

Maladie de Gaucher

Génétique et Marqueurs

Dr Catherine CAILLAUD

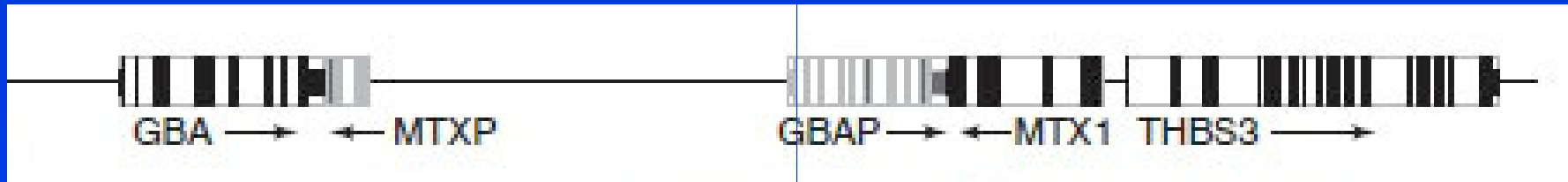
Laboratoire de Biochimie Génétique,
Hôpital Cochin, Paris

Maladie de Gaucher

- Mode de transmission : **récessif autosomique**
 - risque de récurrence pour le couple parental : 1/4
- Prévalence : 1/50 000 - 1/100 000 (Caucasiens)
- Prédilection ethnique :
 - **Juifs ashkénazes**
 - La plus fréquente des maladies lysosomales
 - Incidence : 1/1500 naissances, voire plus (asymptomatiques)
 - **Norbottniens (Suède)**
 - Type 3 plus fréquent

Maladie de Gaucher

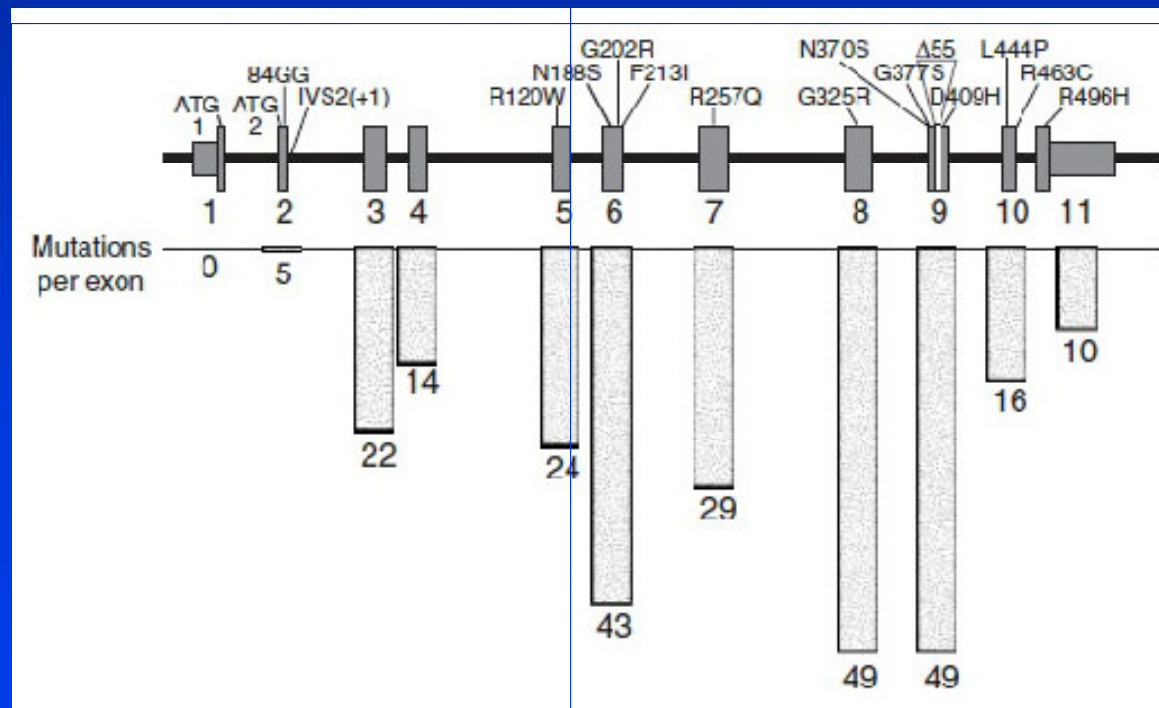
- Déficit en glucocérébrosidase ou β glucosidase acide
- Gène situé sur le **chr 1** en q21
- Constitué de 11 exons répartis sur 7,6 kb
- ADNc de 2,5 kb
- Code pour une glycoprotéine de 516 aa, associée aux membranes
- **Pseudogène GBA (GBAP) :**
 - en aval du gène fonctionnel
 - 96 % d'homologie – implications pour le génotypage
 - région riche en gènes : metaxine (MTX), thrombospondine 3 (THBS3)



