



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 155

Gangliosidoses a gm2

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Kenza LACHKAR

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Gangliosidose à GM2; Maladie de Tay-Sachs; Maladie de Sandhoff;
Hexosaminidase A et B ; Tache rouge cerise

Membres du Jury :

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABILKASSIM

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Madame Amal HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Siham CHAFAI ALAOU

Professeur de Génétique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ
وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي دِينِي وَإِنِّي تَوَكَّلْتُ عَلَى اللَّهِ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ



سورة الأحقاف الآية 15

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne
Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pharmacovigilance

Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la
FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire

Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
L'UM6SS
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation

Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M.</i>
<u>CV</u>	
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique

Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie pédiatrique
Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Mohammed Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécoologie-Obstétrique
CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Médecine Interne
Génécoologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie pédiatrique
Psychiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAC Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces



﴿وَاخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُل رَّبِّ ارْحَمْنِي كَمَا رَّبَّنِي صَغِيرًا﴾

سورة الإسراء (24)

Maman, Papa, des remerciements s'imposent.

Parce que vous êtes mon plus beau cadeau, je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études et de distance. Loin de vous, votre amour et votre soutien m'ont toujours donné la force pour persévérer et donner le meilleur de moi-même.

Vous trouverez dans chaque ligne de cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance pour tous vos efforts et vos sacrifices. Que Dieu vous préserve de tout mal.

A Dadou, ma petite sœur

« Parce que les autres ne voient que le résultat, alors qu'elle voit tout ce qui nous a amenés jusqu'ici. » Pam Brown

A mon soutien, mon divertissement, mon public, mes critiques, à ma plus grande fan et à ma meilleure amie.

A mon point de repère et à l'ancre de ma vie, sans ton éternel soutien ce mémoire n'aurait pas pu être correctement achevé. T'avoir comme compagne de route était la meilleure chose qui pouvait m'arriver durant ce long voyage. Ma réussite est aussi la tienne petite sœur.

A mon époux Yassine Amara

Je te remercie pour ton amour inconditionnel, ton respect et ta grande générosité, pour être aussi bienveillant et toujours aux petits soins pour toute la famille. Merci pour ton attention, ta patience et tes encouragements. Ce travail ne serait pas ce qu'il est aujourd'hui sans ta présence à mes côtés. Puisse le Tout-Puissant t'accorder une longue vie couronnée de succès et de belles réalisations.

*Je ne pourrai remercier mon mari sans également exprimer ma gratitude envers **ma deuxième famille** et tout particulièrement mes beaux-parents qui ont contribué en grande partie à la réussite d'aujourd'hui. Leur amour et leur soutien ont été une vraie bénédiction. Puisse le Très-Haut les gratifie d'une vie longue et prospère.*

A la famille Fenniche

Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans la présence active de la famille Fenniche, qui est très chère à mon cœur. Je vous dédis ce travail et j'aimerai particulièrement remercier Ami Frej qui a toujours offert soutien et réconfort ainsi qu'à ma deuxième maman Kika pour sa bonté exceptionnelle et sa bienveillance et enfin à ma Sano envers qui j'exprime ma profonde admiration et tout mon amour.

A ma meilleure amie d'enfance Nada

J'aurai tellement aimé que tu sois à mes côtés en ce jour si important. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie.

Je ne pourrais terminer sans évoquer la présence et le soutien permanent de mes deux alliées :

A Hanoun,

« Une véritable amitié, c'est lorsqu'on la confond avec la famille. » une phrase qui en la lisant, fait vibrer mon cœur d'émotions, et mon esprit de souvenirs.

A ces huit belles années, avec leurs joies et leurs peines, à toutes nos nuits blanches et nos réveils à l'aube, à nos aventures et mésaventures. Ce travail est le témoignage de tout l'amour que je te porte et du lien de cœur qui nous unit.

A Waoud,

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés, à nos soirées de papotage et à nos fou-rires, je t'adresse un grand merci pour tous ces beaux souvenirs, je suis fière de te connaître et d'avoir pu être témoin de ta force et de ta détermination. Je te souhaite tout ce qu'il y a de mieux dans ce monde, tu le mérites amplement.

Et enfin, Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon parcours médical et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce travail de recherche et tout particulièrement mes amis Oussama et Badr.



Remerciements



***A notre maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur AGADR Aomar :
Professeur et chef de service de pédiatrie
de l'hôpital militaire de Rabat***

*Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance
pour avoir accepté de présider mon jury de thèse.
Je saisis l'occasion pour remercier à travers vous votre service de pédiatrie
pour la qualité de la formation dont j'ai pu profiter au cours de mon externat.
Je vous prie de bien vouloir considérer mon estime ainsi que mes sincères
remerciements.*

***A notre maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur ABILKASSIME Rachid
Professeur de pédiatrie
a l'hôpital militaire de Rabat***

*Je tiens à vous remercier tout particulièrement pour m'avoir donné l'opportunité
de travailler avec vous sur ce sujet, pour vos judicieux conseils qui ont contribué
à alimenter ma réflexion ainsi que pour toute l'aide que vous m'avez apportée
durant cette période.
Je vous exprime mon infinie gratitude et tout mon respect.*

***A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur EL KABABRI Maria :
Professeur de pédiatrie a l'hôpital d'enfants de Rabat***

*Veillez accepter mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce modeste travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.
Je vous prie d'agréer l'expression de mon profond respect.*

***A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur HASSANI Amal :
Professeur de pédiatrie a l'hôpital militaire de Rabat***

*Je vous adresse mes vifs remerciements pour avoir accepté avec bienveillance de compter parmi le jury de ma thèse ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.
Veillez accepter mes sentiments les plus respectueux.*

***A notre maître et juge de thèse
CHAFAI EL ALAOUI Siham:
Professeur de génétique
à l'institut national d'hygiène***

C'est avec une immense gratitude que je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je suis particulièrement touchée par la générosité de votre accueil et de votre soutien depuis le début de mon travail. Votre disponibilité, vos qualités humaines et votre expertise ont été une source d'inspiration et de motivation. Je vous remercie infiniment pour vos encouragements ainsi que pour la qualité des renseignements que vous m'avez offerts. Veuillez accepter, dans ce modeste travail l'expression de ma haute Considération et de mon profond respect.



