

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Gangliosidoses à GM2

Centres de Référence des Maladies lysosomales

CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon et CHU Pitié- Salpêtrière

Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP



Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Filière de Santé Maladies Rares



27 octobre 2021

Contenu

I.	SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)	9
I.1	Caractéristiques de la maladie	9
I.2	Diagnostic	9
I.3	Prise en charge et suivi	10
I.4	Rôle du médecin traitant	10
I.5	Informations Utiles	11
II.	INTRODUCTION	12
III.	DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	12
III.1	Objectifs	12
III.2	Professionnels impliqués	12
III.3	Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic	13
III.4	Confirmation du diagnostic	14
III.5	Diagnostic différentiel	15
III.6	Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie	16
III.7	Annonce du diagnostic et information du patient	18
III.8	Conseil génétique, diagnostic prénatal	19
IV.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI	20
IV.1	Objectifs	20
IV.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
IV.3	Prise en charge thérapeutique	21
IV.4	Rythme des consultations de suivi	24
IV.5	Examens complémentaires	25
IV.6	Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	25
IV.7	Recours aux associations de patients	25
V.	SITUATIONS PARTICULIERES	25
V.1	Etudes et Essais cliniques	25
V.2	Transition Enfant – Adulte	26

V.3	Prise en charge sociale du handicap	26
V.4	Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie	28
Annexe 1.	Liste des participants	29
Annexe 2.	Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients	31
Annexe 3.	Liste des laboratoires de diagnostic.....	33
Annexe 4.	Liste des traitements non spécifiques.....	35
Annexe 5.	Traitement de la douleur.....	37
Références bibliographiques		43

Liste des abréviations

AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
AESH	Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap
AF	Ataxie de Friedreich
AINS	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMS	Amyotrophie Spinale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
BREF	Batterie Rapide d'Efficiency Frontale
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CCMHM	Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETL	Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales
CETNL	Comité d'Evaluation des Traitements des NeuroLipidoses
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CLN	Céroïde Lipofuscinose Neuronale
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CRMHM	Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic PréNatal
DTR	Déficit de Transporteurs en Riboflavine
EEG	Electro-Encéphalogramme
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENMG	Electro-Neuro-MyoGramme
ERG	Electro-Rétino-Gramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIV	Fécondation In Vitro
FO	Fond d'Oeil
G2M	Filière De Santé Maladie Rare dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme
GM2	Ganglioside GM2
GM2A	GM2 Activateur

GM2G	Gangliosidose à GM2
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
Hex	Béta-Hexosaminidase (A+B)
Hex A	Béta-Hexosaminidase A
Hex B	Béta-Hexosaminidase B
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MEOPA	Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
MHLN	Maladies Héréditaires Lysosomales à expression Neurologique
MHM	Maladies Héréditaires du Métabolisme
MMS	Mini Mental Status
MPR	Médecin de Médecine Physique et Réadaptation
MRC	Echelle motrice du Medical Research Council
MT	Médecin Traitant
NAA	Acide N-Acétyl-Aspartique.
NFS	Numération Formule Sanguine
NGS	Séquençage nouvelle génération
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEM	Potentiels Evoqués Moteurs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Soins
QI/QD	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (Echelle d'ataxie)
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
SA	Semaine d'Aménorrhée
SD	Maladie de Sandhoff
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNG	Sonde Naso-Gastrique
TES	Traitement Enzymatique Substitutif

TCSH	Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodéal
TSD	Maladie de Tay-Sachs
VCN	Vitesses de Conduction Nerveuse
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales
VNI	Ventilation Non Invasive

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de Gangliosidose à GM2 (GM2G). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste. Il est utile aussi au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit l'essentiel de la démarche diagnostique et la prise en charge de référence d'un patient atteint de GM2G, en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M en lien avec le Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL), en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETNL. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Héritaires Lysosomales à expression Neurologique (MHLN) en France

Les autorités de santé ont décidé en 2004 de labelliser des Centres de Référence pour les Maladies Rares, dont les maladies lysosomales. Le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) a notamment pour mission d'optimiser la prise en charge de ces patients au niveau national par la constitution de comités d'experts de différentes spécialités (cliniciens, biochimistes, généticiens, associations de patients) pouvant

être consultés pour une recommandation collégiale concernant les aspects diagnostiques, thérapeutiques, éthiques...

Le CRML coordonnateur et constitutif et les autres CRMR métaboliques (CRMHM) participent donc au Comité d'Évaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL) ainsi qu'à ses différents sous-groupes, qui ont une visibilité sur le web avec un site dédié. Le sous-groupe dédié aux maladies héréditaires lysosomales à expression neurologique (MHLN), incluant la GM2G, se nomme CETNL. Il peut être saisi par tout médecin pour toute question sur un patient suspect de ou ayant une MHLN, contribuant à l'homogénéisation des pratiques médicales sur le territoire. Il est un organe de communication entre le réseau de ses membres et divers acteurs, dont les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients. Il permet d'accumuler de l'expérience collective concernant la prise en charge de ces maladies.

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées à la GM2G exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies lysosomales se sont mises en place en France dans les centres de références et centres de compétences. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles sont organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif.

L'existence de réseau ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

I. SYNTHÈSE A DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT (MT)

I.1 Caractéristiques de la maladie

Les GM2G sont des maladies de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive, appartenant au groupe des sphingolipidoses, caractérisées dans toutes leurs formes par une accumulation du ganglioside GM2 (GM2) au niveau du cerveau. Ce sphingolipide fait partie de la voie catabolique de gangliosides plus complexes jouant un rôle structurel et fonctionnel majeur dans le système nerveux central. Il s'agit donc de maladies essentiellement neurodégénératives qui présentent un spectre clinique varié selon l'âge de début des signes. L'accumulation de GM2 résulte d'un déficit du système enzymatique des β -hexosaminidases (β -Hex), qui implique deux isoenzymes: Hex A (constituée d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta) et Hex B (constituée de deux sous-unités bêta). *In vivo*, Hex A (seule capable d'hydrolyser le GM2) nécessite aussi pour son action l'intervention d'une autre petite protéine lysosomale dite "activateur du GM2" (GM2A), avec formation d'un complexe GM2-activateur-enzyme.

Selon le gène muté, on différencie trois types de la maladie :

- **la maladie de Tay-Sachs (TSD)** causée par des variants pathogènes sur le **gène HEXA** codant la sous-unité alpha de l'Hex et responsable d'un **déficit isolé en Hex A** ;
- **la maladie de Sandhoff (SD)** causée par des variants pathogènes du **gène HEXB** codant la sous-unité bêta des Hex et entraînant un **double déficit en Hex A et Hex B** ;
- et enfin, la très rare forme due au déficit de l'activateur du GM2 (GM2A) causé par des variants pathogènes du **gène GM2A**.

Les formes cliniques sont globalement similaires, quel que soit le gène muté. Chez le nourrisson, la GM2G débute vers 3-6 mois de vie par une régression psychomotrice, une détérioration de la vision et une épilepsie d'aggravation rapide, avec une espérance de vie de 2-4 ans environ. Une tache « rouge-cerise » est quasiment toujours présente au niveau de la macula rétinienne. Une forme infantile tardive débute entre 12 et 24 mois. Dans la forme de l'enfant, où le début est plus tardif (entre 2 et 10 ans), les symptômes sont similaires, mais moins sévères, et une ataxie cérébelleuse est souvent présente. Le décès survient habituellement dans la deuxième décennie. La forme de l'adolescent/adulte présente un phénotype clinique très différent, sans mise en jeu du pronostic vital : les symptômes débutent après 10 ans par une faiblesse proximale des membres inférieurs d'origine neuropathique et/ou une ataxie cérébelleuse, parfois par des troubles psychiatriques/psychotiques atypiques. En pratique, il existe un continuum entre ces différentes formes cliniques décrites selon l'âge de début. Dans les trois formes cliniques, le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

I.2 Diagnostic

Les examens complémentaires habituels peuvent fournir des éléments d'orientation non spécifiques de GM2G, notamment l'IRM cérébrale (atrophie cérébelleuse, anomalies de la myéline ou des thalami chez le

petit enfant) et l'électro-neuro-myogramme (ENMG) chez l'adulte (neuronopathie motrice). L'EEG peut aider dans le diagnostic d'épilepsie. L'examen du LCR n'est pas informatif. Ces examens permettent d'écarter les diagnostics différentiels, en particulier des maladies qui disposent d'un traitement spécifique. Le diagnostic de confirmation repose sur la mise en évidence soit d'un déficit isolé en Hex A, soit d'un déficit en β -hexosaminidase totale (Hex A + Hex B) dans les leucocytes et/ou le sérum, puis le séquençage des gènes *HEXA* ou *HEXB* (exceptionnellement *GM2A*). L'analyse des oligosaccharides urinaires n'est pas toujours informative (pas d'excrétion anormale dans la TSD).