Mutations du gène GBA

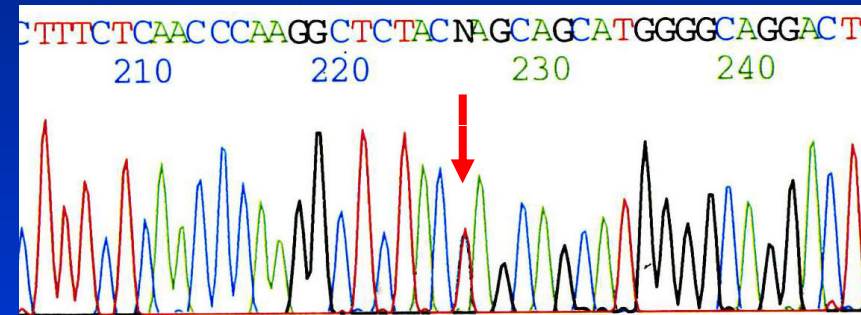
- Grande hétérogénéité des mutations +++
 - Mutations ponctuelles : 257
 - Mutatons épissage : 16
 - Délétions, insertions, indel : 47
 - Allèles complexes : 16

Source : Human Gene Mutation database, Cardiff, 2010



Génotypage des patients français

- 381 patients Gaucher
- Majoritairement type 1 : > 90 %
- Etude des mutations communes
 - Mutations ponctuelles :
 - N370S, L444P, 84GG
 - Allèles complexes (recombinaison avec le pseudogène)
 - rec NciI : L444P + A456P + V460V
 - rec TL : L444P + A456P + V460V + D409H



Fréquence des mutations communes

Mutation	Allèles (762)
	%
N370S	40,3
L444P	16,1
84GG	1,2
rec NciI	4,7
rec TL	0,5
Allèles identifiés	62,8

Données des laboratoires :

- Maladies Héritaires du Métabolisme, GH Est, Bron, Dr R. Froissart
- Biochimie et Génétique Moléculaire, Hôpital Cochin, Paris, Dr C. Caillaud

Corrélations phénotype-génotype

- **Séquençage complet du gène** : mutations privées
 - sévérité des mutations difficiles à définir
- **Mutations L444P et recNci I** :
 - à l'état homozygote :
 - . (presque) toujours associées aux types 2 et 3 de la maladie
ex : Norbottniens
 - . cas particulier : homozygotie L444P et type 1 (Japon)
 - à l'état hétérozygote :
 - responsables d'un type 1, 2 ou 3 selon le type d'allèle associé

