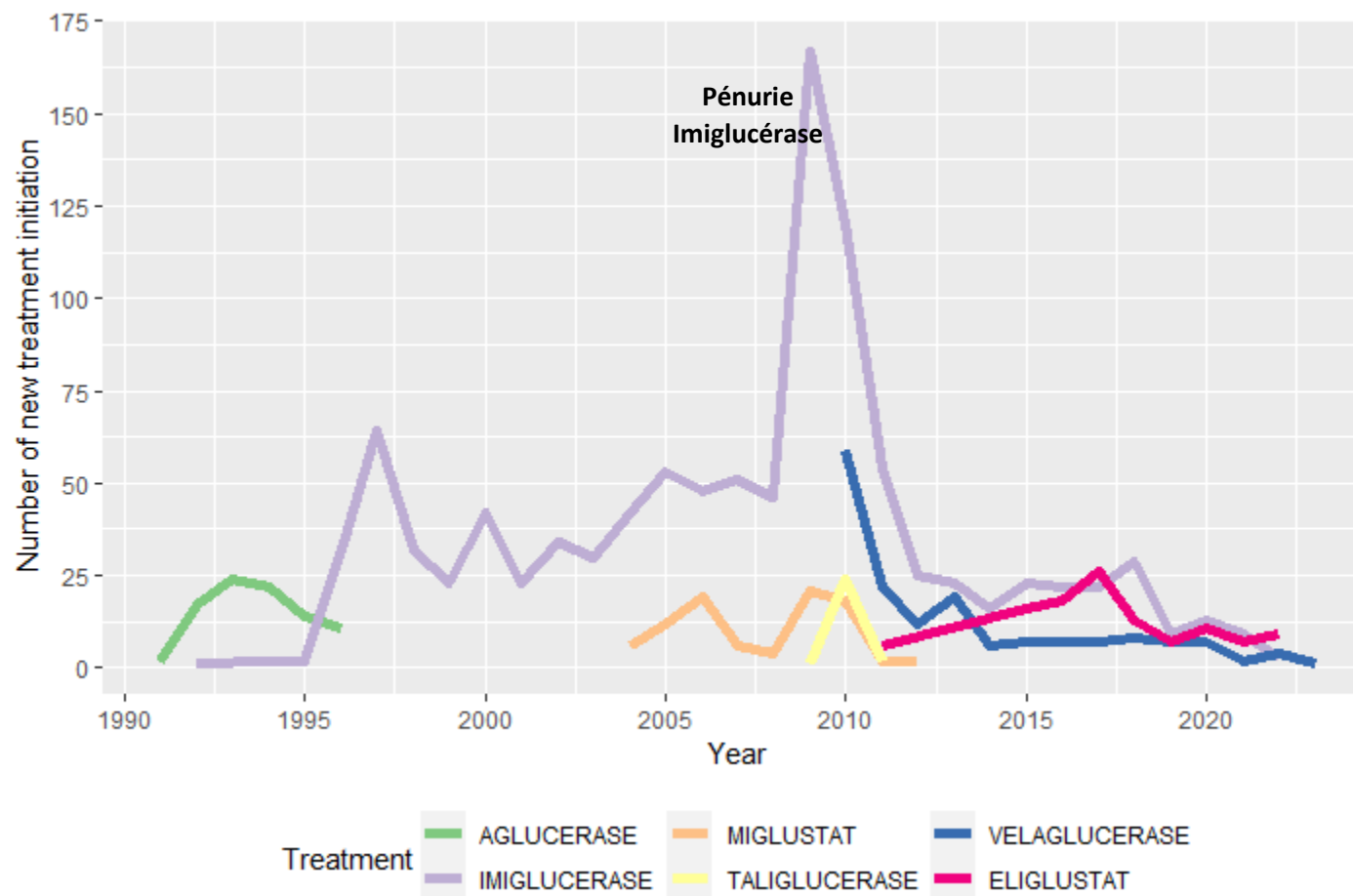
Caractéristiques (cohorte entière)

Baseline characteristic	All cohort N = 688	
	N	Value
Clinical manifestations at diagnosis		
Splenomegaly	323	303 (94%)
Hepatomegaly	293	220 (75%)
Abdominal pain	653	37 (5,7%)
Chronic bone pain	656	104 (16%)
Acute bone crisis	647	30 (4,6%)
Chronic bleeding	656	89 (14%)
Fatigue	658	121 (18%)

Caractéristiques (cohorte entière)