I.3 Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif pour les GM2G.

La prise en charge doit être globale, incluant la prise en charge sociale. Elle repose sur les traitements symptomatiques, notamment des troubles moteurs et de leurs complications orthopédiques (kinésithérapie, décontractants musculaires, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages), des troubles psychiatriques, de l'épilepsie, et du retentissement nutritionnel, respiratoire et psycho-affectif de la maladie.

Le suivi des patients atteints de GM2G doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre) d'un centre de référence ou de compétence. Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire (CMD) associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge du polyhandicap et de l'épilepsie.

Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique pour les GM2G, des essais cliniques peuvent être accessibles, surtout lorsque la maladie n'est pas trop évoluée.

I.4 Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une régression psychomotrice ou l'apparition de troubles neurologiques (moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels) auprès d'un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.
- Adresser tout patient adolescent/adulte ayant une faiblesse d'origine neuropathique (avec amyotrophie) et/ou un syndrome cérébelleux à un neurologue, éventuellement après avoir fait réaliser des examens complémentaires, notamment une IRM cérébrale et un ENMG.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales ou neurodégénératives, en lien avec le Centre de Référence ou Compétence expert pour cette maladie, une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.

I.5 Informations Utiles

- Site CETL : www.cetl.net
- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : www.vml-asso.org
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

II. INTRODUCTION

Les gangliosidoses à GM2 (GM2G) sont des maladies de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive. Il s'agit de maladies neurodégénératives qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont dues à un déficit d'activité des β -hexosaminidases (Hex) responsables de la dégradation du ganglioside GM2, sphingolipide situé sur la voie catabolique de gangliosides plus complexes ayant un rôle structurel et fonctionnel important dans le système nerveux, et d'autres glycosphingolipides apparentés. Il s'ensuit dans toutes les formes de la maladie une accumulation intra-lysosomale de GM2, diffuse mais principalement dans les cellules nerveuses. La β -Hexosaminidase (Hex) présente deux isoenzymes : l'Hex A (constituée d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta) et l'Hex B (constituée de deux sous-unités bêta). Seule l'Hex A est capable de dégrader le ganglioside GM2, et son activité *in vivo* nécessite l'intervention d'un activateur (petite protéine lysosomale), appelé activateur du GM2. Selon la sous-unité atteinte, on distingue principalement la **maladie de Tay-Sachs (TSD)** et la **maladie de Sandhoff (SD)**.

La TSD a une prévalence d'environ 1:200 000 naissances et est le résultat de variants pathogènes bi-alléliques du gène *HEXA* codant la sous-unité alpha de l'Hex (entraînant donc un déficit isolé en Hex A).

La SD a une prévalence de 1:380 000 naissances. Elle est due à des variants pathogènes bi-alléliques du gène *HEXB* qui code la sous-unité bêta de l'Hex et entraîne donc un déficit combiné en Hex A et Hex B.

Il existe enfin une forme très rare due à des variations pathogènes du gène de l'activateur du GM2 (*GM2A*).

Les différentes GM2G ont globalement un phénotype clinique superposable. Le pronostic et l'âge de début sont liés à l'activité résiduelle de l'Hex : une activité très basse est corrélée à un âge de début plus précoce et à une évolutivité plus rapide. Cependant, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype claire.

Trois formes cliniques principales ont été identifiées dans la GM2G en fonction de l'âge de début des symptômes : infantile, juvénile et une forme de l'adolescent/adulte, entre lesquelles il existe en fait un continuum. Chaque forme est caractérisée par sa présentation clinique spécifique et son pronostic (plus sévère si l'âge de début est plus précoce).

III. DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

III.1 Objectifs

- Donner les critères diagnostiques
- Evoquer les diagnostics différentiels
- Donner les éléments concernant le pronostic

III.2 Professionnels impliqués

Chez l'enfant, les symptômes initiaux de GM2G sont des motifs de consultation chez le pédiatre, le médecin généraliste, l'ophtalmologue ou l'ORL. Chez l'adolescent/adulte, les troubles moteurs et/ou psychiatriques peuvent amener à consulter le médecin généraliste, le psychiatre ou le neurologue. Ces

professionnels jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui fera le diagnostic. La confirmation du diagnostic sera faite par un neuropédiatre, ou un neurologue spécialisé (souvent hospitalier), ou un généticien à la suite des résultats des examens complémentaires.

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale sont les suivants :

- Neuropédiatre
- Métabolicien
- Neurologue
- Pédopsychiatre et psychiatre
- Biologiste Médical
- Généticien
- Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- Ophtalmologue
- ORL
- Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)

III.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Chez le nourrisson, une GM2G est suspectée devant :

- des sursauts exagérés au bruit
- des troubles moteurs (notamment faiblesse et hypotonie), débutant autour de 3-6 mois de vie, avec perte des capacités acquises précédemment, entraînant une stagnation puis régression psychomotrice rapide, avec une normo ou macrocéphalie
- un nystagmus et/ou une détérioration de la vision, une tache rouge cerise au fond d'œil
- un stridor persistant peut-être un signe précoce parfois dès la naissance.
- la présence additionnelle d'une organomégalie (modérée) et/ou d'une cardiomyopathie oriente vers une SD.
- une épilepsie qui devient résistante au traitement avec risque d'état de mal épileptique.

Chez l'enfant jusqu'à environ 10 ans, une GM2G est suspectée devant :

- une régression progressive sur le plan moteur et/ou cognitif, mais de façon plus lente que chez le nourrisson, habituellement associée à une ataxie cérébelleuse (élargissement du polygone de sustentation, embardées, non aggravées par la fermeture des yeux).
- des troubles visuels, dus à une rétinopathie, moins sévères que chez le nourrisson, et inconstants.
- une épilepsie peut aussi révéler la maladie : les crises d'épilepsie ont tendance à devenir plus fréquentes et sévères au cours des années.

Chez le sujet ayant débuté les symptômes après l'âge de 10 ans, une GM2G est suspectée devant la survenue insidieuse de ces manifestations :

- Une faiblesse proximale des membres inférieurs due à une neuronopathie motrice pure - comme on peut le voir dans une sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou une amyotrophie spinale (AMS) progressive- et responsable d'une difficulté à monter les escaliers.
- Une ataxie cérébelleuse (marche pseudo-ébrioise).
- Des troubles psychiatriques atypiques uniquement dans la TSD : psychose avec hallucinations ou mélancolie délirante, qui ne s'améliorent pas, voire s'aggravent sous traitement adapté, associés à une atteinte cognitive marquée (qui peut évoluer plus rapidement que dans les maladies psychotiques non sous-jacentes à une maladie neurologique).

Les examens complémentaires peuvent montrer des anomalies non spécifiques:

- L'IRM cérébrale peut montrer une atrophie cérébelleuse et chez le nourrisson des anomalies de la substance blanche et des thalami,
- L'IRM médullaire est normale
- L'ENMG peut trouver une atteinte isolée du motoneurone périphérique (ou neuronopathie motrice) chez l'adulte ; une atteinte axonale sensitivo-motrice chez l'enfant
- L'EEG chez l'enfant est le plus souvent anormal, sans élément spécifique.
- L'analyse de routine du LCR est normale
- Les explorations visuelles (ERG, PEV) sont en faveur d'une dysfonction de la rétine, et la présence d'une tache rouge cerise visible au FO est presque constante chez le nourrisson (macula trop visible car saine sur une rétine pathologique anormalement pâle).

