

Etude SMS

L' étude SMS, une étude nationale de prévalence des étiologies de splénomégalies inexpliquées

Etude SMS

SplenoMegaly Study

■ Quel est le rationnel de l'étude?

- ▶ Même à l'heure de la biologie moléculaire , les patients avec une grosse rate peuvent représenter un **challenge diagnostique** devant la diversité des étiologies possibles.
- ▶ Une démarche diagnostique appropriée doit permettre de diminuer l'errance diagnostique, mais aussi les **interventions agressives inutiles** (ex: splénectomie)
- ▶ **La prévalence des étiologies rares de splénomégalies inexpliquées, isolées ou non, n'est pas connue.**

■ Question posée par cette étude

- Quelle est la prévalence des **étiologies de splénomégalie inexpliquée**, dont la maladie de Gaucher, après exclusion des diagnostics de 1^{ère} intention sur la base d'un examen clinique et d'un bilan biologique basique (type NFS, réticulocytes ; bilan hépatique, bilan d'hémolyse, bilan inflammatoire)? (hémopathie maligne, hypertension portale, anémie hémolytique)

Etude SMS

SplenoMegaly Study

■ Quel est le design de l'étude?

- Etude **observationnelle** prospective nationale multicentrique
- Services: **Hématologie générale et Médecine interne à orientation hématologique** (France métropolitaine et DOM)

■ Quels sont les objectifs de l'étude?

- **Principal:** Estimer la **prévalence des étiologies de splénomégalie inexplicée (dont la maladie de Gaucher)** au sein d'une population de patients ≥ 15 ans
- **Secondaires ou exploratoires:**
 - ▶ Décrire les examens et tests complémentaires ayant mené au diagnostic final
 - ▶ Recherche du profil des patients (âge, sexe, ...) en fonction des étiologies de splénomégalie identifiées
 - ▶ Faire émerger les caractéristiques de patients « à risque » d'avoir une maladie de Gaucher

Etude SMS

SplenoMegaly Study

■ Qui sont les patients éligibles?

- Patients âgés **de 15 ans ou plus** avec splénomégalie (confirmée à l'imagerie abdominale)
- **Exclusion des diagnostics évidents** sur la base d'un examen clinique et d'un bilan biologique basique (type NFS, bilan hépatique, bilan d'hémolyse, réticulocytes)? (hémopathie maligne, hypertension portale, anémie hémolytique)

■ Quel est le déroulement de l'étude?

- **2 visites par patient**, espacées de 12 mois maximum:
 - ▶ Visite d'inclusion + remplissage CRF ... puis recherche de maladie de Gaucher
 - ▶ Visite de fin d'étude : remplissage du CRF avec étiologie identifiée + examens ayant mené au diagnostic
- **Durée du recrutement : 3 ans** (2015-2018)

splénomégalie (longueur crânio-caudale \geq 13 cm à l'imagerie abdominale)

Study flow chart

Visite 1 :
inclusion

Bilan initial minimal:

- Examen clinique
- Interrogatoire patient
- Bilan biologique basique: NFS, réticulocytes, ASAT/ALAT, bilirubine, LDH, EPS, CRP, TCA/TQ

Si diagnostic évident de:

- Hypertension portale
- Ou anémie hémolytique
- Ou hémopathie maligne

→ Pas d'inclusion dans l'étude

Inclusion dans l'étude SMS

- Dosage glucocérébrosidase (maladie de Gaucher)
- + tout Autre examen selon investigateur pour arriver au diagnostic

Diagnostic final ou pas

Visite 2 : max 12
mois après
visite 1

Fin d'étude

Si absence de diagnostic après 12 mois : cocher les examens réalisés dans le CRF

Liste non limitative des examens

Suspicion de cause INFECTIEUSE

- Sérologies : virus hépatite B virus hépatite C VIH brucellose
- Syphilis EBV CMV Toxoplasmose Typhoïde paludisme schistosomiase leishmaniose Bartonelle Coxsackie
- Recherche de parasites frottis goutte épaisse
- Examens bactériologiques : hémocultures IDR Quantiféron
- Examen parasitologique : sang urine selles moelle osseuse

Suspicion de cause HEMATOLOGIQUE MALIGNNE

- Myélogramme biopsie osteo médullaire cytogénétique médullaire
- Recherche grand lymphocyte à grains θ Immuno phénotype des cellules lymphoïdes sang ou moelle
- Biologie moléculaire : clonalité T clonalité B mut JAK2 mut CalR
- mut MPL mut BCR abl chaînes légères libres circulantes

Suspicion de cause HEMATOLOGIQUE BENIGNE

- Haptoglobine hémoglobinémie hémoglobinurie test de Coombs
- vitamine B12 folates schizocytes Electrophorèse de l' hémoglobine
- résistance globulaire (Pink test, résistance osmotique, test EMA)
- recherche clone HNP électrophorèse membrane érythrocytaire G6PD
- Pyruvate Kinase, dosage autres enzymes érythrocytaires
- Myélogramme
- Biologie moléculaire : dysérythropoïèse congénitale : CDNA1 SEC32B1 KLF1
- Biologie moléculaire : beta globine

Liste non limitative des examens

Suspicion de cause HEPATOLOGIQUE

- Elastométrie hep endoscopie digestive haute doppler tronc supra hépatique Angio scanner hépatique IRM hépatique interrogatoire Gamma GT

Suspicion de cause GRANULOMATOSE /ACTIVATION MACROPHAGIQUE /SURCHARGE

- Enzyme de conversion ferritine triglycérides cholestérol lipidogramme
- Lecithin cholesterol acyl transferase Diagnostic biochimique Niemann Pick
- Biopsie : BGSA graisse ombilicale hépatique BOM cutanée splénique autre
- Electrophorèse protéines urinaires chaînes légères libres circulantes

Suspicion de cause AUTO IMMUNE

- Protéinurie test de Coombs Anticorps anti nucléaires
- Anticorps anti DNA natif facteur rhumatoïde anti CCP
- Dosage complément sérique cryoglobuline

AUTRES :

- Radio de thorax PET scan Scintigraphie osseuse
- Scanner thoraco abdomino pelvien échographie cardiaque
- Échocardiographie trans thoracique trans œsophagienne
- IRM splénique Biopsie splénique Histologie splénique

Etude SMS

SplenoMegaly Study

- **Combien de patients et de centres espérés?**
 - 500 patients
 - Min 100 centres à raison d'environ 5 patients recrutés par centre sur les 3 ans

- **Qui contacter si vous êtes intéressé?**
- **Camille.baron@genzyme.com**
 - Investigateur coordinateur: **Pr Christian Rose**, Hématologie, Université Catholique de Lille.
Contact: **Rose.Christian@ghicl.net** ,
 - **Comité scientifique** : Pr Frédéric Bauduer (Bayonne), Pr Marc Berger (Clermont-Ferrand), Dr Régis Costello (Marseille), Pr Christian Rose (Lille), Dr Laurence Sanhes (Perpignan), Dr Guillaume Denis (Rochefort), Pr JM Ziza (La croix St Simon)