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS :

4-MUG	:	Le substrat 4-methylumbelliferyl-N-acetylpyranoside
4-MUGS	:	Le substrat 4-méthylumbelliferyl-6-sulfo-acétamido-2-déoxy-D-glucopyranoside
AAV	:	Virus Adéno-associés
AMS	:	Amyotrophie Spinale
BHE	:	Barrière hématoencéphalique
CPK	:	Créatine phosphokinase
CSH	:	Cellules souches hématopoïétiques
DPN	:	Diagnostic Prénatal
DS	:	Dérivation Standard
DSL	:	Trouble du stockage lysosomal
EEG	:	Electro-Encéphalogramme
ENMG	:	Electro-Neuro-MyoGramme
ERT	:	Enzymothérapie substitutive (Enzyme Replacement Therapy)
FDA	:	Food and Drug Administration
GalNac	:	N-acétylgalactosamine
GCSH	:	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GM2 AP	:	Protéine activatrice GM2
Hex A	:	Hexosaminidase A
HEX A	:	Le gène <i>HEX A</i>
Hex B	:	Hexosaminidase B
HEX B	:	Le gène <i>HEX B</i>
HMIMV	:	Hôpital Militaire Mohamed V, Rabat
Rabat	:	
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique

LCR	:	Liquide Céphalo-Rachidien
LDH	:	Lactate déshydrogénase
M	:	La moyenne
MRS	:	Spectroscopie-IRM
MSD	:	Maladie de Sandhoff
MTS	:	Maladie de Tay-Sachs
NAA	:	N-Acétyl-Aspartate
NALL	:	N-Acétyl-L-Leucine
NCT	:	National Clinical Trial
NeuAc	:	Acide N-acétylneuraminique (acide sialique)
NGS	:	Séquençage nouvelle génération
NR	:	Non rapporté
ORL	:	Oto-Rhino-Laryngologiste
PC	:	Périmètre Crânien
PCT	:	Thérapie chaperon pharmacologique
PNDS	:	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SaO2	:	Saturation en oxygène
SNC	:	Système Nerveux Central
SPL	:	Sphingolipides
SPM	:	Spectroscopie par résonance magnétique au proton
TDM cérébral	:	Scanner cérébral
TRC	:	Temps de Recoloration
TSH	:	Thyroid Stimulating Hormone
UBC	:	Sang de cordon ombilical



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Fond d'œil : tache rouge cerise maculaire sans atrophie optique.....	9
Figure 2: Scanner cérébral sans injection de produit de contraste montrant une hyperdensité bilatérale du thalamus avec hypodensité accentuée de la substance blanche.....	10
Figure 3: IRM cérébrale coupes axiales T2 (a), sagittale T1 (b) et coronales FLAIR T2 (c) montrant un hyposignal T2 et un hypersignal T1 du thalamus avec un hypersignal T2 de la substance blanche.	10
Figure 4: âge de 13 mois Hypotonie axiale + macrocranie	16
Figure 5: coupe axiale séquence flair : hypersignal de la SB périventriculaire	17
Figure 6: coupe axiale séquence flair: hypersignal des deux thalami et les têtes des noyaux caudés.....	17
Figure 7: Structure d'une molécule de Sphingosine	22
Figure 8: La structure d'une molécule de céramide	23
Figure 9: Classification des lipides complexes	23
Figure 10: La structure d'un glycolipide	24
Figure 11: Structure du ganglioside GM2.....	25
Figure 12: Structure biochimique des sphingolipides.....	26
Figure 13: schéma simplifié des composants de la β -hexosaminidase A	30
Figure 14: Modèle de cristallisation de l'Hex A avec la protéine activatrice	30
Figure 15: Structure de l'Hexosaminidase A et de l'Hexosaminidase B	31
Figure 16: Illustration schématisant la composition de chaque hexosaminidase dans la maladie de Tay-Sachs ainsi que dans la maladie de Sandhoff.....	32
Figure 17: Variants de la gangliosidose à GM2 avec les gènes et enzymes correspondants [19].	33
Figure 18: Maladie de Tay-Sachs :.....	35
Figure 19: Image du fond d'œil montrant une tache rouge cerise chez un garçon de 9 mois atteint de la maladie de Tay Sachs.	36
Figure 20: Dessin à la caméra lucide de l'aspect microscopique du cortex cérébral :	37
Figure 21: Photomicrographie électronique d'un corps membranaire cytoplasmique provenant d'une biopsie cérébrale d'un enfant atteint de la maladie de Tay-Sachs.....	37
Figure 22: image montrant la tache rouge cerise dans la rétine d'un enfant atteint de la maladie de Tay-Sachs	39
Figure 23: Photos d'enfants atteints de la gangliosidose à GM2 (<i>images publiques</i>):	50

Figure 24: la tache rouge cerise	51
Figure 25: Nourrisson âgé de 9 mois atteint de la gangliosidose à GM2 (image publique):	51
Figure 26: IRM cérébrale d'une petite fille atteinte de la maladie de Sandhoff :	60
Figure 27: IRM axiale pondérée en T1 et T2 et IRM sagittale en T2 chez un enfant de 15 mois en bonne santé.....	62
Figure 28: IRM d'un enfant atteint de Gangliosidose à GM2.....	63
Figure 29: IRM de contrôle et spectroscopie RM du patient.....	63
Figure 30: Image du chromosome 15	66
Figure 31: Image du chromosome 15 montrant la localisation du gène HEXA codant pour l'enzyme la β -N-acetylhexosaminidase A	66
Figure 32: Structure de la protéine HEXA en 3D.....	67
Figure 33: Vue rapprochée de la structure superposée des résidus natifs et mutants. [103].....	69
Figure 34: Le gène HEXB est situé sur le bras long (q) du chromosome 5 en position 13 [106]...	71
Figure 35: Structure de la protéine HEX B en 3D	71
Figure 36: Une chromatographie de séquence bidirectionnelle :	73
Figure 37: Les principales sphingolipidoses.....	83
Figure 38: Les alternatives thérapeutiques pour la gangliosidose à GM2	92
Figure 39: Un schéma de la voie des glycosphingolipides (GSL) expliquant la manière dont le GL-1 conduit à la production de GSL.....	94
Figure 40: Théorie de la réduction des substrats	98
Figure 41: Enfant atteint de la maladie de Sandhoff (images publiques).....	101
Figure 42: comparaison des Electroencéphalogrammes avant et après traitement combiné : ...	101
Figure 43: Illustration résumant le plan expérimental par l'équipe de David Sala.....	107
Figure 44: Étude clinique de thérapie génique AXO-AAV-GM2 pour la gangliosidose à GM2 :	111
Figure 45: Une illustration schématisant l'administration de l'AXO-AAV-GM2 au niveau du cerveau et de la moelle épinière	111