III.4 Confirmation du diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité leucocytaire et/ou sérique, soit de l'Hex A (TSD), soit de Hex A et Hex B (SD), observé à partir d'un prélèvement sanguin adressé à un laboratoire spécialisé (cf annexe laboratoires). Il est confirmé par l'analyse moléculaire des gènes *HEXA* ou *HEXB* identifiant deux variants pathogènes différents (hétérozygote composite) ou identiques (homozygote) par un séquençage de type Sanger ou NGS (panel de gènes). L'étude moléculaire des parents est indispensable pour vérifier la ségrégation des allèles. Si le diagnostic est porté à l'issue d'une étude génétique non ciblée (exome ou de génome demandé devant une forme clinique atypique), le diagnostic devra absolument être confirmé par la mesure de l'activité enzymatique correspondante pour TSD et SD (test fonctionnel). Il est à noter que le diagnostic de SD peut parfois être évoqué par une analyse des oligosaccharides urinaires. Enfin, devant un tableau clinique très évocateur de GM2G et une activité Hex normale, il est légitime de suspecter la forme liée à un déficit de la protéine activatrice de l'Hex A, codée par le gène *GM2A* : le diagnostic de certitude sera réalisé par le séquençage du gène *GM2A*.

III.5 Diagnostic différentiel

Le tableau clinique de la GM2G n'étant pas pathognomonique, il existe un certain nombre de diagnostics différentiels, dont la plupart peuvent être éliminés sur la base de l'examen clinique et de résultats d'examens complémentaires, notamment l'IRM cérébrale et médullaire et l'étude du LCR.

a) Diagnostics différentiels des formes infantiles de GM2G selon le tableau clinique :

Régression neurologique + tache rouge cerise + organomégalie:

- Niemann-Pick type A: déficit en sphingomyélinase acide.
- Galactosialidose infantile: déficit associé en beta-galactosidase et neuraminidase 1.
- Sialidose type 2 infantile : déficit en neuraminidase 1 (avec une bêta-galactosidase normale) ; étudier les oligosaccharides urinaires.

Régression neurologique + leucodystrophie +/- épilepsie :

- Maladie d'Alexander infantile: le diagnostic différentiel repose sur l'analyse génétique du gène *GFAP*. Cette maladie présente quasiment toujours une leucodystrophie postérieure (cervelet, tronc cérébral et moelle cervicale) et une hyperprotéinorachie.
- Maladie de Krabbe infantile: déficit en galactocérébrosidase. Il existe aussi une neuropathie myélinique et une hyperprotéinorachie.
- Maladie de Canavan infantile: élévation du N-acétyl-aspartate (NAA) urinaire et pic de NAA à la spectro-IRM cérébrale.

Régression neurologique + épilepsie + perte progressive de la vision par rétinopathie:

- Céroïde-Lipofuscinose (CLN) infantile: déficit en palmitoyl protéine thioestérase 1 (CLN1), ou en tripeptidyl-peptidase 1 (CLN2); pour les autres formes, le génotypage est nécessaire.
- Maladie mitochondriale : maladie d'Alpers avec cytolysse hépatique (orientation devant un pic de lactates en spectro-IRM, une hyperlactatorachie puis diagnostic reposant sur la mise en évidence d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale tissulaire (muscle, peau, foie), et une étude en NGS (panel de gènes mitochondriaux).
- GM1 gangliosidose infantile (déficit en β -galactosidase) : certains nourrissons atteints n'ont ni viscéromégalie, ni signe dysmorphique.

b) Diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent/adulte:

Devant une neuronopathie motrice (atteinte isolée du motoneurone périphérique, responsable d'une faiblesse et d'une amyotrophie) d'évolution chronique avec atteinte préférentielle proximale des membres inférieurs :

- Le premier diagnostic à évoquer est une amyotrophie spinale (AMS) progressive. Dans l'AMS, et contrairement à la GM2G, il n'y a pas de syndrome cérébelleux associé (ni atrophie cérébelleuse en

imagerie), les réflexes ne sont jamais vifs. Le diagnostic repose sur le génotypage des gènes *SMN1* et *SMN2*.

- La sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut aussi être évoquée. Chez l'adulte, la SLA est d'ailleurs souvent le premier diagnostic évoqué devant une neuronopathie motrice du fait de sa fréquence. Dans la SLA, et contrairement à la GM2G : il n'y a pas de syndrome cérébelleux associé (ni atrophie cérébelleuse en imagerie), la topographie de la faiblesse est très variée (une faiblesse symétrique proximale des membres inférieurs isolée est rare), la faiblesse peut toucher la sphère bulbaire, la face et les muscles respiratoires. La SLA peut être d'origine génétique surtout chez les sujets jeunes (possibilité de réaliser un panel de gènes), mais est plus souvent sans facteur causal identifié, comme la majorité des maladies neurodégénératives de l'adulte. Dans la forme sporadique de SLA, le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments et à l'aide de l'ENMG.
- Un déficit de transporteurs en riboflavine (DTR) d'origine génétique peut aussi être évoqué (très rare). Dans le DTR, et contrairement à la GM2G : il existe souvent une atteinte sensorielle associée (neuropathie auditive et neuropathie optique), la topographie de la faiblesse est très variée, la faiblesse peut toucher la sphère la sphère bulbaire, la face et les muscles respiratoires.

Devant un syndrome cérébelleux d'évolution chronique sporadique, ou présent aussi dans la fratrie (évoquant une cause génétique de transmission récessive) :

- Toutes les ataxies cérébelleuses de transmission récessive peuvent être évoquées, dont la plus fréquente est l'ataxie de Friedreich (AF). Très souvent, en plus du syndrome cérébelleux, les patients avec AF ont une atteinte purement sensitive des nerfs (neuronopathie sensitive) qu'on ne trouve quasiment jamais chez les patients GM2G. Ils peuvent également avoir une cardiomyopathie jamais décrite chez les patients GM2G adultes. Le diagnostic est posé par le séquençage du gène *FXN*.

Devant une psychose :

- De nombreuses maladies psychiatriques et neurologiques peuvent débiter par une psychose. La GM2G peut être évoquée devant des atypies de la sémiologie psychiatrique : résistance aux traitements anti-psychotiques habituels, atteinte cognitive marquée et évoluant trop rapidement, épilepsie iatrogène inhabituellement sévère, dystonie iatrogène inhabituellement sévère. Elle doit être évoquée devant la présence d'autres cas dans la fratrie, de symptômes moteurs associés, d'une atrophie cérébelleuse en imagerie (même en l'absence d'un syndrome cérébelleux clinique).

III.6 Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie

Le pronostic de la GM2G est essentiellement lié à l'âge de début : un âge plus tardif ayant un meilleur pronostic et une espérance de vie plus longue. Le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

a) Evolution clinique et pronostic des trois formes de la maladie.

- 1) La forme infantile précoce présente une histoire de la maladie assez typique:
 - 3-6 mois : apparition d'une hypotonie avec faiblesse musculaire, associée à des clonies audiogènes (réaction de sursaut exagérée aux bruits), et/ou un nystagmus ; stridor précoce persistant.
 - 6-10 mois : majoration progressive de la perte motrice associant hypotonie et signes pyramidaux, troubles visuels et détection d'une tache rouge-cerise au niveau de la macula rétinienne.
 - À partir de 10 mois: réduction nette des mouvements spontanés ou volontaires. Détérioration de la vision. Épilepsie, notamment des crises partielles simples ou complexes, devenant pharmaco-résistantes.
 - À partir de 18 mois - 2 ans: macrocéphalie progressive secondaire à une gliose cérébrale intense. Hypotonie globale majeure, dysphagie, aggravation de l'épilepsie puis état végétatif.
 - L'espérance de vie des enfants atteints de la forme infantile précoce est de 3 à 4-5 ans.
 - Dans la forme infantile tardive (débutant entre 12 et 24 mois), les âges de survenue des symptômes, des complications et du décès sont un peu plus tardifs.