Corrélations phénotype-génotype

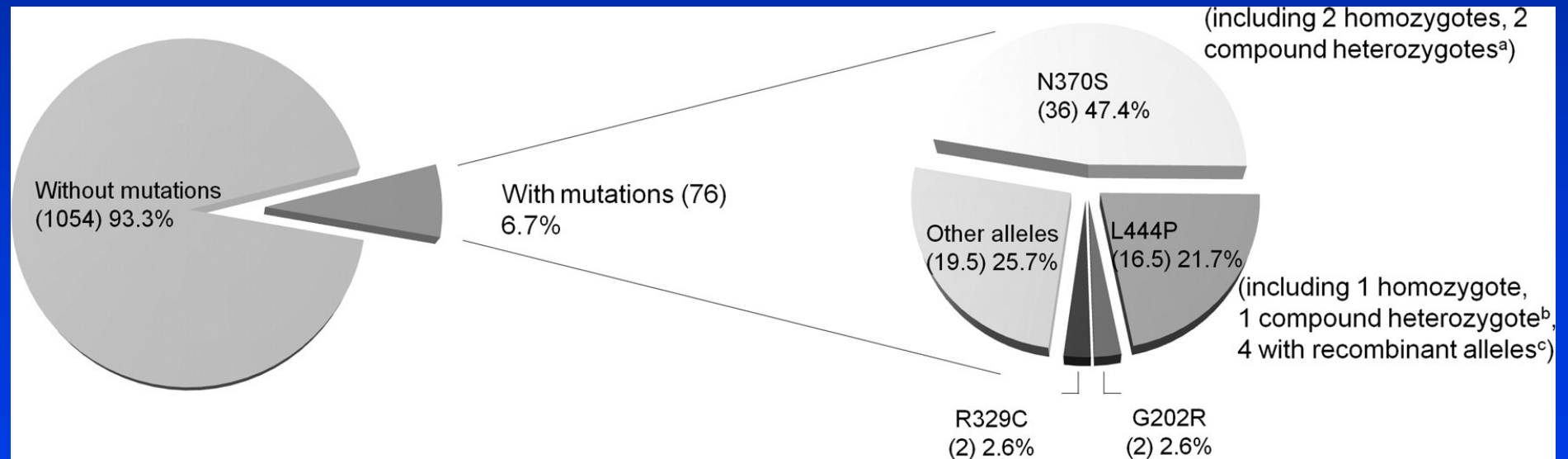
- **Mutation N370S :**
 - la plus fréquente chez les patients français
 - mutation commune dans toutes les populations
 - toujours associée au type 1 de la maladie
 - homozygotie : peu ou asymptomatique
 - hétérozygotie : sévérité clinique (viscérale) varie en fonction de l'allèle qui lui est associé
 - sa présence à l'état homozygote ou hétérozygote permet d'exclure une forme neurologique
- intérêt du dépistage chez les enfants +++

Maladie de Gaucher

- Mutation N370X et absence de signes neurologiques

Oui, mais :

- Facteur de risque de Parkinson ?



Conseil génétique

→ Détection des sujets hétérozygotes dans une famille

- difficile par dosage enzymatique :

- . du fait de la grande variabilité des valeurs d'une personne à l'autre
- . pas de fiabilité à 100 %, même dans la fratrie
- . fiabilité discutable dans la population générale (cas des futurs conjoints de personnes reconnues hétérozygotes)

- difficile également par étude du gène :

- . grande hétérogénéité des mutations
- . étude demandée par le futur conjoint d'une personne hétérozygote :
 - rechercher la mutation familiale a peu d'intérêt
 - recherche mutations communes

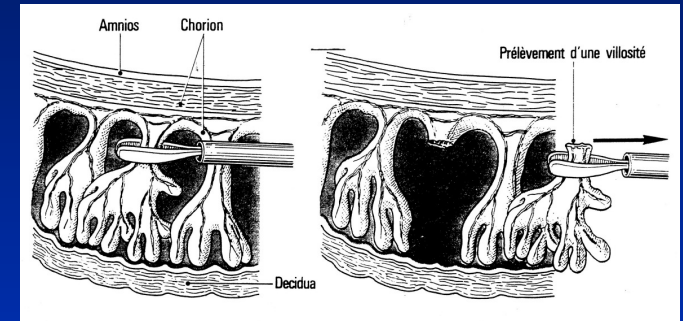
Diagnostic prénatal (DPN)

→ **Demande** : couple ayant eu un enfant atteint de type 2 +++

→ **Possible sur** :

- Villosités choriales : 10-12 semaines
résultat précoce +++

- Cellules amniotiques cultivées : 15-17 semaines
résultat plus tardif (culture 2-3 semaines)



→ **Méthodes** :

