

Biomarqueurs dans la maladie de Gaucher

Roseline Froissart

Irène Maire

Laboratoire de Biochimie Pédiatrique
Hôpital Debrousse, Lyon
Centre de Références des Maladies Métaboliques

Rôles attendus d'un biomarqueur

- Qui doit être traité ? Pronostic ?
 - marqueurs primaires : génotype, phénotype biochimique
 - marqueurs secondaires : biomarqueurs (connaissance physiopathologie)
- Quand commencer le traitement ?
- Comment traiter (choix, dosage...) ?
- Marqueur précoce de l'efficacité du traitement

Propriétés requises d'un biomarqueur

- Prélèvement non invasif: plasma/urine (LCR)
- Facilement mesurable
- Reflet de la surcharge dans l'organisme et de sa progression et/ou des complications
- Reflet de la régression ou de la stabilisation au cours du traitement
- Sensible et prédictif du risque de complications en cas de diminution de dose

Cellules de Gaucher

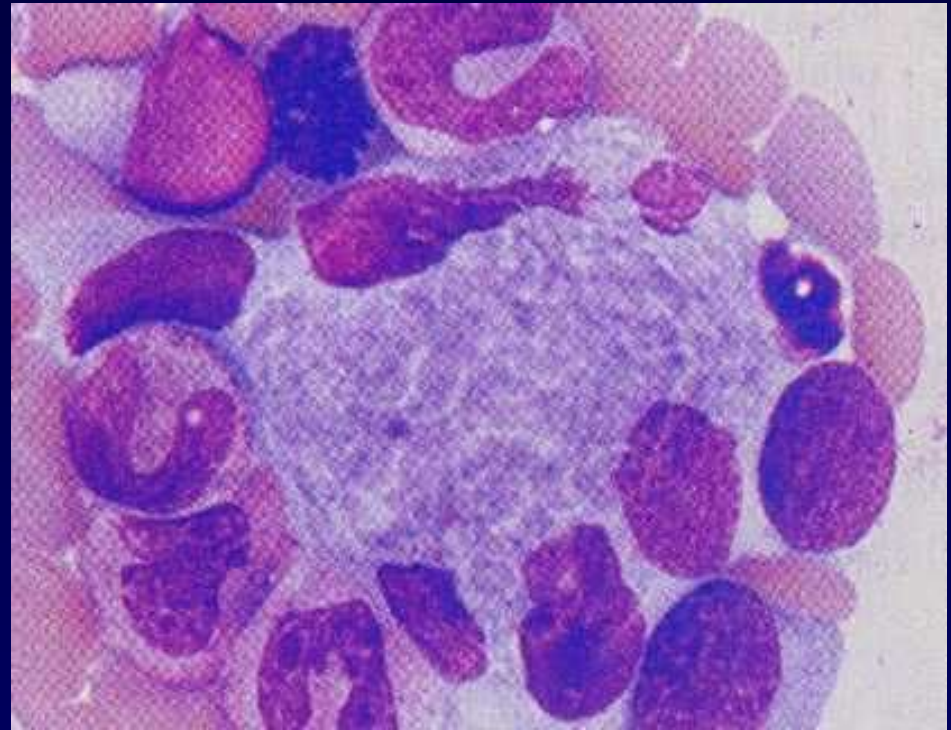
- Accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes du SRE (macrophages) (dégradation GB et **GR**)
- Cellules de Gaucher infiltrent progressivement les différents tissus et organes (rate, foie, M.O., poumons)
- Effet de l'activation macrophagique > présence physique des cellules de Gaucher et responsables de nombreuses complications de la maladie
- Cellules de Gaucher sécrètent ou participent à la libération de qtés élevées d'enzymes et autres substances

Cellules de Gaucher

moelle osseuse, rate, foie...

Activation macrophagique

- réponse inflammatoire: libération de cytokines
- Chemokines, cathepsines,...
- chitotriosidase
- gammopathies,...



