

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Gangliosidoses à GM2

Novembre 2021

Centres de Référence des Maladies lysosomales
CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon et CHU Pitié- Salpétrière
Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP



Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme
Filière de Santé Maladies Rares

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques de la maladie	3
2. Diagnostic.....	3
3. Prise en charge et suivi	4
4. Rôle du médecin traitant.....	4
5. Informations Utiles	4

Synthèse à destination du médecin traitant

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.

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).

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.

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.

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>