- dosage enzymatique
- recherche des mutations familiales

ADN extrait de villosités choriales ou de cellules amniotiques cultivées

Maladie de Gaucher

- Marqueurs sériques de la maladie
 - Enzyme de conversion de l'angiotensine
 - Phosphatase acide tartrate résistante (TRAP)
 - Ferritine
 - Chitotriosidase
 - CCL18/PARC

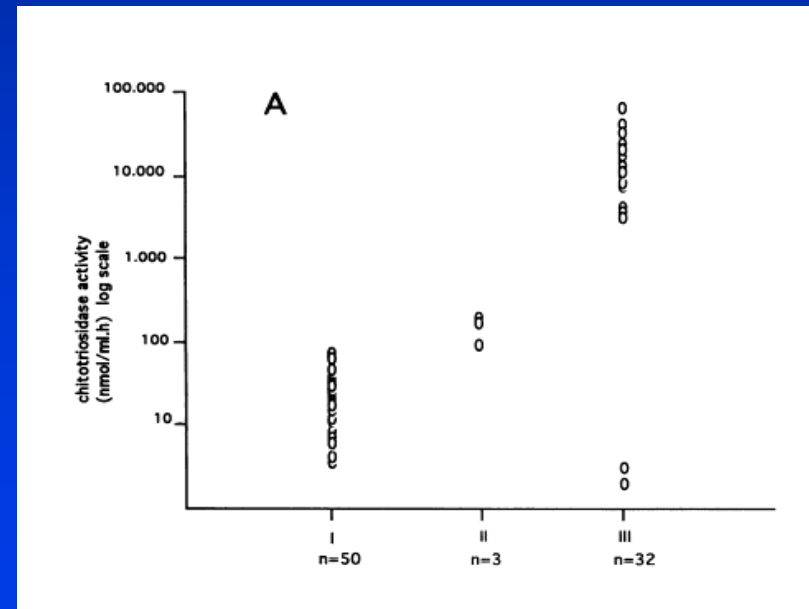
La chitotriosidase

- marqueur pour la maladie de Gaucher
- Valeur diagnostique : marqueur de la surcharge macrophagique
- Elévation spectaculaire dans la maladie de Gaucher : **X 600**
- Valeurs extrêmes :
3000 - 70 000.
- Valeur moyenne : 13 000