- 2) La forme juvénile de GM2G débute le plus souvent entre 2 et 6 ans (parfois jusqu'à 10 ans), par une ataxie cérébelleuse, des troubles du comportement et une détérioration intellectuelle avec perte du langage. L'évolution se fait vers un syndrome cérébello-spastique, une épilepsie partielle ou myoclonique, une perte de la vision (atrophie optique et rétinite pigmentaire plutôt que tache rouge cerise), puis un état grabataire et un décès vers 10-15 ans.

- 3) La forme débutant à l'adolescence (après 10 ans) ou âge adulte de GM2G comporte deux tableaux moteurs différents qui co-existent souvent:
 - Faiblesse d'abord proximale aux membres inférieurs avec fasciculations et amyotrophie, liée à une neuropathie motrice pure. Cette faiblesse peut s'étendre au fil des années d'évolution, pouvant entraîner une perte de la marche suite à une paraplégie (environ la moitié des patients après vingt ans d'évolution du trouble de la marche), et des difficultés importantes d'utilisation des membres supérieurs (faiblesse proximale, avec difficulté à lever les bras, utiliser sa brosse à cheveux, les couverts etc...)
 - Syndrome cérébelleux généralisé conduisant aux mêmes difficultés motrices que la faiblesse, mais également responsable au cours de l'évolution de possibles dysphagie et dysarthrie. La dysphagie peut rarement nécessiter une gastrotomie, la dysarthrie reste souvent compréhensible. Rarement, une dystonie généralisée (pouvant se traduire par un tremblement dystonique) accompagne le syndrome cérébelleux, ou peut être prédominante cliniquement.
 - Une psychose, rarement isolée, souvent associée à des troubles cognitifs, peut révéler une TSD.
 - Une atteinte cognitive peut compliquer l'évolution, indépendamment des troubles psychiatriques : souvent modérée, elle aboutit rarement à une démence.

b) Différences cliniques entre les formes génétiques de GM2G (TSD, SD et déficit en GM2A) :

- La SD peut comporter des signes osseux et/ou une organomégalie modérés, une atteinte cardiaque en particulier chez le nourrisson.
- Les troubles psychiatriques (notamment psychose, syndrome dépressif, trouble bipolaire, ainsi qu'épisodes aigus avec agitation, délire, hallucinations et paranoïa) ne sont présents que dans les TSD chez l'adulte.
- Les GM2G correspondant au variant enzymatique dit B1 sont liées à des variants pathogènes particuliers qui affectent le site enzymatique de l'Hex A. Elles se caractérisent par un tableau clinique plus tardif (formes juvénile et adulte de TSD).
- La présentation clinique des déficits en GM2A est celle d'une TSD (pas d'une SD).

c) Evaluation de la sévérité et recherche des complications au moment du diagnostic

- Examen clinique complet incluant : examen neurologique, (dont échelles SARA et MRC si la compliance du patient les permet), évaluation du neurodéveloppement (échelles adaptées à l'âge de l'enfant), bilan neuropsychologique (a minima MMS, BREF chez l'adulte), examen cardio-pulmonaire, viscéral et orthopédique, examen ophtalmologique.
- IRM cérébrale
- Explorations neurophysiologiques : EEG, ERG-PEV, PEA chez l'enfant; ENMG chez le grand enfant et l'adulte.

III.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Dans le cas d'une forme pédiatrique, l'annonce diagnostique est faite lors d'un entretien avec le médecin ayant établi le diagnostic en présence des 2 parents ou responsables légaux.

Si la maladie est diagnostiquée après 18 ans, le patient pourra choisir de ne pas communiquer le diagnostic à ses parents.

Seront données toutes les explications sur le diagnostic, le mode de transmission, la prise en charge, les perspectives thérapeutiques, et la possibilité ou non de participer à des études épidémiologiques et à des essais cliniques. L'information concerne aussi les perspectives d'évolution de la maladie selon l'âge de début et le tableau présenté : le patient/ses parents/les aidants seront informés qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive pour laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique efficace. Les objectifs thérapeutiques seront précisés: suivre l'état nutritionnel, respiratoire, orthopédique, et permettre le recours aux antalgiques dès que nécessaire ; contrôler au mieux les crises épileptiques et les manifestations psychiatriques avec une balance bénéfice-risque acceptable et un traitement qui sera adapté régulièrement, et très probablement poursuivi à vie (les antiépileptiques et les neuroleptiques, surtout dans les stades avancés de la maladie, peuvent être progressivement moins efficaces).

Une deuxième consultation sera proposée rapidement pour répondre aux différentes questions émergeant après la première annonce, éventuellement auprès d'un médecin de Centre de Référence pour la GM2G.

III.8 Conseil génétique, diagnostic prénatal

Les trois formes de GM2G ont un mode de transmission autosomique récessif : le sujet atteint (cas index) est porteur de deux variants pathogènes sur le gène causal, les parents sont tous deux hétérozygotes asymptomatiques. A chaque nouvelle grossesse, le risque pour ce couple parental d'avoir un enfant atteint est de 1/4.

Un diagnostic prénatal (DPN) est possible pour toutes les formes de GM2G, car il s'agit de maladies d'une particulière gravité, ne disposant pas d'un traitement spécifique. Il peut être proposé au couple parental dans le cadre d'une consultation de conseil génétique assurée par un généticien, en lien avec un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN). Le bilan génétique complet est un pré-requis : mesure des activités Hex et séquençage du gène en cause chez le cas index, et étude de la ségrégation des allèles chez les parents. Le DPN est réalisé soit par prélèvement de villosités chorales vers 11-13 semaines d'aménorrhée (SA), soit par amniocentèse plus tardivement (15-17 SA). Il repose sur la recherche des variants pathogènes parentaux sur l'ADN extrait des villosités chorales ou des cellules amniotiques (fraîches ou cultivées) et/ou la mesure des activités enzymatiques. En cas de fœtus atteint, une interruption médicale de grossesse (IMG) pourra être réalisée, si le couple le souhaite. Un diagnostic préimplantatoire (DPI), réalisé dans un nombre restreint de centres agréés, peut être proposé comme alternative.. Cette approche repose sur une fécondation *in vitro* (FIV) et un tri des embryons avant réimplantation. Le couple devra être informé du fait que cette technique complexe a des délais d'attente longs et que le succès est celui de la FIV (environ 30%).

Le conseil génétique intrafamilial pourra être réalisé après information de la parentèle soit par les parents du cas index (ou le cas index lui-même s'il s'agit d'un adulte), soit par un généticien lorsque ce rôle lui a été délégué. Le dépistage des sujets hétérozygotes est particulièrement utile en cas de mariage entre apparentés. Il sera réalisé par la recherche du variant pathogène familial chez les deux membres du nouveau couple. En dehors de ce contexte de consanguinité, les sujets trouvés porteurs après dépistage intrafamilial ou les patients ayant une forme adulte de la maladie peuvent légitimement se questionner quant au risque de transmission à leur descendance. La question qui se pose est celle du statut de leur conjoint. Dans le cas de la TSD, un dépistage ciblé (3 variants pathogènes) pourra être proposé au conjoint, si celui-ci est d'origine ashkénaze (cas relativement rare en France). Dans les autres cas, le risque de transmission étant très faible, un séquençage complet du gène ne sera qu'exceptionnellement envisagé chez le conjoint.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI

IV.1 Objectifs

- Traitement symptomatique : contrôler au mieux les crises d'épilepsie, les troubles psychiatriques, les douleurs, etc....
- Prévenir et éviter les complications liées à la maladie : notamment reflux gastro-oesophagien (RGO), constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, douleurs, troubles psycho-affectifs
- Surveiller la bonne observance des traitements médicamenteux et détecter leurs effets indésirables
- Adaptation du mode de vie, de l'environnement, des aides humaines à l'aggravation de la maladie

IV.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est coordonnée par le médecin référent qui peut être le MT, le pédiatre, MPR, médecin du centre expert (CRMR, CCMR), médecin de soins palliatifs ou du SESSAD. Selon les situations pourront intervenir, une CMD dédiée, une équipe d'HAD, une équipe de soins palliatifs.