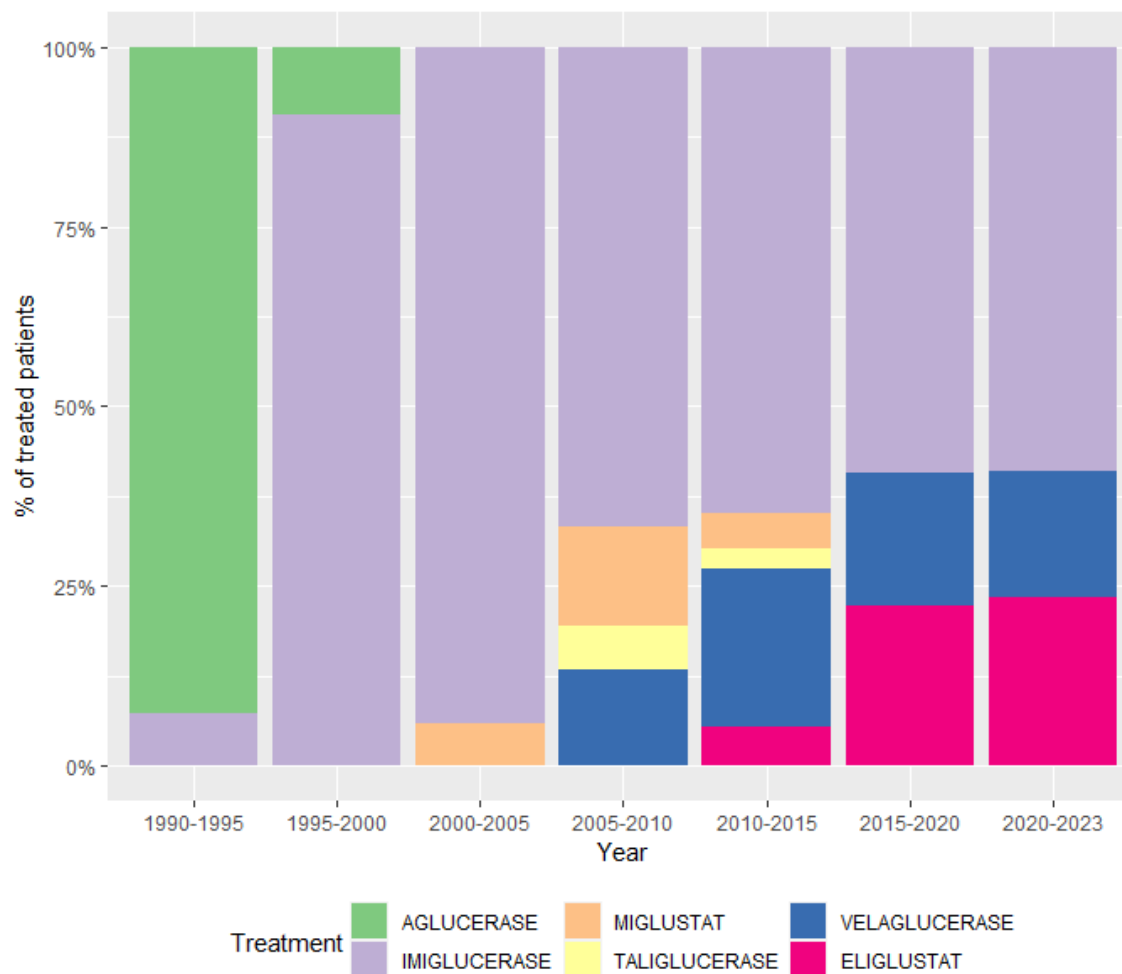


Evolution des traitements (cohorte traitée)



Diversification des nouvelles prescriptions de traitement

Evolution des traitements (cohorte traitée)