I : controles

II : Gaucher asymptomatique

III : Gaucher symptomatique

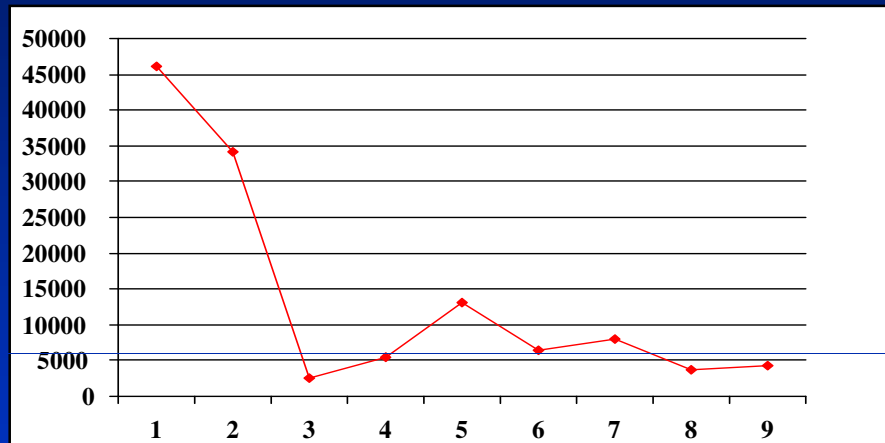


Chitotriosidase et maladie de Gaucher

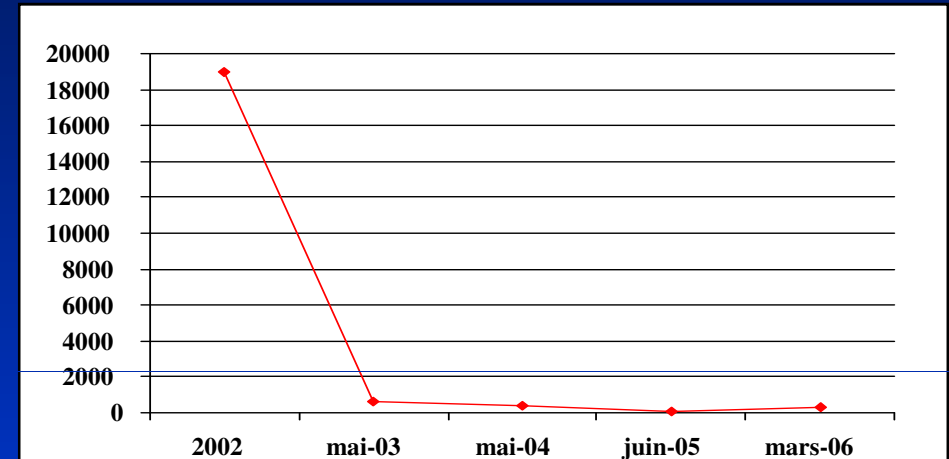
- Dosage plasmatique à l'aide d'un substrat fluorogénique
- Valeurs normales : 0-150 nmol/h/ml
- Valeurs chez les patients Gaucher : 5000 - 60000
- Interprétation chez les patients sous thérapie en fonction des valeurs antérieures : **le patient est son propre témoin +++**
- Intérêt :
 - Diagnostic de la maladie : un des critères diagnostiques
 - Evolution de la maladie : aide à la décision thérapeutique
 - Suivi thérapeutique : régression sous thérapie