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Caractéristiques épidémiologiques de nos patients :	18
Tableau II: Caractéristiques cliniques de nos patients :.....	18
Tableau III: Caractéristiques paracliniques de nos patients :.....	19
Tableau IV: Traitement et évolution des deux patients :.....	19
Tableau V: Tableau récapitulatif des dates les plus importantes dans l'histoire de la gangliosidose à GM2 :.....	41
Tableau VI: Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de la gangliosidose infantile à GM2 sur une cohorte de 92 patients :.....	43
Tableau VII: Tableau récapitulatif des données épidémiologiques de patients atteints de Gangliosidose à GM2 à travers 4 séries:	44
Tableau VIII: les signes neurologiques les plus importants dans la Gangliosidose à GM2 :.....	53
Tableau IX: Tableau récapitulatif des données cliniques de patients atteints de Gangliosidose à GM2 à travers 4 séries:.....	54
Tableau X: Etude à propos du variant AB de la Gangliosidose à GM2 confirmée par étude génétique :	73
Tableau XI: Prévention de la maladie de Tay-Sachs (1971-1992), montrant une réduction > 90% de la maladie dans la population juive (1970-1993) :	75
Tableau XII: Les différentes lipidoses avec leurs aspects moléculaires et biochimiques:	84
Tableau XIII: Les maladies de surcharge lysosomale et les anomalies cytologiques:.....	85
Tableau XIV: Tableau récapitulatif de la prise en charge symptomatique devant chaque signe clinique :.....	89
Tableau XV: Tableau montrant l'amélioration clinique de l'enfant dans le temps:.....	102
Tableau XVI: Essais cliniques pour la gangliosidose à GM2 signalés sur Clinicaltrials.gov en juin 2020:.....	108
Tableau XVII: Surveillance recommandée pour les patients atteints de la forme infantile de la gangliosidose à GM2 :.....	115



Table des matières



TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
A. DATE ET LIEU DE L'ETUDE :	5
B. POPULATION CIBLE :	5
C. MATERIELS ET METHODES :	5
RESULTATS	7
A. OBSERVATIONS :	8
1- Observation N° 1 :	8
2- Observation N° 2 :	11
B. TABLEAUX RECAPITULATIFS DES RESULTATS DE NOS PATIENTS :	18
DISCUSSION	20
I. RAPPEL BIOCHIMIQUE SUR LES LIPIDES :	21
A- Les lipides vrais :	21
1. Lipides Simples :	21
2. Lipides Complexes :	21
B. Structure générale des glycosphingolipides et des gangliosides :	22
1. Les sphingolipides :	22
2. Les Céramides :	23
3. Les Glycosphingolipides :	24
II. PHYSIOPATHOLOGIE :	27
1. Les gangliosides :	27
2. Les β -hexosaminidases :	28
III. HISTOPATHOLOGIE :	34
IV. HISTORIQUE :	38
V. EPIDEMIOLOGIE :	42
1. Maladie de Tay-Sachs : (MTS)	42
2. Maladie de Sandhoff : (MSD)	42
3. Déficit en la protéine activatrice GM2 :	43

VI. CLASSIFICATION :	46
1. Type 1 : La forme infantile précoce (âge de début <6 mois) :	46
2. Type 2 : La forme juvénile subaiguë (début entre 2 et 5 ans) :	46
3. Type 3 : La forme adulte (apparaît à l'adolescence ou au début de l'âge adulte) :	47
VII. LA CLINIQUE :	48
1. Les signes neurologiques : [48
2. Les signes ophtalmologiques :	49
3. Les signes dysmorphiques :	51
4. Les signes psychiatriques :	52
5. Les particularités cliniques selon les formes génétiques :	52
VIII. PARACLINIQUE :	56
A. Sur le plan Biologique :	56
1. Tests de dépistage métaboliques de base :	56
2. Dosage de l'activité enzymatique de l'hexosaminidase A et B :	56
3. Etude génétique :	58
B. Sur le plan radiologique :	59
1. Le scanner cérébral (TDM) :	59
2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et spectroscopie :	59
C. Autres examens complémentaires :	64
1-Ponction lombaire :	64
2-Eléctroencéphalogramme :	64
3-Electroneuromyogramme ::	64
4-Les explorations visuelles (ERG, PEV) :	64
IX. LA GENETIQUE :	65
1. La maladie de Tay-Sachs :	65
a. Le gène :	65
b. Les Mutations :	67
c. Corrélacion phénotype – génotype:	69
2. Maladie de Sandhoff :	70
a. Le gène :	70

b. Les Mutations :	72
3. Le variant AB :	72
X. DIAGNOSTIC ANTENATAL :	74
1. Dépistage des parents :	74
2. Les limites du programme :	76
3. Dépistage du fœtus :	76
XI. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS:	77
A. Les diagnostics différentiels à évoquer devant un tableau clinique de forme infantile de la gangliosidose à GM2 :	77
1. Devant une régression neurologique, une perte progressive de la vision par rétinopathie et une épilepsie, il faudra évoquer :	77
2. Devant une régression neurologique, une organomégalie et une tache rouge cerise, il faudra évoquer :	78
3. Devant une régression neurologique, une leucodystrophie avec ou sans la présence d'une épilepsie:	79
B. Les diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent:	81
1. Devant une neuronopathie motrice d'évolution chronique avec atteinte préférentielle proximale des membres inférieurs : [70]	81
2. Devant un syndrome cérébelleux d'évolution chronique sporadique ou présent aussi dans une même fratrie (évoquant ainsi une cause génétique de transmission récessive) :	81
3. Devant une psychose :	82
XII. MODELES ANIMAUX :	86
XIII. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT :	88
A. Traitement symptomatique :	88
B. Modalités thérapeutiques :	92
1. L'enzymothérapie substitutive : (ERT)	95
2. La thérapie par réduction du substrat : (SRT)	97
3. La greffe de cellules souches hématopoïétiques : GCSH	102
4. La thérapie par chaperon pharmacologique : PCT	103

5. La thérapie génique : (AAV).....	104
C. Perspectives et Orientation futures :	109
1. TAYSHA :	109
2. SIO Gene Therapies: (Axovant)	110
3. AZAFAROS :	112
4. SANOFI :	112
D. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie :	113
E. Surveillance :	114
XIV. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	116
CONCLUSION	117
RESUMES	121
REFERENCES	125



Introduction



La gangliosidose à GM2 est une maladie génétique neurodégénérative rare, de transmission autosomique récessive, causée par un déficit enzymatique de la N-acétyl-héxosaminidase entraînant l'accumulation et le stockage des gangliosides GM2 dans les neurones et les différentes cellules du corps. [1]

La fréquence de la gangliosidose à GM2 varie selon les groupes ethniques, avec une prévalence plus élevée chez les populations ashkénazes ainsi que chez les personnes d'origine hispanique.