Liste non exhaustive des principaux professionnels impliqués :

- Médecin généraliste
- Pédiatre
- Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Médecin de la douleur, médecin de soins palliatifs
- Pneumologue
- ORL
- Gastro-entérologue
- Chirurgien viscéral
- Chirurgien orthopédiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychologue
- Assistant de service social
- Infirmier, aide-soignant
- Orthoprothésiste

IV.3 Prise en charge thérapeutique

Traitement spécifique

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique curatif pour les GM2G.

Thérapeutiques non spécifiques

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentiels.

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non (cf Annexe 4), visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans les GM2G, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé médicaux ou para-médicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDP citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée aux GM2G.

Bien qu'intervenant principalement au moment de l'accompagnement de fin de vie, les soins palliatifs ne se résument pas à cette période et peuvent être mis en place très tôt, parfois dès l'annonce du diagnostic, chez une personne atteinte d'une maladie grave et évolutive. Il s'agit d'une approche globale qui prend en compte non seulement les symptômes physiques, mais également la souffrance psychique, sociale et spirituelle. Ils sont proposés au malade pour lui offrir la meilleure qualité de vie possible tout au long de sa prise en charge, ainsi qu'à sa famille et à ses proches pour leur apporter le soutien nécessaire. La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

A/ Symptômes neurologiques:

-Troubles moteurs

Prise en charge globale du handicap :

Evaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, podologue).

Orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé...).

Des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...)

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur:

1/ Spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : baclofène), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à baclofène, neurotomie, ...)

2/ Dystonie (postures anormales de certaines parties du corps) : médicaments anti dystoniques (Lévodopa, anticholinergiques, benzodiazépines,...), kinésithérapie, injections ciblées de toxine botulique, voire stimulation cérébrale profonde très rarement discutée.

3/ Syndrome extra pyramidal ou parkinsonisme : médicaments antiparkinsoniens (levodopa, agonistes dopaminergiques), kinésithérapie.

4/ Tremblement et syndrome cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent un peu améliorer ces symptômes. La kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

5/ Myoclonies : médicaments anti-myocloniques (ex : zonisamide)

-Troubles cognitifs

Rééducation cognitive ciblée (remédiation cognitive : orthophoniste, psychologue)

- Épilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique. Si la crise se prolonge (état de mal), il est conseillé une hospitalisation dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis de prendre contact si nécessaire avec le CRM/CCMR où le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication à l'usage des benzodiazépines d'urgence. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, néanmoins la carbamazépine est souvent efficace aux premiers stades de la maladie chez le nourrisson et l'enfant.

-Troubles du rythme veille/sommeil

1/ Insomnie : Médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines.

2/ Trouble de la vigilance : une somnolence diurne handicapante, chronique et non circonstancielle, peut bénéficier de médicaments symptomatiques (ex : méthylphénidate, modafinil)

B/ Troubles digestifs et nutritionnels

-Troubles de la déglutition

Orthophonie (apprentissage de postures de déglutition),

Modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée),

Stase salivaire : médicaments anti-sécrétoires ; injections ciblées de toxine botulique dans les glandes salivaires, (voire exceptionnellement chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires).

Une nutrition entérale peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation correcte, ou est responsable de fausses routes, ceci afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation, soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie, dont l'utilisation ne contre-indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

-Troubles du transit

Mesures diététiques et traitements de la constipation.

-RGO

Traitements anti-acides et anti-RGO.

C/ Symptômes psychiatriques

Le traitement médicamenteux sera adapté aux troubles du patient (troubles anxieux, dépressifs, psychotiques, ...) :

-Dans le cadre de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) : médicaments anti psychotiques (introduits par un médecin psychiatre)

-Autres troubles du comportement (apathie, désinhibition, agitation, irritabilité) : médicaments psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques), thérapies comportementales et occupationnelles

-Syndrome dépressif et difficultés psychologiques : médicaments antidépresseurs, psychologue

D/ Symptômes ophtalmologiques

-Trouble visuel : aides techniques adaptées aux personnes malvoyantes,

-Troubles de l'oculomotricité : orthoptie

E/ Douleurs (cf Annexe 5)

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a du mal à s'exprimer. Dans ces situations, il est utile de recourir à des échelles d'hétéro évaluation de la douleur, validées chez la personne handicapée. Il peut s'agir en particulier de douleurs nociceptives liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales, aux déformations neuro-orthopédiques ou à l'ostéoporose, ou de douleur neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur des mesures physiques (notamment positionnements de confort, limiter les bruits forts et/ou brutaux pour les clones audiogènes), des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (ex. carbamazépine et dérivés, gabapimétiques (gabapentine, prégabaline, etc), antidépresseur tricycliques (amitriptyline, etc.) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

F/ Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant.

Antibiothérapies, bronchodilatateurs, corticoïdes en administration générale ou par aérosols,
Kinésithérapie respiratoire,

Oxygénothérapie nasale à domicile en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire,

Recours à une ventilation non invasive (VNI) : pour prévenir les atelectasies, ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

G/ Traitements préventifs

-Vaccinations

Il est recommandé de respecter le calendrier vaccinal et de recourir à la vaccination anti-grippale annuelle.

-Compléments nutritionnels oraux et vitaminiques

-Prévention de l'ostéoporose et ostéopénie

Mobilisation, verticalisation, supplémentation en vitamine D, et en calcium si nécessaire.

-Soins dentaires

Un suivi annuel est recommandé.

H/ Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation liée au diagnostic de GM2G : les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évalués et adaptés à chaque situation et à chaque patient.

IV.4 Rythme des consultations de suivi

Il n'existe pas de données de littérature formalisant le rythme de suivi de ces patients.

Ce rythme dépend en particulier de l'âge, de la forme de la maladie et de son stade d'évolution.

Les consultations de suivi pourraient avoir lieu tous les 6 à 12 mois auprès du CRM, avec un contrôle plus continu effectué par le médecin traitant, le pédiatre, le service hospitalier de proximité, ou les services de soins à domicile ou d'HAD.

IV.5 Examens complémentaires

Le suivi est essentiellement clinique et fonctionnel.

Il n'y a pas d'intérêt à répéter les examens à visée diagnostique, sauf en cas de nouveau symptôme inhabituel, ou bien dans le contexte d'une étude observationnelle ou d'un essai clinique.

Un EEG doit être réalisé en cas de suspicion de crise épileptique ou dans le cadre du suivi de l'épilepsie.

Des examens biologiques peuvent compléter l'évaluation clinique nutritionnelle (NFS, créatine, albuminémie, bilan phosphocalcique), en cas de dysphagie notamment, ou être indiqués en cas de suspicion d'infection notamment pulmonaire ou urinaire.

D'autres examens peuvent être nécessaires lorsqu'une nutrition entérale par gastrostomie est envisagée (pH-métrie, TOGD, fibroscopie oeso-gastrique) afin de préciser l'indication.

Des examens radiologiques seront envisagés si nécessaire pour la surveillance orthopédique et osseuse (radio de bassin, radio de squelette, Ostéodensitométrie, ..), ou en cas de détresse respiratoire (radio de thorax).

IV.6 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Il n'existe pas de restriction de principe regardant le mode de vie des patients avec GM2G.

Tout au long de la prise en charge, il faut veiller à assurer un bon état de confort et prendre les mesures adaptées pour aintenir des capacités relationnelles et sociales optimales.

Il convient de respecter des règles d'hygiène de vie et les recommandations en cas d'épilepsie (stress, manque de sommeil, sport, permis de conduire etc.).

Des conseils seront donnés aux patients ou aux parents/aidants pour la gestion de la nutrition en cas de dysphagie, afin de préserver un bon état nutritionnel et d'éviter le plus possible les fausses routes et les pneumopathies d'inhalation.