Chitotriosidase et suivi thérapeutique

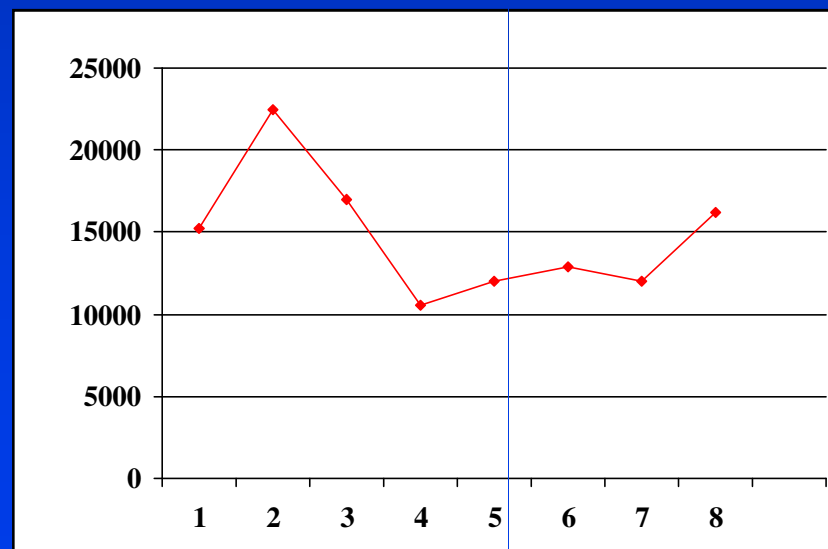
Début à 45 ans



Début à 4 ans



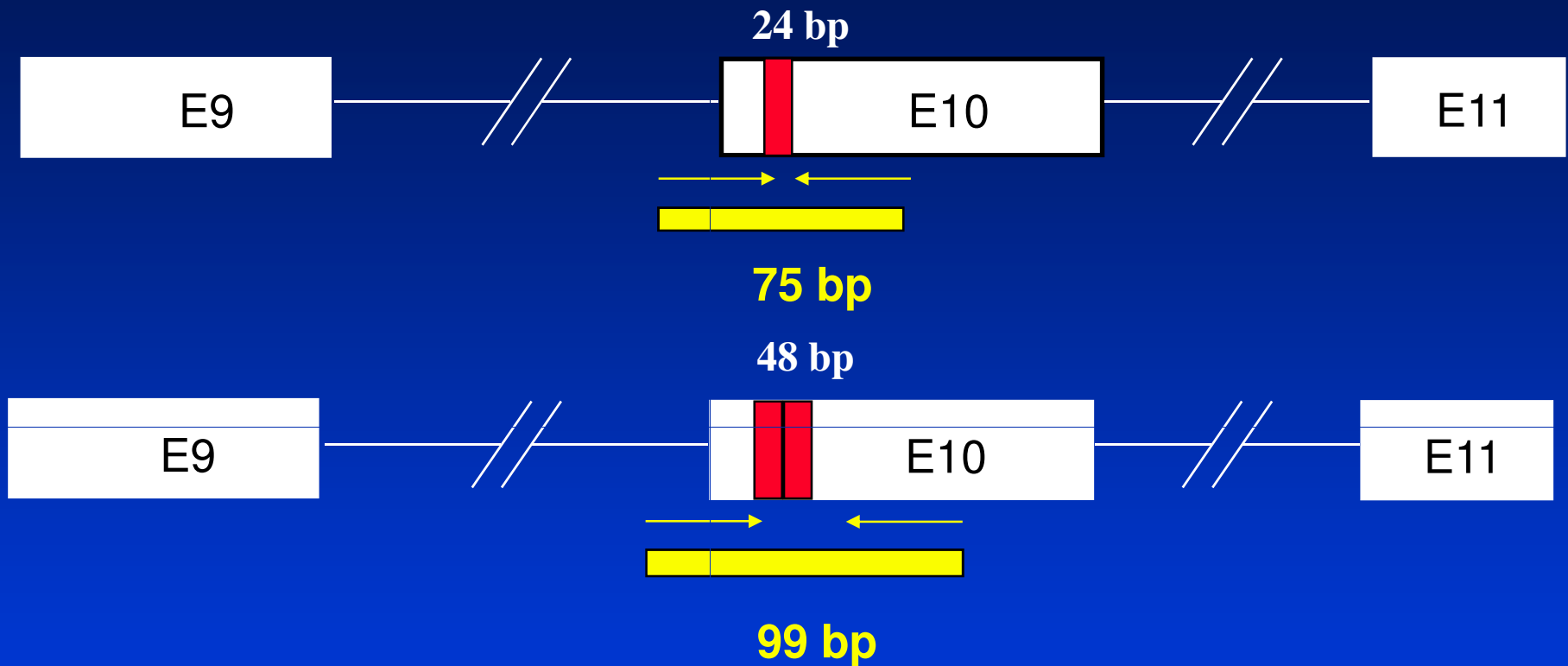
Début à 60 ans
Forme évoluée



Limites de la chitotriosidase en tant que marqueur

- **Difficultés :**
 - Patients présentant un déficit total en chitotriosidase : suivi thérapeutique impossible
 - Patients présentant une élévation modérée de la chitotriosidase dans une forme très symptomatique
- **Cause :**
 - Présence d'une anomalie sur le gène de la chitotriosidase :
localisation : chr 1q31 - q32, 12 exons, 20 kb
duplication de 24 pb dans exon 10

Déficit en chitotriosidase



- Mutation dépistable par étude du gène CHIT1 (PCR)
- Mutation commune :
 - Homozygotie pour la duplication : 5% (déficit total)
 - Hétérozygotie pour la duplication : 35% (déficit partiel)

Intérêt de la chitotriosidase

- Activité chitotriosidase élevée : confirmation diagnostique chez les patients Gaucher
- Élévation plasmatique de la chitotriosidase influencée par le génotype du gène CHIT1
- Efficacité de la thérapie peut être suivie grâce à la chitotriosidase :
 - variable selon le type de thérapie : Cerezyme, Zavesca, ...
 - variable selon la dose utilisée
 - variations en cas de modification du schéma thérapeutique
- Limites : patients totalement déficients
 - autres marqueurs : CCL18, autres ...