Chitotriosidase

- Gène ancestral : rôle ? dans les défenses de l'organisme contre des pathogènes contenant de la chitine
- Sélectivement exprimée dans les macrophages tissulaires activés de façon chronique
- Petite augmentation avec l'âge (valeurs normales sériques)
- Gaucher: augmentation très importante: **m = x 600**
 - Pas de corrélation avec le génotype, l'atteinte viscérale ou squelettique ou la splénectomie
- **Corrélation assez bonne avec la clinique**
 - chez les patients asymptomatiques: ↗ modérée
 - formes sévères: augmentation très importante

Chitotriosidase

CETG - R Froissart

24/03/2006

(nkat/l)

Gaucher Foetal	1- 22 SA	84	(N<4; n=3)
	2- 29,5 SA	107	(N<8; n=5)
	3- 31 SA	208	(N<15; n=3)
L444P/L444P	1 – 15 jours	492	
	3 mois	540	(N<20; n=10)
	2 - 18 mois *	1546	(N<30; n=20)
N 370S/?	1- 8 ans	8800	
	2- 10 ans	2040	
Variable+++	3- 23 ans	3600	
	4- 30 ans	1488	(N<30; n=60)
	5- 54 ans	1500	

Chitotriosidase pas spécifique Gaucher : ↑ (62) chez foetus MPS VII à 27 SA, ↑NPB et autres maladies lysomales ou non (↑ plus faible et plus inconstante)

** Décédé à 2 ans d'atteinte pulmonaire sévère en dépit de hautes doses de Cérézyme (120U/Kg/ 2Semaines)*

Chitotriosidase :

évolution au cours du traitement

ERT:

- Vitesse de diminution varie beaucoup d'un patient à l'autre
 - ∇ ↓ plus lente chez les patients les plus sévèrement atteints
 - Réponse plus rapide si la dose initiale est plus importante
 - ↓ importante et précoce (dès 1 à 2 mois) dans les 6-12 premiers mois, Plus lente quand splénectomie (GC dans les autres tissus, os, poumons, moins accessibles à l'enzyme)
 - Plateau (vers 2 ans) à ~ 10 à 15xN, mais chitotriosidase peut encore diminuer
 - **Une absence de diminution = absence de réponse clinique**
- ↓ m=70% à 6 mois, et 79% à 1 an (Cabrera 2004)
- ↓ m=40 à 70% à 2 ans (Weinreb 2004)
- ↓ m=32% à 1 an (Hollak 2001) (doses plus faibles)
- Lyon: ↓ m=53% à 6mois (n=7)
 ↓ m=87% à 1 an