La vaccination contre la grippe est fortement conseillée.

IV.7 Recours aux associations de patients

Les patients atteints de GM2G sont représentés par l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML). Ils peuvent ainsi que leur famille y trouver soutien et informations. Dans le but de faciliter les échanges entre patients et parents concernés par une même maladie, un groupe spécifique Sandhoff/Tay-Sachs a été créé au sein de VML, animé par un référent bénévole en lien avec les associations internationales.

VML est membre d'un consortium européen (European TaySachs Charity Consortium).

V. SITUATIONS PARTICULIERES

V.1 Etudes et Essais cliniques

Le miglustat, un inhibiteur de la glucosyl-céramide synthase (enzyme important dans la production des glycosphingolipides), déjà utilisé dans la maladie de Gaucher type 1 et la maladie de Niemann-Pick type C, n'a montré d'efficacité ni chez les enfants, ni chez les adultes ayant une TSD ou SD. D'autres inhibiteurs de

substrat seul ou en association sont en cours d'évaluation, ainsi que l'effet thérapeutique de la N-acétyl-L-leucine.

La pyriméthamine, molécule chaperone, peut augmenter in vitro et in vivo l'activité de Hex A chez certains patients GM2G (porteurs de variants pathogènes spécifiques), mais les études cliniques n'ont pas montré d'amélioration significative de l'évolution de la maladie avec cette molécule.

La greffe de moelle osseuse, bien qu'elle ait un effet sur le dosage de l'activité de Hex A, n'est pas efficace sur la stabilisation/amélioration des symptômes.

La thérapie génique semble porter des espoirs thérapeutiques et des essais cliniques sont en cours.

V.2 Transition Enfant – Adulte

Avec les progrès de la prise en charge, plus d'enfants atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant le transfert de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

Le passage des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de GM2G doit être anticipé, organisé par une période de transition, où il faut prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes sont essentielles.

Les modalités de la transition pourraient comporter une consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

C'est aussi le rôle des filières de santé pour les maladies rares d'établir un réseau et une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs.

V.3 Prise en charge sociale du handicap

a. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de GM2G (forme juvénile surtout) est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la CDAPH. A côté du PPS, l'enfant atteint de GM2G doit pouvoir participer à des activités de loisirs (centres de loisirs, centres aérés et colonies de vacances).

En fonction du handicap, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec des adaptations. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés. Le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD. Si le handicap ne permet plus

une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations.

Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH. Les délais d'attente dans le traitement des demandes déposées à la MDPH sont généralement longs (de plusieurs mois à 1 an). Il est donc très important d'arriver à anticiper les évolutions et adaptations qui pourraient être nécessaires lors de la constitution du dossier et des demandes de renouvellement.

b. Vie professionnelle

Les patients atteints de GM2G avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en ESAT. En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. A ce stade, il est important de solliciter la Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé.

Pour les adultes qui ne peuvent pas être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

c. Aides financières et sociales

- Par la sécurité sociale :

Les patients atteints de MHNL bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD. Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

- Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) :

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des Allocations Journalières de Présence Parentale (AJPP).

Le congé de proche aidant permet aux salariés de bénéficier sous certaines conditions d'une indemnisation en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient GM2G (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Sa durée maximale est de 3 mois, fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

- Par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) :

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), par l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial pour le patient que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la complexité de ces maladies rares.

La Carte Mobilité Inclusion option invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance télévisuelle, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une Carte Mobilité Inclusion option stationnement.

Les aides humaines, les aménagements du logement, du véhicule, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante de service social (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

V.4 Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Les soins palliatifs permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports qui sont nécessaires tout au long de la prise en charge du patient.

Ils sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leurs enfants malades lors de situations médicales critiques, des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Bénédicte HERON, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP et par le Dr Yann NADJAR, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Docteur Daniele Mandia , Neurologue, Hôpital Saint Antoine, APHP
- Pr Brigitte Chabrol, Centre de Référence Coordonnateur Maladies Héritaires du Métabolisme, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU Timone, 13385 Marseille Cedex 5
- Delphine Genevaz, Responsable Scientifique Association VML
- Dr Roseline Froissart, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- Dr Magali Pettazzoni, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- Dr Catherine Caillaud, Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants Malades, Tour Lavoisier, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris
- Pr Thierry Levade, Laboratoire de Biochimie, Institut Fédératif de Biologie, CHU Purpan, 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9
- Dr Marie T Vanier, médecin biologiste, ancien Directeur de Recherche à INSERM, ancien Praticien Attaché aux Hospices Civils de Lyon

Groupe de travail multidisciplinaire :

- Mme Sandrine Carabeux, pilote Equipe Relais Handicaps Rares Ile De France
- D^r Mathilde Heulin, neuropédiatre, Hôpital Jean Verdier, 93140 Bondy
- Dr Claire Mehler Jacob, neuropédiatre, Hospitalisation à Domicile, Paris
- Dr Samia Pichard, pédiatre, Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Necker Enfants Malades
- Marie-Paule Lecoq, assistante de service social, département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpêtrière
- Dr Mani Bolourian, médecin généraliste, Thiais
- Dr Gorka Fernandez, neurologue, département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpêtrière

Liens d'intérêt

La plupart des membres du CETNL ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts ».

Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

La filière de santé maladies rares G2M - **Maladies Héritaires du Métabolisme** - a été labellisée en Février 2014, dans le cadre du 2ème plan National Maladies Rares, puis re-labellisée en Juillet 2019 dans le cadre du 3ème plan National Maladies Rares. Son animation est actuellement confiée au **professeur Pascale Delonlay**.

Depuis la nouvelle labellisation des Centres de Référence Maladies Rares "CRMR" et des Centres de Compétence Maladies rares "CCMR" en 2017 (résultats publiés au Bulletin Officiel du 15 septembre 2017 par arrêté du 8 août 2017), la filière G2M regroupe 18 CRMR dont 7 sites coordonnateurs et 11 sites constitutifs, et 47 CCMR, répartis sur tout la France.

MALADIES LYSOSOMALES

CRMR coordonnateur : Paris – APHP, Hôpital Trousseau : Dr HERON Bénédicte

3 CRMR constitutifs :

Paris - APHP, Hôpital Beaujon : Dr BELMATOUG Nadia

Paris - APHP, Hôpital de la Croix St Simon : Dr LIDOVE Olivier

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr NADJAR Yann

3 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Clermont-Ferrand - CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing : Dr BERGER Marc

Toulouse - CHU Toulouse, Hôpital Joseph Ducuing : Dr GACHES Francis

Rennes - CHU Rennes, Hôpital Sud : Dr CADOR Bérangère

Secrétariat

ZEBICHE Samira

Tel : 01 40 87 52 86

Fax : 01 40 87 44 34

Port : 06 77 71 41 59

Mail : samira.zebiche@aphp.fr

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

CRMR coordonnateur : Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr CHABROL Brigitte

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : Dr GUFFON Nathalie

Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : Dr DOBBELAERE Dries

Nancy - CHU de Nancy : Pr FEILLET François

Paris - APHP, Hôpital Necker : Pr DE LONLAY Pascale

Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : Dr MOCHEL Fanny

Paris - APHP, Hôpital Robert Debré : Dr SCHIFF Manuel

Toulouse - CHU de Toulouse : Dr BROUE Pierre

Tours - CHU de Tours : Pr LABARTHE François

20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : Dr BARTH Magalie

Amiens - CHU Amiens : Dr MORIN Gilles

Besançon - CHU Besançon : Dr ALTUZARRA Cécilia

Bordeaux - CHU Bordeaux : Dr LAMIREAU Delphine

Brest - CHU Brest : Dr SACAZE Elise

Caen - CHU Caen Côte de Nacre : Dr ARION Alina
Dijon - CHU Dijon : Pr HUET Frédéric
Grenoble - CHU Grenoble : Dr BESSON Gérard
Lille - CHU Lille - Dr MOREAU Caroline
Limoges - CHU Limoges : Dr LAROCHE Cécile
Marseille - AP-HM : Pr LANCON Christophe
Montpellier - CHU Montpellier : Dr ROUBERTIE Agathe
Nantes - CHU Nantes : Dr KUSTER Alice
Poitiers - CHU Poitiers : Dr GILBERT-DUSSARDIER Brigitte
Reims - CHU Reims : Dr BEDNAREK Nathalie
Rennes - CHU Rennes : Dr DAMAJ Léna
Rouen - CHU Rouen : Dr TORRE Stéphanie
Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : Dr GAY Claire
Strasbourg - CHU Strasbourg : Dr ANHEIM Mathieu
Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : Dr ABI WARDE Marie-Thérèse