Marqueur alternatif : CCL18/PARC

CCL18 :

- . PARC : pulmonary and activation regulated chemokine
- . MIP-4 : macrophage inflammatory protein-4

Augmentation chez les patients Gaucher : x 30

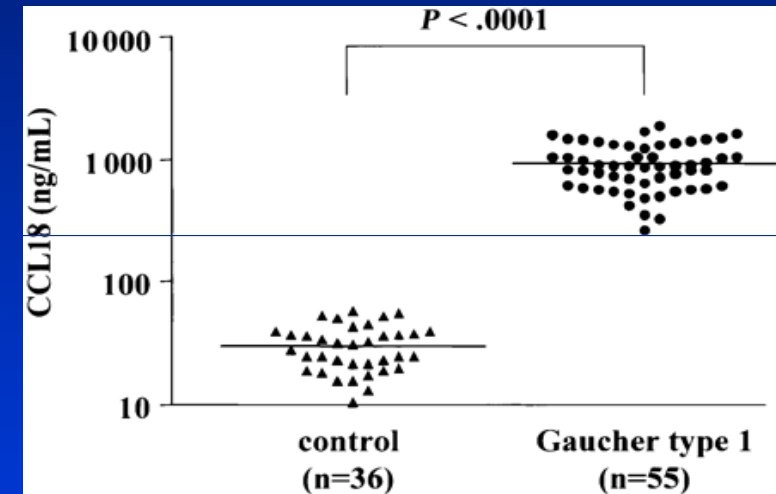
- . Valeurs extrêmes : 237 – 2285.
- . Valeur moyenne : 948
- . Valeurs des contrôles : 10-72

- Source principale : macrophages

- CCL18 détectable chez tous les individus

- Corrélation avec la sévérité de la maladie :

- . CL18 plus faible dans les types 1 modérés que dans les types 1 sévères
- . corrélation avec volume splénique et hépatique et taux de plaquettes

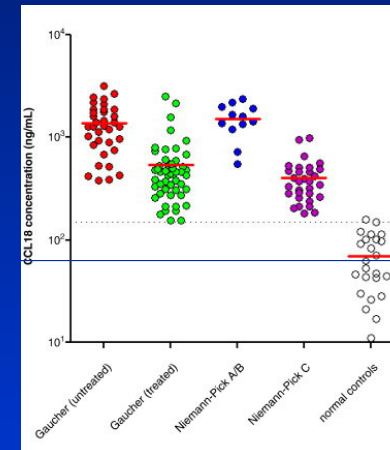
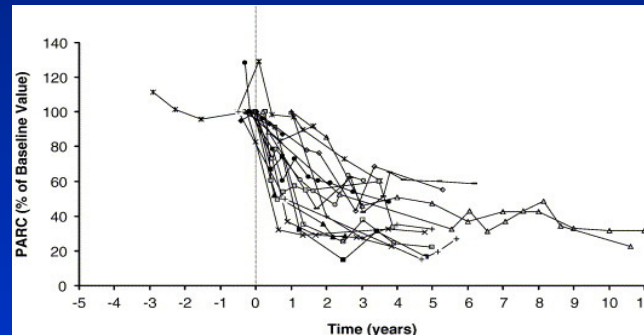


Boot et al., Blood, 2004

Marqueur alternatif : CCL18/PARC

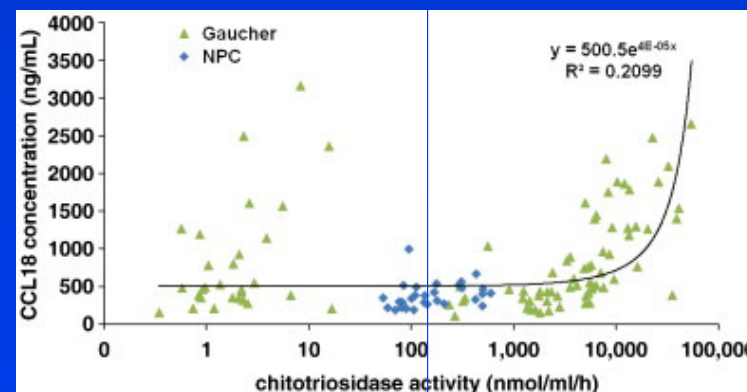
- Diminution sous thérapie :
 - marqueur alternatif en cas de déficit en chitotriosidase
 - mais, pas de restauration à la normale

Deegan, BCMD, 2005



Chang, BCMD, 2010

- Intérêt chez les patients déficitaires en chitotriosidase



Chang, BCMD, 2010