24/03/2006

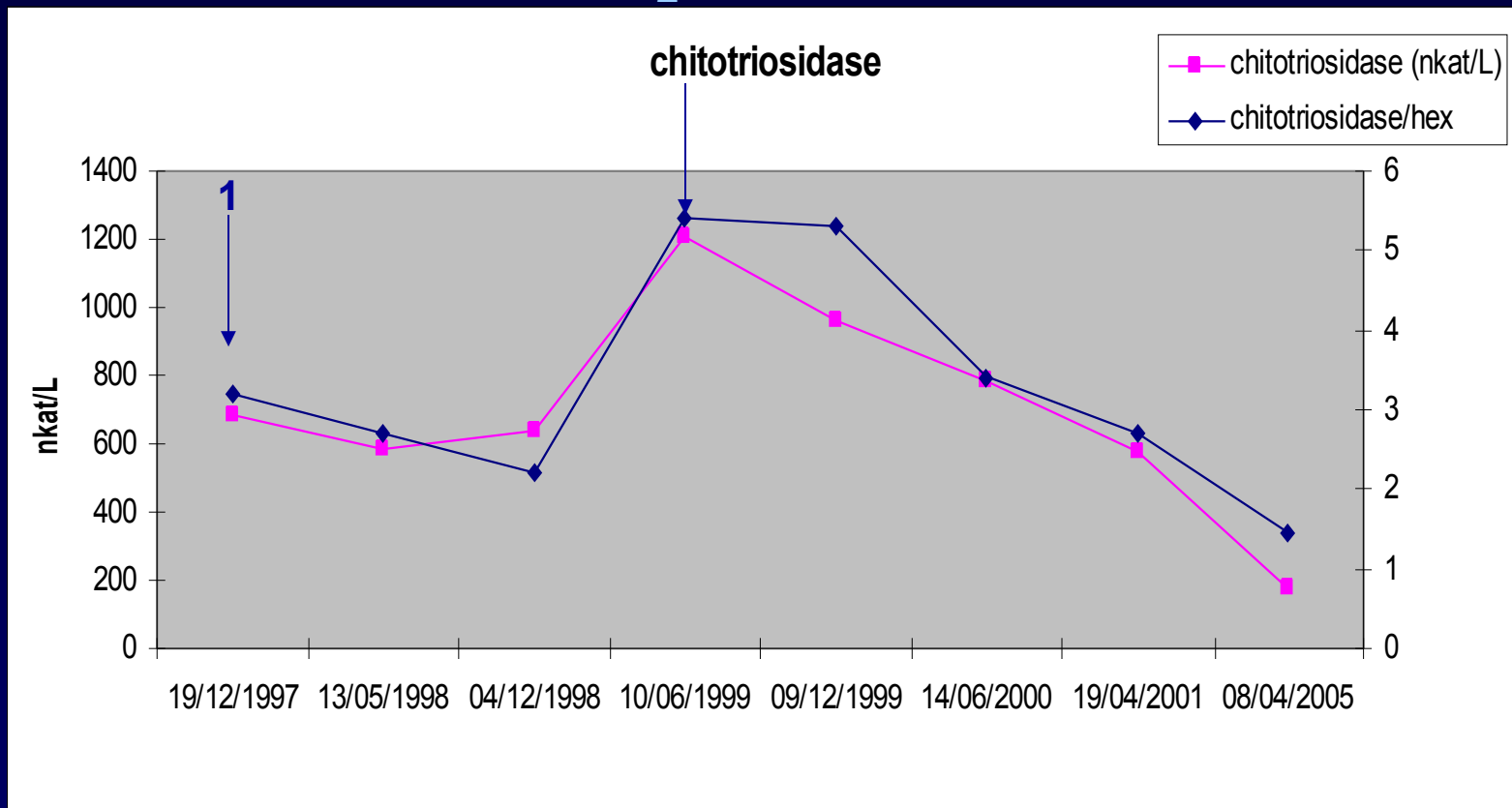
GOUR.Em. né en 1983

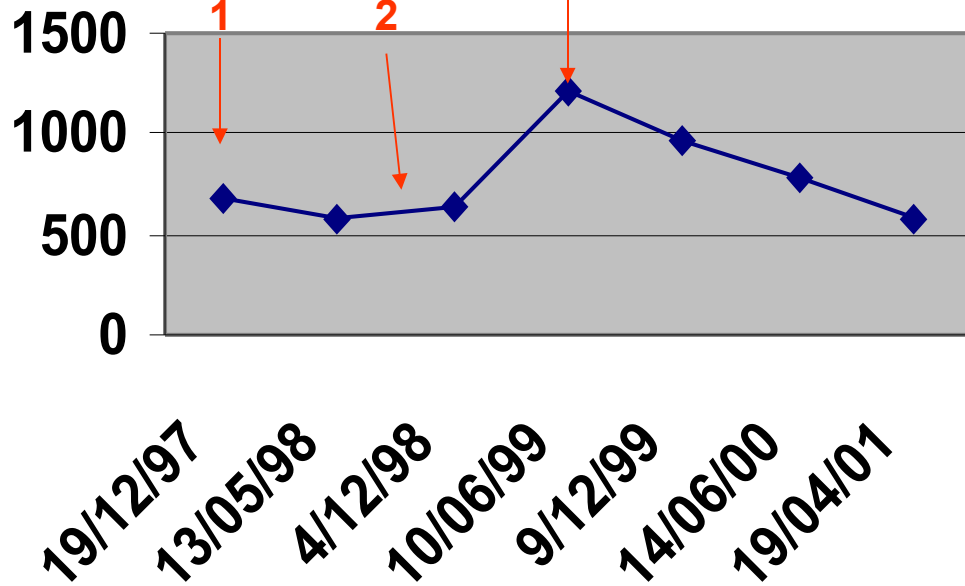
Début ERT en 1993 par Cérédase (60U/kg/15J)
 Passage en Fév 1997 à Cérézyme (30U/Kg)

1997 : 30U/Kg (6 flacons depuis plus d'un an)