Association VML (Vaincre les Maladies Lysosomales)

2 Ter Avenue de France, 91300 Massy

Tél : 01 69 75 40 30

<https://www.vml-asso.org/>

Annexe 3. Liste des laboratoires de diagnostic

Laboratoires	Examens pratiqués	Renseignements à donner Modalités de prélèvements Modalités d'envoi
<p>Pr Bekri Soumeya Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76000 Rouen</p> <p>Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 Soumeya.Bekri@chr-rouen.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A Mutation du Gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B Mutation du Gène <i>HEXB</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur Mutation du gène <i>GM2A</i></p>	<p>https://chu-rouen.manuelprelevement.fr/ResultNew.aspx</p>
<p>Dr Caillaud Catherine Dr Edouard Le Guillou Laboratoire de Biochimie Métabolique Hôpital Necker Enfants Malades Tour Lavoisier - 4ème Etage 149 rue de Sèvres 75015 Paris</p> <p>Tel : 01 71 39 69 74 Fax : 01 44 49 51 30 catherine.caillaud@aphp.fr edouard.leguillou@aphp.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Dosage enzymatique : Hexosaminidase A Séquençage du gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Dosage enzymatique : Hexosaminidases A et B Séquençage du Gène <i>HEXB</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur (variant AB) Séquençage du gène <i>GM2A</i></p>	<p>https://nck.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Froissart Roseline Dr Pettazzoni Magali Service de Biochimie et Biologie Moléculaire UF Maladies Héritaires du Métabolisme Centre de Biologie et de Pathologie Est Hospices Civils de Lyon 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX</p> <p>Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 roseline.froissart@chu-lyon.fr magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Dosage enzymatique : Hexosaminidase A Séquençage du gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Dosage enzymatique : Hexosaminidases A et B Séquençage du Gène <i>HEXB</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 par déficit en activateur (variant AB) Séquençage du gène <i>GM2A</i></p>	<p>http://biobook.chu-lyon.fr/Home</p>
<p>Pr Guéant Jean-Louis Pr Guéant-Rodriguez Rosa-Maria Dr Jeannesson-Thivisol Elise Laboratoire de Bioch Bio Mol Nutrition et Métabolisme CHU Nancy Allée du Morvan 54511 Vandoeuvre les Nancy</p> <p>Tel : 03 83 15 34 55 Fax : 03 83 15 37 85 rm.rodriquez@chu-nancy.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A</p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B</p>	<p>http://chu-nancy.manuelprelevement.fr</p>

<p>Dr Klein André Institut de biochimie et biologie moléculaire UAM de glycopathologie Centre de Biologie et Pathologie Boulevard du professeur Jules Leclercq CS70001-59037 Lille Cedex</p> <p>Tel : 03 20 44 49 55 Fax : 03 20 44 49 57 a-klein@chru-lille.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A</p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B</p>	<p>Renseignements cliniques à noter sur papier libre 5 mL EDTA violet acheminé à température ambiante</p>
<p>Pr Levade Thierry Laboratoire de Biochimie Purpan/IFB UF "Maladies métaboliques" 330 avenue Gd Bretagne - TSA 041 31059 Toulouse Cedex 9</p> <p>Tel: 05 67 69 04 81 Fax: 05 67 69 03 77 thierry.levade@inserm.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Enzyme déficiente : Hexosaminidase A Séquençage du gène <i>HEXA</i></p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Enzyme déficiente : Hexosaminidases A et B Séquençage du gène <i>HEXB</i></p>	<p>http://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Vergnaud Sabrina UF MHER - CGD UM BEP - SB2TE - IBP CHU de Grenoble-Alpes CS 10217 38043 Grenoble Cedex 9</p> <p>Tel : 04 76 76 54 83 ou 04 76 76 59 05 Fax : 04 76 76 56 08 svergnaud@chu-grenoble.fr</p>	<p>Gangliosidose à GM2 variant B - Maladie de Tay-Sachs Dosage enzymatique : Hexosaminidase A</p> <p>Gangliosidose à GM2 variant 0 - Maladie de Sandhoff Dosage enzymatique : Hexosaminidases A et B</p>	<p>http://biologie.chu-grenoble.fr/</p>

Annexe 4. Liste des traitements non spécifiques

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitements des troubles du sommeil et de la vigilance
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippale
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

- ORL : adénoïdectomie, amygdalectomie, drains trans-tympaniques, tympanoplastie, trachéotomie
- Ophtalmologique
- Odontologique
- Soins dentaires
- Neurochirurgie
- Orthopédique : arthrodèse, chirurgie des membres en cas de déformation fixée, ou de fracture déplacée
- Viscérale : gastrostomie, cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
- Kinésithérapie motrice et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale, remédiation cognitive
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets etc.

- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap
- Correction auditive: appareillage auditif, rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Ventilation non invasive, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Alimentation entérale

Annexe 5. Traitement de la douleur

1. Introduction

1.1 En même temps que traiter, préciser l'origine, la cause de la douleur :

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

1. Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (RGO, oesophagite, gastrite, ulcère, constipation, douleurs menstruelles...) cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (liées aux déformations ostéo-articulaires, liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire), céphalées (hypertension artérielle, migraine).

2. Les douleurs neuropathiques (par lésions des fibres nerveuses), entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Ceci se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline, de neuronopathie périphérique axonale, ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien par exemple).

3. Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire.

4. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier spécifique de l'ostéoporose, à base de biphosphonates.

1.2 Le traitement de la douleur est d'abord préventif

Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique.

La prévention des douleurs iatrogènes est impérative :

La pose de crème anesthésiante locale (EMLA®) et l'utilisation du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée, ou lors des soins dentaires.

Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux.

Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de la personne, et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.

Les douleurs iatrogènes liées à la kinésithérapie sont fréquentes en particulier chez les personnes peu mobiles, ou ayant des contractions spastiques ou dystoniques ou des douleurs neuropathiques : douleurs à

l'étirement, lors de l'entretien des amplitudes articulaires mais aussi lors de la verticalisation, de la marche assistée, et plus généralement lors de l'installation dans les différents appareillages. Elles doivent être prises en compte, pour adapter les contraintes nécessaires en rendant les installations confortables, en recourant si nécessaire à des prescriptions d'antalgiques préalables aux séances de kinésithérapie, en évitant toute mobilisation ou rééducation intempestive (prendre le temps du réchauffement musculaire, être attentif aux réactions du patient, douceur et fermeté, ...).

1.3 Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, RGO...) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie...) et penser à traiter la douleur et sa cause ! En cas de douleurs chroniques, en particulier chez une personne peu mobile, ne pas oublier les douleurs de l'ostéoporose, qui peuvent être très améliorées par des cures de biphosphonates.

1.4 En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.

2. Thérapies Médicamenteuses : antalgiques et co-analgésiques

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état du patient (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux -parfois bénéfiques-, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez une personne épileptique, par exemple). Il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables chez ces personnes plus fragiles et souvent poly-médicamentées.

2.1 La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par palier selon les recommandations de l'OMS :

Le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, ou voie locale en crème ou gel.

Le 2ème palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine, le tramadol. La codéine ne doit pas être utilisée avant l'âge de 12 ans, ni après amygdalectomie ou adénoïdectomie ; après 12 ans, elle ne doit être utilisée qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS.