Traditionnellement, la gangliosidose à GM2 est classée en trois sous-types : La maladie de Tay-Sachs qui résulte d'une mutation du gène *HEX A* entraînant un déficit de la β -hexosaminidase A, la maladie de Sandhoff, due à une mutation du gène *HEX B* responsable d'un déficit de la β -hexosaminidase B et enfin le variant AB, beaucoup plus rare, causé par la mutation du gène codant la protéine activatrice GM2.

Il existe trois formes cliniques des maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff : la forme infantile, la forme juvénile et la forme adulte, classées en fonction de l'âge d'apparition des symptômes. [2]

Le diagnostic est suspecté devant un tableau neurologique grave comprenant une régression psychomotrice et cognitive sévères, des crises convulsives réfractaires ainsi qu'une tache rouge cerise caractéristique de la forme infantile. La présence d'une organomégalie, de signes osseux ou cardiaques peut orienter davantage vers la maladie de Sandhoff.

Le diagnostic de la gangliosidose à GM2 peut être établi avec certitude par le dosage de l'activité enzymatique des Hexosaminidases A et B au niveau du plasma et des leucocytes qui est effondrée. L'étude génétique est primordiale pour confirmer le diagnostic et mettre en évidence la mutation responsable de la maladie. [3]

L'IRM cérébral montre en général une atrophie cérébrale associée à une atteinte thalamique ainsi que des anomalies de la substance blanche.

Malheureusement, le pronostic de Gangliosidose à GM2 est sombre. En effet la maladie est souvent fatale et le décès survient au bout de quelques années seulement.

La prise en charge de la Gangliosidose à GM2 doit donc être multidisciplinaire. Il n'existe hélas toujours pas de traitement curatif disponible. Toutefois, les patients peuvent bénéficier d'un traitement symptomatique et de soins palliatifs pour améliorer leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches.

Quelques essais cliniques plutôt prometteurs ont vu le jour et sont actuellement en cours d'essais notamment l'enzymothérapie substitutive, la thérapie de réduction de substrat, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les chaperons pharmacologiques ainsi que la thérapie génique qui pourrait révolutionner la prise en charge de la gangliosidose à GM2. [4]

A la lumière des données de la littérature médicale et à travers 2 observations cliniques de la gangliosidose de type 2, colligées au service de pédiatrie de HMIMV Rabat, nous avons pu élaborer ce travail qui a pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques cliniques, paracliniques et les aspects évolutifs de cette pathologie grave et de souligner l'intérêt de l'étude génétique dans le diagnostic de la maladie.



Matériels et méthodes



A. DATE ET LIEU DE L'ETUDE :

Notre étude s'est déroulée au service de pédiatrie au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat entre 2006 et 2022.

B. POPULATION CIBLE :

Notre travail concerne 2 cas de gangliosidoses à GM2 diagnostiqués dans notre formation durant la période de l'étude.

C. MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, à propos de deux cas de gangliosidoses à GM2, diagnostiqués et pris en charge au service de pédiatrie de HMIMV de Rabat.

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux des 2 patients, permettant d'étudier les paramètres épidémiologiques, les données cliniques, paracliniques, génétiques, thérapeutiques et évolutives.

Le diagnostic de gangliosidose à GM2 a été suspecté sur la base de ces caractéristiques :

- **Cliniques** : régression psychomotrice, macrocéphalie, détérioration de la vision et une épilepsie d'aggravation rapide.
- **Fond d'œil** : Une tache « rouge-cerise maculaire ».
- **Radiologiques** : Atrophie cérébelleuse et anomalies de la myéline ou des thalami.
- **Electroencéphalographiques** : qui peuvent aider dans le diagnostic d'épilepsie.

Le diagnostic de certitude a été confirmé par la mise en évidence d'un déficit isolé en α -hexosaminidase A (HexA) ou d'un déficit en β -hexosaminidase totale (Hex A + Hex B) dans les leucocytes en faveur respectivement de la maladie de de Tay-Sachs et de la maladie de Sandhoff et par la mise en évidence d'une mutation dans le gène *HEXA* à l'état homozygote. (NM_000520.6(HEXA :c.533G>A(p.Arg178His) chez un patient.



Résultats



A. OBSERVATIONS :

1- Observation N° 1 :

Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, âgé de 18 mois, est hospitalisé pour exploration d'une régression psychomotrice et d'une macrocéphalie. Il est issu de parents consanguins de premier degré. Dans ses antécédents on retrouve un frère décédé à l'âge de 16 mois d'une pathologie neurologique semblable.

L'enfant est né à terme avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine, un poids de 3,3 kg et un périmètre crânien de 36 cm.

Durant les 5 premiers mois de la vie, le développement psychomoteur était satisfaisant pour l'âge avec une tenue de la tête à 3 mois et une bonne poursuite oculaire. Par la suite, il a présenté un syndrome fébrile non expliqué, une régression psychomotrice avec perte de la tenue de la tête, suivi d'une hypotonie axiale, une perte du sourire réponse et de la poursuite oculaire. Les parents ont également constaté des sursauts audiogènes et une augmentation progressive du périmètre crânien.

L'examen clinique retrouve une macrocéphalie avec un périmètre crânien à 51 cm (+2 DS). Il n'y a pas de syndrome dysmorphique. L'examen neurologique trouve une hypotonie axiale, un syndrome pyramidal avec un signe de Babinski bilatéral, des accès paroxystiques de type myoclonique permanents intéressant l'hémiface droite et l'hémicorps homolatéral, suivis d'une généralisation vers le reste du corps. Il n'y a pas de poursuite oculaire ni de réactivité à la lumière. Il n'y a pas non plus d'hépatosplénomégalie. Le fond d'œil objective une tache rouge cerise maculaire bilatérale sans atrophie optique (**figure 1**).

Les chromatographies des acides aminés dans le sang, des urines et celles des acides organiques dans les urines sont normales, la lactatémie et l'ammoniémie sont également normales. Les transaminases sont à quatre fois la normale, L'étude du liquide céphalorachidien (LCR) retrouve 0 cellule, une albuminorrachie à 0,35 g/l et une glycorrachie 0,4g/l.

Le scanner cérébral montre une hyperdensité bilatérale des thalami avec une hypodensité accentuée de la substance blanche (**figure 2**).

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) retrouve un hyposignal au niveau du thalamus en T1 et un hypersignal en T2 (**figure 3**).

Le tracé électroencéphalographique (EEG) montre un tracé ralenti sans pattern EEG spécifique.