Dec.1998 Toujours 6 Flacons = passage à 7
 flacons pour assurer 30U/Kg/15 Jours

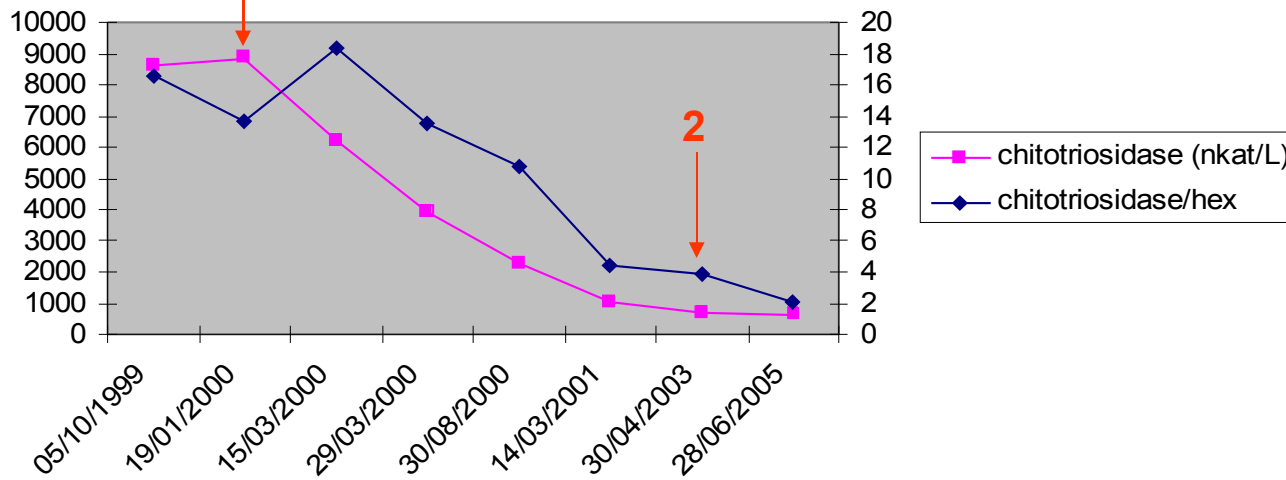
2





- 1 : 60U / Kg/15 Jours
- 2 : 30U / Kg / 3 Semaines
- 3 : 60U / Kg/ 3 semaines

Evolution de la chitotriosidase



NOY. Fe né en 1992

1 : 60 U / Kg / 15 Jours

2 : 45 U / Kg / 15 Jours après 3 ans

-60% à 6 mois

-89% à 1 an

Hollak et al 2001

- Chito très élevée (>15.000 nmol/h/ml) incite à débiter le traitement
 - ∇ $\downarrow <15\%$ à 1 an: corrélé avec une moins bonne amélioration clinique
 - ∇ \downarrow chito $<15\%$ à 1 an, et si réponse insuffisante d'au moins 1 paramètre clinique: considérer une augmentation de dose

Chitotriosidase

- Normalisation attendue chez les patients les moins sévères
- Bon indicateur de suivi de traitement
 - si ↑: ajustement des doses
- Marqueur sensible de l'interruption du traitement
- Bonne corrélation chitotriosidase/ACE/TRAP
- Limites: Génotype CT: duplication 24pb
 - Homozygote: activité nulle (4 à 6% de la population)
 - Hétérozygote: 30 à 40%

Chitotriosidase :

évolution au cours du traitement

- **Miglustat:**

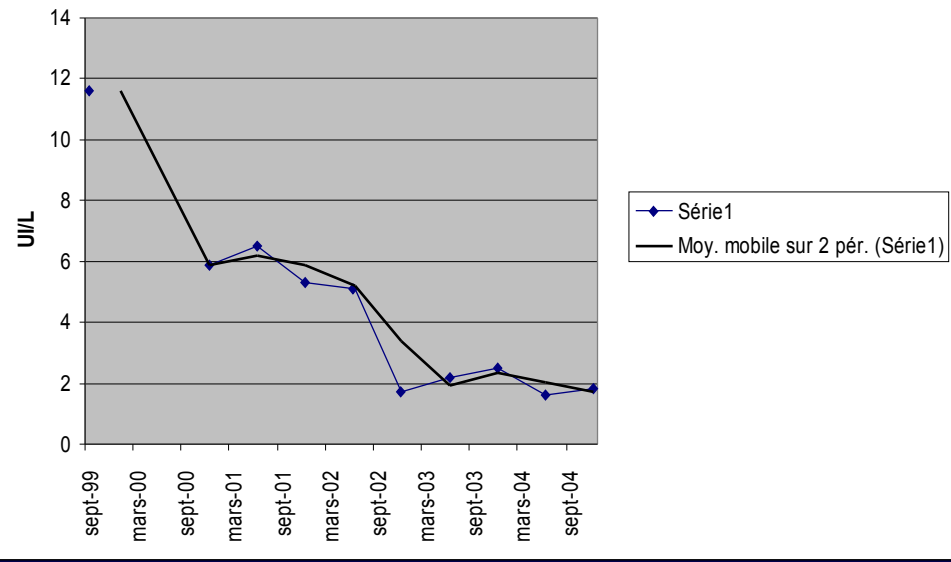
réponse plus lente

- à 1 an: ↓ m=17%
- à 2 ans: ↓ m=25%
- à 4 ans: ↓ m=46%
- Si switch ERT / Miglustat: ↑ 33% en 6 mois (Weinreb 2005)