Le 3ème palier est représenté par la morphine et ses dérivés : par voie orale à libération immédiate ou prolongée, transcutanée ou intraveineuse.

2.2 Le traitement des douleurs neuropathiques (qui sont dues à des lésions du système nerveux central ou périphérique) :

-les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : schématiquement la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine pour les douleurs neuropathiques centrales, et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate ou le clonazepam pour les douleurs neuropathiques périphériques. Des douleurs neuropathiques fulgurantes sont particulièrement fréquentes en cas d'atteinte de la myéline ou de neuropathie périphérique axonale.

-les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline, clomipramine par exemple.

-les morphiniques sont réservés aux situations de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

2.3 En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés le baclofène, les benzodiazépines, le dantrolène, le gamma-vinyl-GABA. Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques, les antidopaminergiques, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, le chlorhydrate de clonidine...

2.4 Une thérapie spécifique utilisée pour une maladie lysosomale donnée peut avoir dès les premières semaines de traitement un bon effet sur les douleurs liées à la maladie de surcharge. Mais cette thérapie n'est pas disponible pour les GM2G.

Tableau : propositions de prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	<p>Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire.</p> <p>Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation)</p> <p>Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles</p> <p>Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates</p> <p>Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...</p>	<p>Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) :</p> <p>Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire</p> <p>Benzodiazépines</p> <p>Dopamine et agonistes</p> <p>Anticholinergiques : trihexyphénydyle</p> <p>Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine)</p> <p>Vigabatrin</p> <p>Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)</p>	<p>Certains médicaments ont une action mixte :</p> <p>Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines</p> <p>Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin</p> <p>Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)</p>
Traitements potentiellement aggravants	<p>Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++</p> <p>-Benzodiazépines</p> <p>-Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)</p>	<p>Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par :</p> <p>Les neuroleptiques</p> <p>Le valproate de sodium (même sans surdosage)</p> <p>Une intoxication à la phénytoïne</p>	<p>Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée :</p> <p>Amitriptyline</p> <p>Baclofène</p>
Indications particulières	<p>Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métagénomique, maladie d'Austin...), ou neuropathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A):</p> <p>Carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine.</p> <p>Prégabaline (AMM adulte).</p> <p>Benzodiazépines (sommolence ou agitation, hypersecrétion muqueuse)</p> <p>Amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)</p>	<p>Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte :</p> <p>- Dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin</p> <p>- Tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines</p>	<p>Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte :</p> <p>Epilepsie et douleurs neuropathiques :</p> <p>Carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte)</p> <p>Benzodiazépines (tous types d'épilepsie)</p>

3. Thérapies Chirurgicales

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie existent aussi des possibilités de :

3.1 Traitement loco-régional

- Neurotomie sélective (chirurgicale ou chimique)
- Toxine botulique (injections intramusculaires) dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées.

3.2 Traitements neuro-chirurgicaux

- Mise en place d'un réservoir et d'une pompe pour administration de baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, ou prédominante sur les membres inférieurs. Elle peut être proposée dans les formes paraplégiques lentement progressives des maladies lysosomales de l'adulte par exemple.
- Mise en place d'électrodes de stimulation intracérébrale (au niveau des noyaux gris profonds appelés « globes pâles » ou « pallidi ») en cas de dystonie sévère : il s'agit de la stimulation bipallidale. Elle a parfois été utilisée dans les dystonies lysosomales sévères mais s'avère moins bénéfique dans ces dystonies dites secondaires.

4. Les soins de confort : infirmière, hypno-analgésie

Les soins de confort doivent systématiquement être mis en place. Ils contribuent à prévenir ou diminuer la douleur, qu'elle soit physique ou psychique, aiguë ou chronique. Ils sont complémentaires des médicaments, mais peuvent aussi diminuer ou éviter la prise de médicaments !

Les soins de confort peuvent être guidés par la réalisation des échelles de douleur, remplies par les soignants avec le patient ou les personnes qui lui sont familières (parents, aidants, etc) : elles pourront donner des indications sur les zones de contact ou les postures désagréables ou douloureuses, ou celles qui sont préférées par exemple.

4.1 L'installation

Que ce soit en fauteuil, dans une poussette, sur le lit, ou même lors d'un soin, l'installation et la mobilisation doivent être optimisées afin de ne pas laisser la personne dans une position inconfortable, qui pourrait elle-même générer des douleurs physiques. Il ne faut pas hésiter à soulager le patient à l'aide de matelas à eau, coussins de toutes formes et consistance... Outre une installation adaptée, il ne faut pas oublier qu'une personne qui a peu de mobilité autonome a néanmoins besoin de changer régulièrement de position de jour comme de nuit... Le personnel soignant peut aussi faire appel à un ergothérapeute, qui aidera la personne et la famille à améliorer l'installation notamment pour des soins récurrents mais aussi pour la vie quotidienne (jour, nuit, repas, transport et déplacements etc...).

4.2 Méthodes de distraction

Elles incluent l'écoute de musique, lecture, animation, histoire racontée, dialogue, et toutes méthodes d'hypno-analgésie. La distraction est efficace dans la gestion de la douleur aiguë liée aux procédures. L'hypno-analgésie réalisée par les soignants en collaboration avec le patient, peut être pratiquée lors des soins (prise de sang,

mise en place d'une perfusion, réfection d'un pansement, ponction lombaire...) dans un endroit sécurisant, tranquille. Elle est utile pour lutter contre la douleur aiguë ou chronique en aidant le patient à mieux contrôler, voire « oublier » la douleur. Elle nécessite la participation du patient et est accessible aux enfants ayant un âge intellectuel à partir de 4 ans. La collaboration du patient, de sa famille, de ses aidants avec les soignants est indispensable pour mieux prévenir, identifier, comprendre et soulager la douleur.

Références bibliographiques

1. Kaback MM, Desnick RJ. Hexosaminidase A Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA):.1999, last update August 11, 2011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1218/>
2. Maegawa GHB, van Giersbergen PLM, Yang S, Banwell B, Morgan CP, Dingemanse J, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of miglustat in the treatment of pediatric patients with GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2009;97(4):284–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.04.013>
3. Maegawa GHB, Banwell BL, Blaser S, Sorge G, Toplak M, Ackerley C, et al. Substrate reduction therapy in juvenile GM2 gangliosidosis. *Mol Genet Metab*. 2009;98(1–2):215–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.06.005>
4. Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F, et al. The natural history of Juvenile or Subacute GM2 Gangliosidosis: 21 new cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics*. 2006;118(5):e1550–62. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0588>
5. Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, Luzy C, Kolodny EH. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: A 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med*. 2009;11(6):425–33.
6. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Sagiv N, Peleg L, et al. Effect of cyclic, low dose pyrimethamine treatment in patients with Late Onset Tay Sachs: An open label, extended pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):1–7.
7. Osher E, Fattal-Valevski A, Sagie L, Urshanski N, Amir-Levi Y, Katzburg S, et al. Pyrimethamine increases β -hexosaminidase A activity in patients with Late Onset Tay Sachs. *Mol Genet Metab*. 2011;102(3):356–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.11.163>
8. Clarke JTR, Mahuran DJ, Sathe S, Kolodny EH, Rigat BA, Raiman JA, et al. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants). *Mol Genet Metab*. 2011;102(1):6–12.
9. Patterson MC. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1707–8.
10. Jarnes Utz JR, Kim S, King K, Ziegler R, Schema L, Redtree ES, et al. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab*. 2017 Jun;121(2):170–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719217301129>
11. Barritt AW, Anderson SJ, Leigh PN, Ridha BH. Late-onset Tay–Sachs disease. *Pract Neurol*. 2017;17(5):396–9.
12. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* 2017;2(1–2):1-71. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/TRD-160005>
13. Solovyeva V V., Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Kitaeva K V., Chakrabarti L, Rizvanov AA. New approaches to Tay-Sachs disease therapy. *Front Physiol*. 2018;9, 1663 <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01663>
14. Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and therapies for GM2 gangliosidosis. *Curr Gene Ther*. 2018;18:68–89.