Le dosage des hexosaminidases A et B dans le sérum et les leucocytes témoigne d'une activité absente, confirmant ainsi le diagnostic de maladie de Sandhoff.

L'enfant a été mis sous traitement symptomatique et l'évolution a été marquée par une dégradation neurologique progressive conduisant à un état grabataire et décès à l'âge de 26 mois.



Figure 1: Fond d'œil : tache rouge cerise maculaire sans atrophie optique

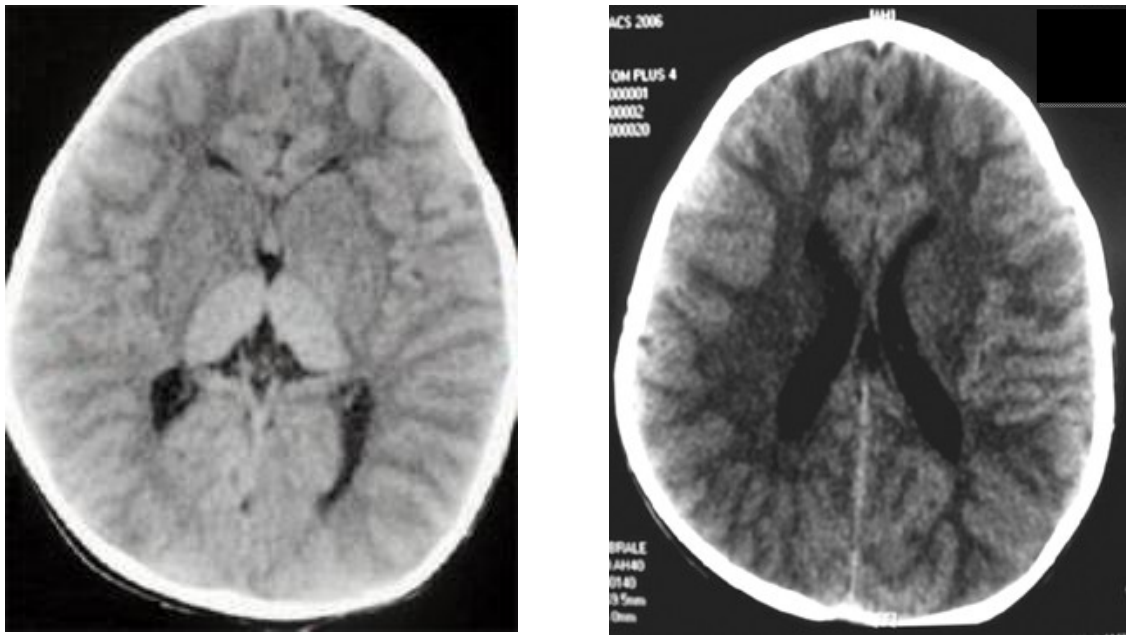


Figure 2: Scanner cérébral sans injection de produit de contraste montrant une hyperdensité bilatérale du thalamus avec hypodensité accentuée de la substance blanche.

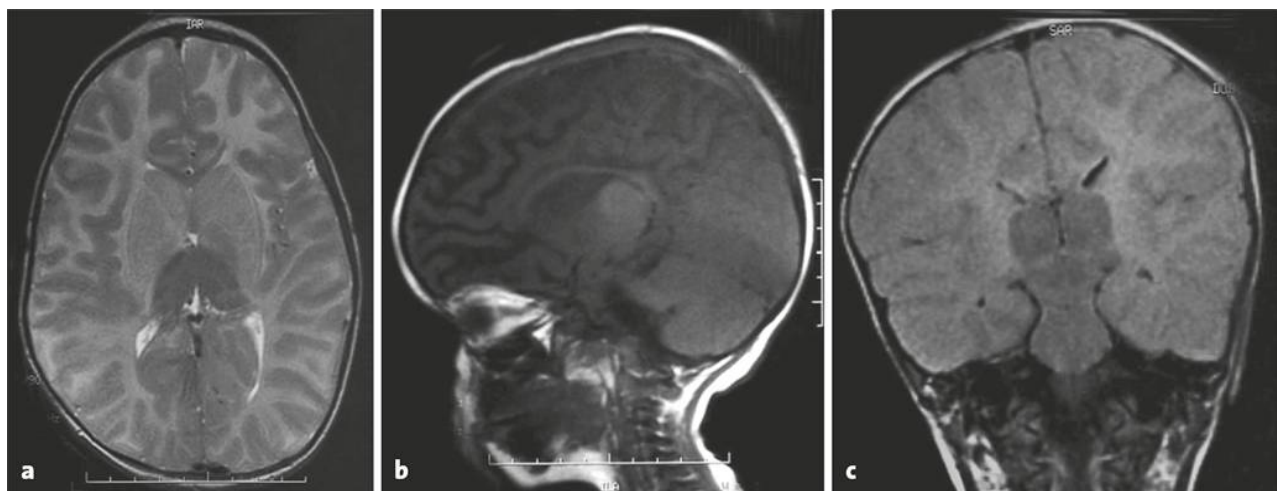


Figure 3: IRM cérébrale coupes axiales T2 (a), sagittale T1 (b) et coronales FLAIR T2 (c) montrant un hyposignal T2 et un hypersignal T1 du thalamus avec un hypersignal T2 de la substance blanche.

2- Observation N° 2 :

Il s'agit d'un nourrisson, hospitalisé à l'âge de 13 mois (19/5/2021), fils unique, originaire d'Oujda.

Les antécédents :

❖ *Personnel :*

- Premier enfant de la famille.
- Enfant issu d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par césarienne pour souffrance fœtal aigue, avec notion de cris immédiat et un poids de naissance de 3500g.
- Allaitement mixte depuis la naissance, diversification à l'âge de 6 mois sans incidents.
- Vaccination : La vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation.
- Développement psychomoteur :
 - Tenue de la tête à 3 mois.
 - Position assise sans appui à l'âge de 5 mois.
 - Sociabilité : acquisition du sourire, réponse à 2 mois.
 - Langage : il gazouille, mais ne dit pas de mots.

❖ *Familiaux :*

- Parents consanguins au premier degré, en bonne santé.
- Pas de cas similaire ni de maladie métabolique dans la famille.
- Pas de notion de décès en bas âge dans la famille.