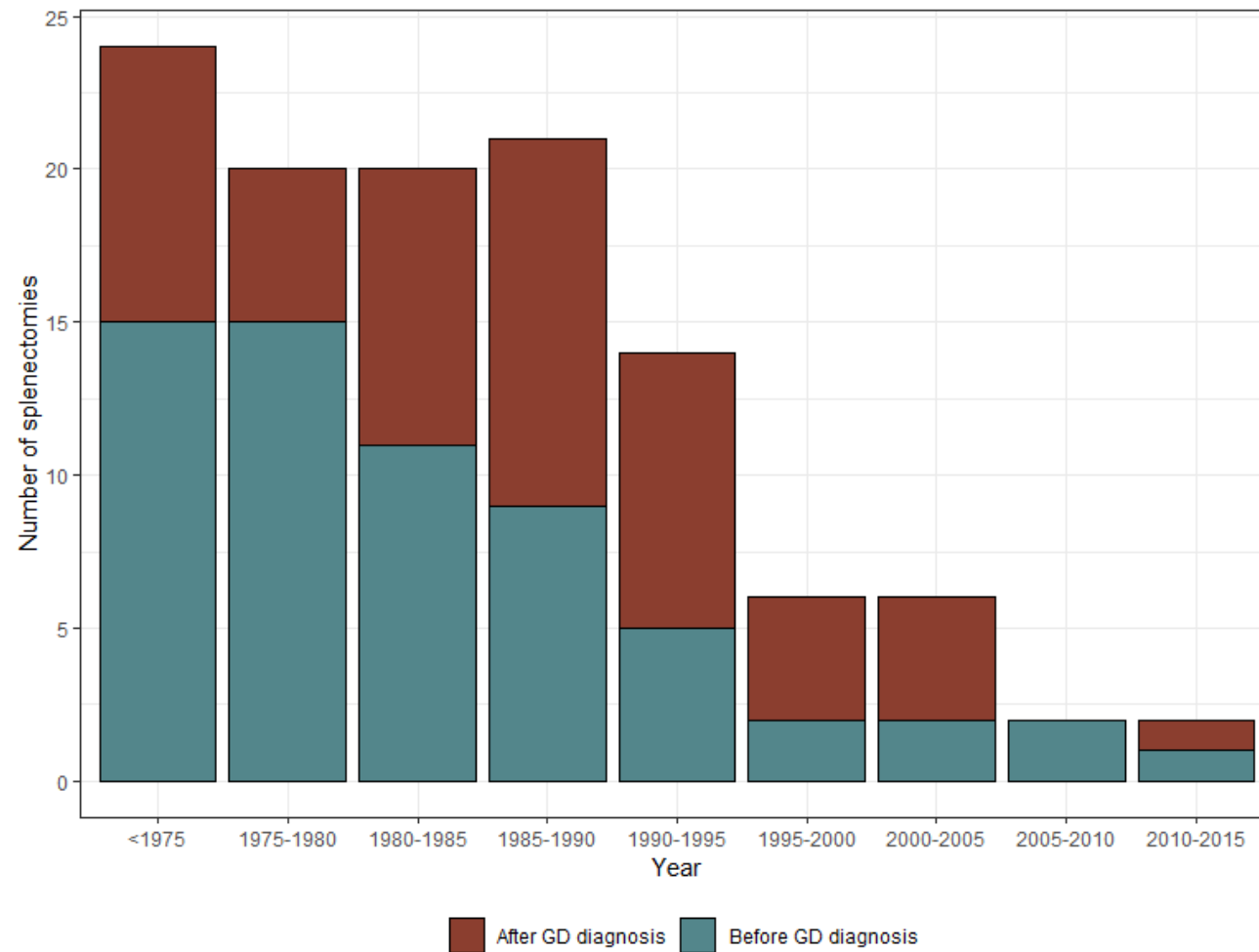


Augmentation de la part de réducteurs de substrat

Evolution des traitements (cohorte traitée)

Characteristic	N	Current Gaucher Disease treatment		
		Eliglustat N = 77	Imiglucerase N = 177	Velaglucerase N = 57
GD phenotype	309			
Type 1		77 (100%)	153 (87%)	54 (96%)
Type 3		0 (0%)	23 (13%)	2 (3,6%)
Treatment modality	240			
Intravenous treatment				
At hospital		NA	66 (57%)	37 (70%)
Home intravenous hospital		NA	50 (39%)	16 (30%)
Oral treatment		77 (100%)	NA	NA
Unknown		0	61	4
Start of ongoing treatment	310			
1995-2000		-	13 (7,3%)	-
2000-2005		-	14 (7,9%)	-
2005-2010		-	24 (14%)	-
2010-2015		1 (1,3%)	52 (29%)	28 (50%)
2015-2020		53 (69%)	56 (32%)	17 (30%)
2020-2022		23 (30%)	18 (10%)	11 (20%)
Previous treatments				
Imiglucerase	311	61 (79%)	NA	39 (68%)
Velaglucerase	311	24 (31%)	8 (4,5%)	NA
Taliglucerase	311	9 (12%)	14 (7,9%)	0 (0%)
Miglustat	311	19 (25%)	21 (12%)	7 (12%)
Eliglustat	311	NA	10 (5,6%)	6 (11%)

Evolution des splénectomies (cohorte traitée)



115 splénectomies
16,7%
Age médian 24 ans
54% avant le diagnostic
53 après

Diminution de l'incidence des splénectomies

Complications (cohorte suivie par le CETG, N=212)

- **Durée de suivi** : 25 (14-37) ans
- **Cancers ou hémopathies** : 19 (9%)
 - 13 cancers solides
 - 2 myélomes multiples
 - 2 lymphomes
 - 2 SMP
- **Maladie de Parkinson** : 10 (5%), âge median 54 [46-62] ans.

Conclusion

- Mise à jour de l'épidémiologie de la MG en France
- Evolution des traitements : moins de splénectomies, réducteurs de substrat
- Suivi des complications
- Limites : exhaustivité des données

MERCI POUR VOTRE ATTENTION !

Merci aux membres du CETG, à ses collaborateurs.rices, et aux patients.