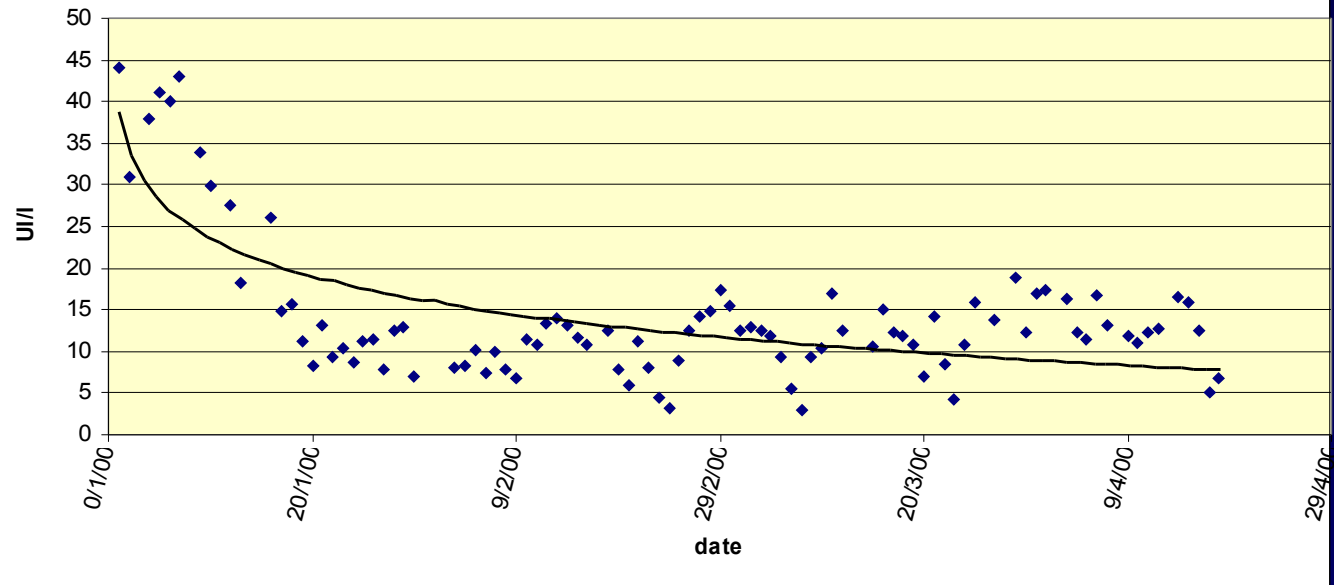
Autres marqueurs sériques

- TRAP: Tartrate Resistant Acid Phosphatase
 - Production par les cellules de Gaucher (rate produit la $\frac{1}{2}$ de l'enzyme circulante)
 - Peu de chevauchement avec les valeurs normales, mais pas augmentation modérée et inconstante
 - Ne semble pas corrélérer avec les complications osseuses
 - Traitement : baisse rapide mais souvent partielle

Evolution des TRAP



Phosphatases acides tartrate résistantes de 1993 à 2005



Autres marqueurs sériques

- ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine
 - Non spécifique de la surcharge lipidique
 - Généralement augmentée mais variabilité **x 2 à x10**
- Ferritine
 - Augmentation fréquente
 - Traitement : reste >N après 2 ans

CCL18 ou PARC

- Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine
- Rôle des chemokines : dans le chimiotactisme des leucocytes
- Augmentation : $m = x 29$
- Pas de corrélation stricte avec la sévérité
- Pas de corrélation avec atteinte osseuse, splénectomie
- + ERT : variation parallèle à la chitotriosidase
- Intérêt ++ pour les homozygotes dup24pb
- Non en routine

Conclusions

- Décisions thérapeutiques ne peuvent se baser uniquement sur ces biomarqueurs
Nécessité de prendre en compte le tableau clinique global
- Aucun de ces marqueur n'est corrélé avec la survenue d'éventuelles complications
- Chito+++
- Suivi régulier