Histoire de la maladie :

Le début de la maladie remonte à l'âge de 6 mois par la constatation des parents d'une hypotonie axiale avec perte de la tenue de la tête et diminution de l'interaction de l'enfant avec sa maman et son environnement avec notion de cris incessants. Vers l'âge de 8 mois apparition de crises convulsives à type de clonies des paupières et d'un sursaut au moindre bruit. Après plusieurs consultations en privé, il a été adressé à l'hôpital Militaire Mohamed V de Rabat à l'âge de 13 mois pour prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Examen clinique :

- ***Examen général*** : Nourrisson en bon état général, apyrétique, irritable.
 - Poids : 11Kg (M), Taille : 80 cm (M), PC : 49 cm (+2 DS).
 - Fréquence cardiaque : 75 battements par minute,
 - Fréquence respiratoire : 22 cycles par minute, Tension artérielle : 90/60mmHg,
 - TRC inférieur à 3''. SaO2 : 98% à l'air ambiant.
 - Il n'y a pas de dysmorphie faciale évidente.
- ***Examen ORL*** : normal (sans particularité)
- ***Examen cardio-pulmonaire*** : normal (sans particularité)
- ***Examen abdominal*** : abdomen souple, il n'y a pas d'hépatosplénomégalie ni de masse palpable.
- ***Examen neurologique*** :
 - Hypotonie axiale manifeste avec impossibilité du maintien de la tête.
 - Absence de poursuite oculaire
 - Strabisme intermittent
 - ROT sont exagérés
 - Le langage : il gazouille, mais ne dit pas de mots.

- *Examen cutané* : Il n'y a pas de taches achromiques ou taches café au lait.
- *Examen des aires ganglionnaires* : les aires ganglionnaires sont libres
- *Examen des organes génitaux externe* : normal avec des testicules en place.
- *Examen articulaire* : normal

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

CONCLUSION CLINIQUE :

Nourrisson de sexe masculin âgé de 13 mois, issu de parents consanguins au premier degré dont les périodes péri et néonatales sont sans particularité.

Le patient présente depuis l'âge de 6 mois une régression psychomotrice avec hypotonie axiale, une macrocémie progressive, des crises convulsives et un sursaut audiogène au moindre bruit.

- *Examen ophtalmologique* :
 - Comportement visuel normal.
 - Strabisme convergent alternant avec œil gauche préférentiel.
 - Mobilité oculaire : équilibrée en dehors de mouvements nystagmiques dans les regards externes.
 - Reflexes photomoteurs présents.
 - Examen du segment antérieur : sans particularité.
 - Examen du fond d'œil : Aspect de tache rouge cerise maculaire.

- **Examens paracliniques :**

- **Le bilan biologique :**

- Hémogramme :

- Leucocytes : 11 680/mm³ dont 3 597 de PNN et 6 284 de lymphocytes.
- Hémoglobine : 12,2 g/dl VGM : 83fl TCMH : 25pg,
- Plaquettes : 375 000/mm³.

- Il n'y a pas de perturbation hydroélectrolytique en dehors d'un taux de bicarbonates à 17 mmol/l

- Bilan hépatique : ALAT : 18UI/l, ASAT : 20UI/l

- CPK : 80UI/l LDH : 997 UI/l

- La fonction rénale est normale avec une urée à 0,29g/l et une créatinine à 4 mg/l

- Glycémie : 0,87g/l, Protides : 75g/l

- TSH : 1,97 μ UI/ml (0,25-5) T4 : 10,90 ng/ml (7-16)

- Crase sanguine : TP à 75% et TCA : 29''/28'', fibrinogène à 2,6

- Exploration de la fonction pancréatique exocrine : élastase fécale : normale

- Etude du LCR : liquide clair avec

- Globules blancs : 3, une protéinorachie à 0,24g/l et une glycorachie à 0,45g/l.

- Bilan métabolique :

- Lactates : 270 mg/l (45-198)
- Ammoniémie : 53 μ mol /L
- Les Radiographies du thorax, du rachis et du crâne sont normales

- **L'IRM cérébrale** a objectivé : (Figure 3)
 - Un hypersignal T1 et FLAIR de la substance blanche sus tentorielle profonde périventriculaire et superficielle sous cortical, à prédominance bi pariéto occipitale.
 - Un léger hypersignal T2 et FLAIR des noyaux caudés et des 2 putamens.
 - Un hyposignal T2 et hypersignal T1 des deux thalami.
- **A la Spectroscopie** : une augmentation des ratios Myo inositol/Créatine et Choline/Créatine

Conclusion : Aspect IRM en faveur d'une gangliosidose à GM2

- **Electro-encéphalogramme** : a montré un rythme de fond ralenti avec des décharges de pointes-ondes surtout occipitales et temporales.
- **L'étude de l'activité de la β -N-acétylhexosaminidase A** (HexA) dans les leucocytes était effondrée.

Le diagnostic de maladie de Tay Sachs a été confirmé génétiquement par la recherche du gène *HEXA* qui a montré une mutation dans le gène *HEXA* à l'état homozygote (NM_000520.6(HEXA : c.533G>A (p. Arg178His), cette mutation a été retrouvée à l'état hétérozygote chez les deux parents.

- ***Sur le plan thérapeutique***

- Traitement antiépileptique par valproate de sodium
- Rééducation psychomotricienne et fonctionnelle 2 fois/semaine

- ***Evolution :***

L'évolution a été marquée par une dégradation neurologique progressive conduisant à un état grabataire avec perte de toutes les acquisitions motrices et décès à l'âge de 3 ans.



