

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE GAUCHER CHEZ UNE FAMILLE TUNISIENNE

Authors: Azza DANDANA^{1,2}, Ilhem BARBOURA^{1,2}, Souhaira BEN KHELIFA^{1,2}, Salima FERCHICHI^{1,2}.

1. UR17ES29, Faculté de Pharmacie, Université de Monastir, Tunisie
2. Laboratoire de Biochimie Clinique, CHU Farhat HACHED, Sousse, Tunisia

INTRODUCTION

La maladie de Gaucher :

- ❑ Maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. Elle affecte le métabolisme des sphingolipides par déficit enzymatique de la β -glucocérébrosidase lysosomiale (GBA)
- ❑ La maladie lysosomiale la plus fréquente

OBJECTIFS :

Réaliser le diagnostic biochimique et moléculaire afin de bénéficier d'un traitement enzymatique substitutif

PATIENTS ET MÉTHODES

Diagnostic Biochimique

- ❑ Nous avons réalisé la mesure de l'activité enzymatique leucocytaire concernant une famille de 5 patients apparentés (3 filles et 2 garçons), par la méthode fluorimétrique en utilisant un substrat synthétique, le 4-méthylumbelliféryl- β glucoside
- ❑ L'acide taurocholique a été utilisé comme activateur et à pH 5,5 pour optimiser les conditions expérimentales
- ❑ Une activité témoin, la N-acétyl-b-D-glucosaminidase, a été pratiquée pour valider la qualité du prélèvement

Diagnostic Moléculaire

- ❑ On a recherché les mutations suivantes (N370S, 84dupG, IVS2(+1) G>A and L444P)
- ❑ Des stratégies moléculaires sont adoptées la technique RFLP, L'ARMS-PCR et le séquençage en utilisant des amorces spécifiques du gène pour la mise au point et la vérification de la mutation
- ❑ La N370S, la 84dupG, la IVS 2 (+1) G>A et la L444P représentent respectivement 55, 20, 15% et 8% des allèles mis en évidence dans la maladie de Gaucher

RÉSULTATS

- L'activité enzymatique est le diagnostic de certitude de la maladie de Gaucher et repose sur la mise en évidence du déficit en GBA
- L'activité enzymatique est effondrée ($0,037 \pm 0,01 \mu\text{kat/kg}$ de protéines)

- Un garçon était homozygote pour la N370S tandis que deux des sœurs étaient hétérozygotes pour la même mutation
- Un garçon et une fille étaient normaux

Patients	B- Glucosidase H ₂ O $\mu\text{kat/Kg}$	B- Glucosidase Acide Taurocholique $\mu\text{kat/Kg}$	Héxosaminidase Totale $\mu\text{kat/Kg}$	B- Glucosidase/ Héxosaminidase
P1	1.05	0.1	349	0.0002
P2	2.1	3.3	355	0.0093
P3	2.2	3.8	286	0.0143

PATIENTS	AGE DE DIAGNOSTIC	GÉNOTYPE
P1	7 Ans	N370S/N370S
P2	10 Ans	N370S/Normal
P3	12 Ans	N370S/Normal
P4	13 Ans	Normal/Normal

- Le patient homozygote pour la N370S présentait la maladie de Gaucher de type 1
- Ce patient a bénéficié grâce au diagnostic d'un traitement enzymatique substitutif bimensuel permettant une réduction de l'organomégalie et l'amélioration des paramètres hématologiques
- Aucun effet indésirable du traitement n'a été observé

CONCLUSION

- La prévalence exacte de la maladie de Gaucher reste méconnue en Tunisie
- Le type 1 est de loin le plus fréquent et le moins grave
- La mise au point d'un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive a constitué une révolution dans l'histoire de la maladie de Gaucher