

# LES 20 ANS DU CRML

VENDREDI 22 NOVEMBRE 2024

Didier LACOMBE,  
CCMR Bordeaux



# CONFLITS D'INTÉRÊT (ARIAL)

Participation à Boards et invitation à des congrès par :  
Amicus, Chiesi, Sanofi

# MALADIE DE FABRY

- File active = 66 patients, 61 adultes, 5 enfants
- RCP locorégionale/3 mois
- Généticiens (DL, C Goizet, C Thambo),  
cardiologue (P Réant),  
néphrologue (P Pfirrmann),  
neurologue (S Debruxelles),  
biochimiste (I Vernhet, S Mesli, J Pacau, C Guibet),  
psychologue (E Toussaint), infirmières (Tiphaine, Ilham)  
conseillère en génétique (C Zordan)

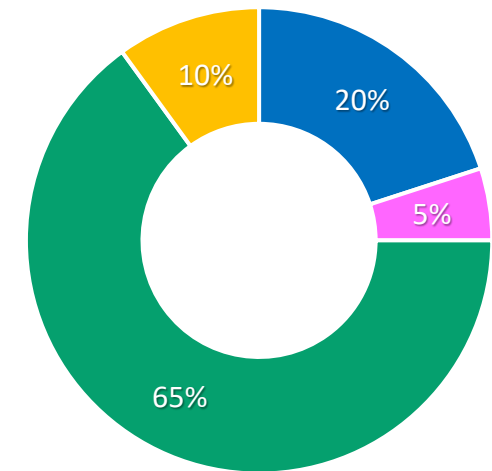
## MPS, ASMD

- **MPS** (J Van Gils) :
  - File active enfants : 32, adultes : 17
  - MPS I : 25, MPS II : 11, MPS IV : 13
  - CMD enfants (Pédiatrie), CMD adultes (Rhumatologie)
- **ASMD** (DL) :
  - 3 patients suivis, 1 traité
  - Collaboration service Médecine interne (JF Viallard)

# MALADIE DE GAUCHER

Prise en charge ambulatoire en médecine interne adulte, groupe Sud (Haut-Lévêque)

- File active = 17 MG1 (8 🧑 + 9 🧑 , 3 fratries)
- 3 décès en 2023 (dont une MG3c)
- Âge moyen (2024) = 52 ans [19-79]
- Ancienneté du suivi = 25 ans [1-58]
- Génotypage GBA : N370S (c.1226A>G) = 85%, L444P (c.1448T>C) = 50%
- Splénectomie = 5 (avant ERT)
- Atteinte osseuse : 35%
- Complications neurologiques : 3 maladies de Parkinson/DCL (62 ans)
- Complications oncologiques : 2 1 LNH (51 ans), 1 CHC (69 ans)



■ imiglucérase      ■ vélaglucérase  
■ éliglustat      ■ abstention

# Empreinte génomique parentale dans les maladies métaboliques : A propos de l'ASMD

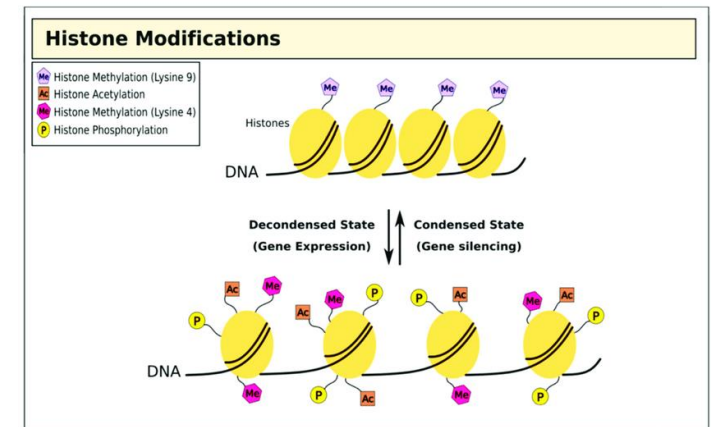
ASMD = maladie autosomique récessive

- Gène ***SMPD1***
- **Corrélations phénotype génotype :**
  - Hétérogénéité phénotypique pour la même mutation
  - Facteurs épigénétiques
  - Gènes modificateurs
  - Empreinte génomique parentale (paternelle):  
Phénotype dépend de héritabilité parentale

# Empreinte génomique parentale dans les maladies métaboliques : A propos de l'ASMD

**Empreinte génomique parentale** : se traduit par une expression différente d'un gène selon son origine maternelle ou paternelle.

- Méthylation des cytosines de l'ADN
- Acétylation des histones
- Influence sur ouverture/fermeture (compaction) de la chromatine
- Régulation de la transcription
- Expression (décondensation)/Répression (compaction) des gènes



# Empreinte génomique parentale :

## Région génomique 11p15

- Cluster de gènes soumis à **empreinte génomique parentale**
- Région génomique 11p15 connue pour réguler la **croissance foetale** via l'empreinte génomique
  - Syndrome de Beckwith-Widemann (excès de croissance): hyperméthylation H19/IGF2, disomie uniparentale (DUP) allèle paternel
  - Syndrome de Silver-Russel (RCIU): hypométhylation H19/IGF2, DUP allèle maternel



# Empreinte génomique parentale :

## Gène SMPD1: Hypothèse soumission empreinte

- 2 sœurs NPB + 1 cousine côté paternel NPA (sévère)
- Partage allèle paternel
- Allèle maternel différent
- Expression préférentielle de allèle maternel
- Empreinte génomique allèle paternel ?

# Empreinte génomique parentale :

## Gène SMPD1: Hypothèse soumission empreinte

- Confirmation par transfection dans cellules COS-1:
  - Variant maternel 2 sœurs p.Pro184Leu 8% activité normale
  - Variant maternel cousine sévère p.Ser248Arg 0% activité résiduelle
  - Expression allèle paternel : 20% activité allèle maternel

# Empreinte génomique parentale :

## Gène SMPD1: Hypothèse soumission empreinte

- Patient ASMD avec une seule mutation rapporté
- Patient splénomégalie hétérozygote
- Dosage enzymatique ASM 15% (hétérozygote)
- Une seule mutation
- Ségrégation familiale non possible (hérité mère ?)
- 2 enfants dont un porteur: pas de signe ASMD

# Empreinte génomique parentale : Gène SMPD1

- Maladie de la chromatine (désordre de machinerie épigénétique)
- Gène soumis à **empreinte génomique paternelle**
- Méthylation des cytosines des ilots CpG allèle paternel
- Mutation maternelle :  
Influence prédominante (expression préférentielle) dans la présentation