Figure 4: âge de 13 mois Hypotonie axiale + macrocranie

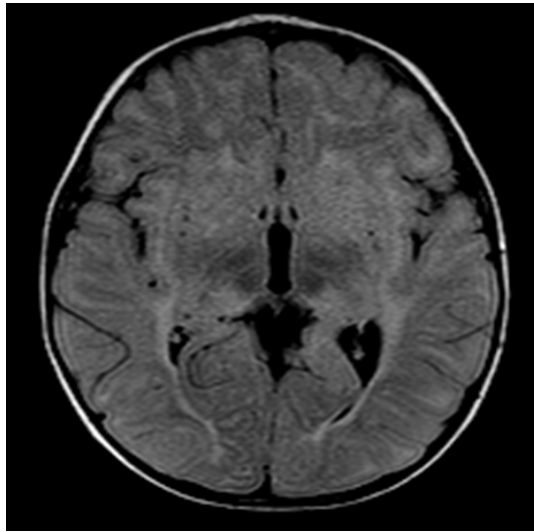


Figure 5: coupe axiale séquence flair:
Hypersignal de la SB périventriculaire

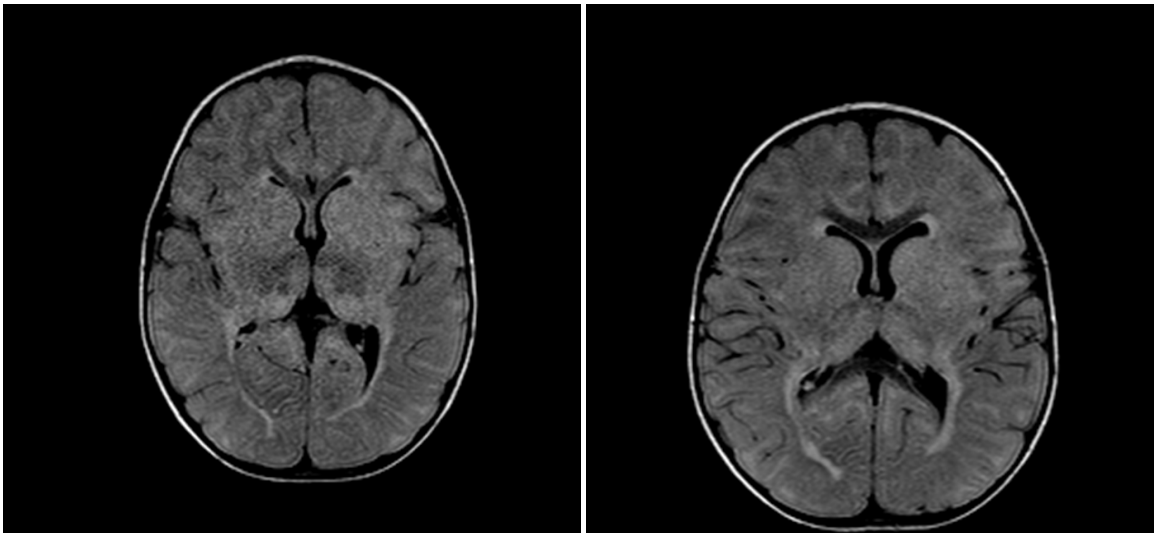


Figure 6: coupe axiale séquence flair:
hypersignal des deux thalami et les têtes des noyaux caudés

B. TABLEAUX RECAPITULATIFS DES RESULTATS DE NOS PATIENTS :

Tableau I: Caractéristiques épidémiologiques de nos patients :

	Patient n°1	Patient n°2
Année de diagnostic	2006	2021
Age de diagnostic	18 mois	13 mois
Sexe	Masculin	Masculin
Consanguinité	1 ^{ère} degré	1 ^{ère} degré
Age de début de la maladie	5 mois	6 mois
Cas similaire dans la famille	Frère décédé à l'âge de 16 mois (tableau similaire)	Non
Origine géographique	Urbain (Casablanca)	Urbain (Oujda)

Tableau II: Caractéristiques cliniques de nos patients :

Signes cliniques	Patient n°1	Patient n°2
Régression psychomotrice	+	+
▪ Pas de maintien de la tête	+	+
▪ Pas de capacité à vocaliser	+	+
▪ Pas de transfert d'objet de main en main	+	+
▪ Ne peut pas s'asseoir sans appui	+	+
Hypotonie	+	+
Irritabilité	+	+
Cris incessant	+	+
Sursauts audiogènes	+	+
Crises convulsives	+	+
Macrocéphalie	(+2DS)	(+2DS)
Retard staturo-pondéral	(-1DS)	(M)
Syndrome pyramidal	+	+
ROT	+	+
Problème visuels	+	+
Tache rouge cerise	+	+

Tableau III: Caractéristiques paracliniques de nos patients :

	Patient n°1	Patient n°2
Oligosaccharides urinaires	Non faite	Non faite
IRM cérébrale	- Un hyposignal au niveau du thalamus en T1 et un hypersignal en T2.	- Un hypersignal T1 et FLAIR de la substance blanche sus tentorielle profonde périventriculaire et superficielle sous cortical, à prédominance bi pariéto-occipitale. - Un léger hypersignal T2 et FLAIR des noyaux caudés et des 2 putamens. - Un hyposignal T2 et hypersignal T1 des deux thalami.
EEG	Un tracé ralenti sans pattern électroencéphalographiques spécifiques	Rythme de fond ralenti avec des décharges de pointes-ondes surtout occipitales et temporales.
Activité des HEXA et B	Double déficit en Hex A et Hex B	Déficit isolé en Hex A
Mutation du gène	Etude génétique non faite	(NM_000520.6(HEXA : c.533G>A (p. Arg178His)

Tableau IV: Traitement et évolution des deux patients :

	Patient n°1	Patient n°2
Traitement symptomatique	Oui	Oui
Evolution	Défavorable	Défavorable
Décès	Oui (à 26 mois)	Oui (à 3ans)



Discussion



I. RAPPEL BIOCHIMIQUE SUR LES LIPIDES :

A- Les lipides vrais :

Les lipides sont des substances très hétérogènes, dont le seul point commun est leur caractère insoluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques apolaires comme le benzène, l'alcool et le chloroforme [5]. Ils constituent la forme de réserve énergétique la plus importante, qu'on retrouve sous forme de graisses chez les animaux et sous formes d'huiles chez les végétaux [6].

Sur le plan structurel on distingue deux grands types de lipides: les lipides simples, de structure ternaire (Carbone, Hydrogène, Oxygène) et les lipides complexes qui contiennent en plus soit du phosphore(P), de l'azote(N) et du soufre(S) soit des oses.

1. Lipides Simples :

Les lipides simples ne contiennent dans leur structure que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Ils sont neutres et sont regroupés selon l'alcool qui estérifie l'acide gras. On retrouve :

- Les *Glycéro-lipides* dont l'alcool est le glycérol.
- Les *Cérides* dont l'alcool est à longue chaîne.
- Les *Stérides* dont l'alcool est un stérol (polycyclique) [6].

2. Lipides Complexes :

Regroupent :

- Les Glycophospholipides aussi appelés *Phosphoglycérol* ou *Glycérophosphatides* composés de : Glycérol + 2 Acides gras + Acide phosphorique + Alcool.
- Les Sphingolipides (Sphinx : animal énigmatique) sont composés de : la sphingosine (-NH₂) qui est un alcool aminé à longue chaîne (18C) + acide gras

(R-COOH) [7]

B. Structure générale des glycosphingolipides et des gangliosides :

1. Les sphingolipides :

Les sphingolipides sont des composants de la membrane plasmique, ce sont des molécules ubiquitaires qui jouent un rôle structural ainsi qu'un rôle de récepteurs et de seconds messagers [8].

Deux sous-groupes de sphingolipides se présentent lors de la fixation de différentes molécules sur l'alcool primaire d'un céramide :

- Les Sphingomyélines ou phosphosphingolipides : sphingosine + acide gras + phosphorylcholine.
- Les Glycosphingolipides : sphingosine + acide gras + sucre [7].

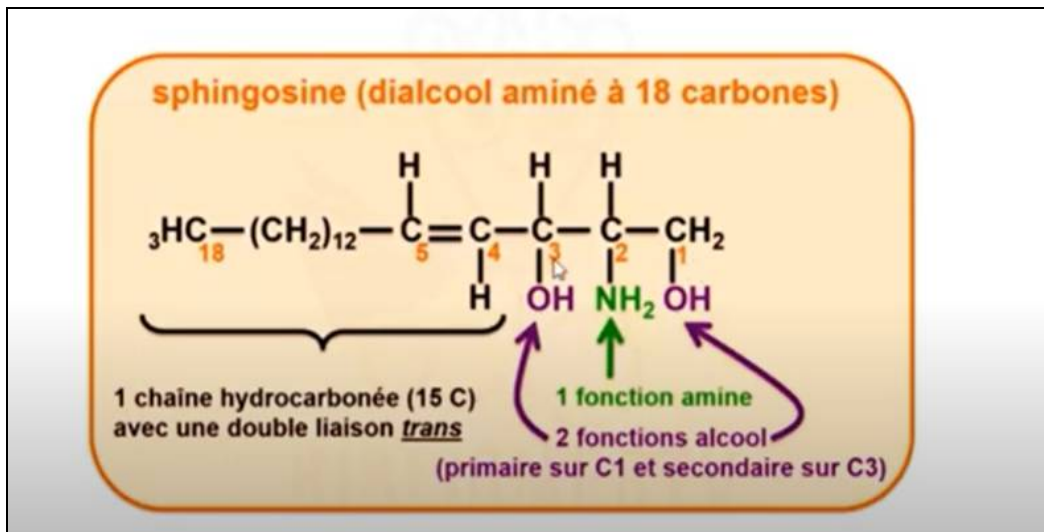


Figure 7: Structure d'une molécule de Sphingosine [9]

2. Les Céramides :

Les céramides sont des précurseurs de la biosynthèse des sphingolipides, résultant de la combinaison d'un acide gras et d'une sphingosine via une liaison amide. [10]

Le plus connu étant l'acide lignocérique (C24:0).

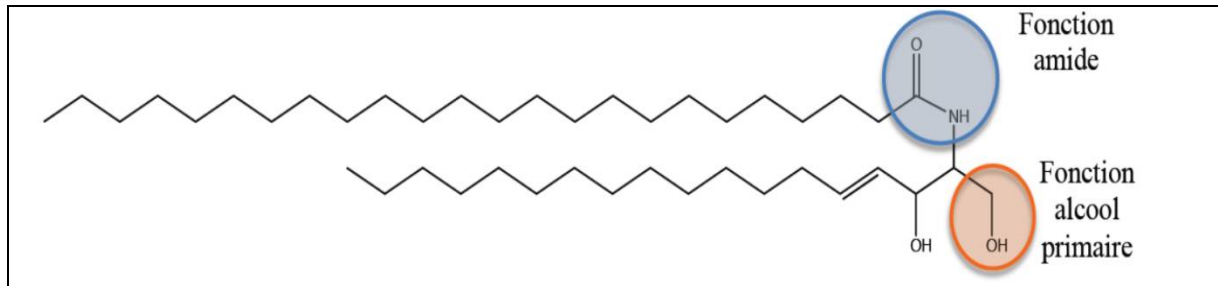


Figure 8: La structure d'une molécule de céramide [7]

Ci-dessous un schéma récapitulatif :

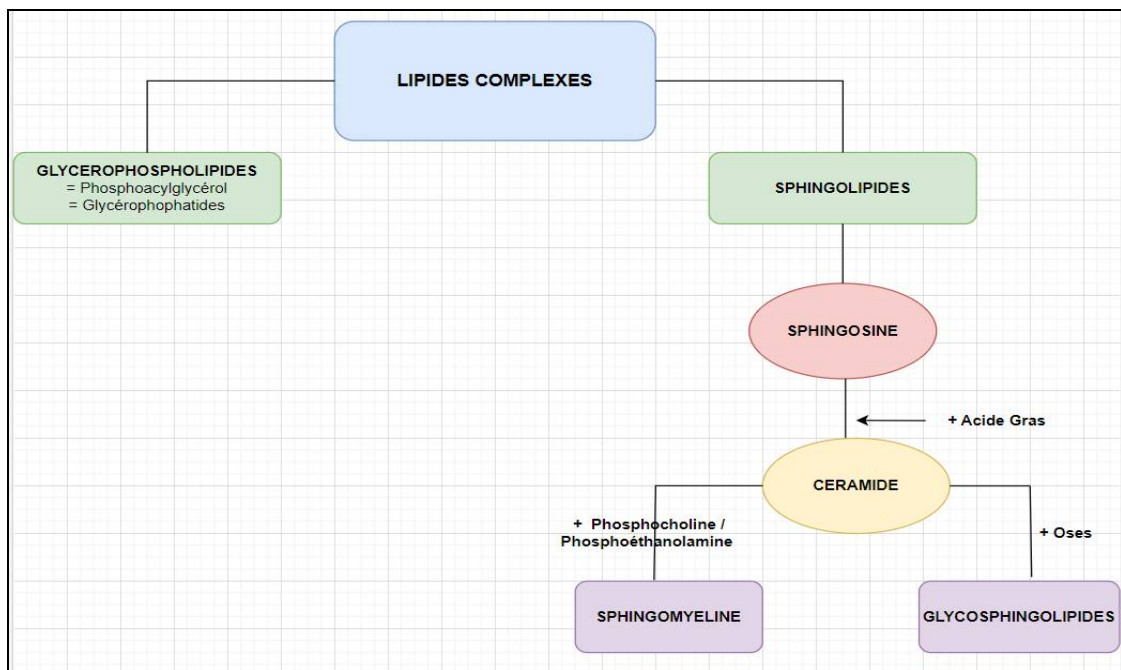


Figure 9: Classification des lipides complexes

3. Les Glycosphingolipides :

Les glycosphingolipides sont des céramides liés à une chaîne glucidique. Leur classification dépend de la nature du carbohydate :

- Si le glucide est un monosaccharide (glucose / galactose), le glycolipide est un cérébroside.
- Si le glucide est un oligosaccharide neutre, le glycolipide est un globoside.
- Si le glucide est un mono/oligosaccharide avec un groupe NANA (N-acétyl neuraminique), le glycolipide est alors un ganglioside.

Le Ganglioside GM2, objet de notre thèse est le principal glycolipide des membranes plasmiques des cellules nerveuses [11].

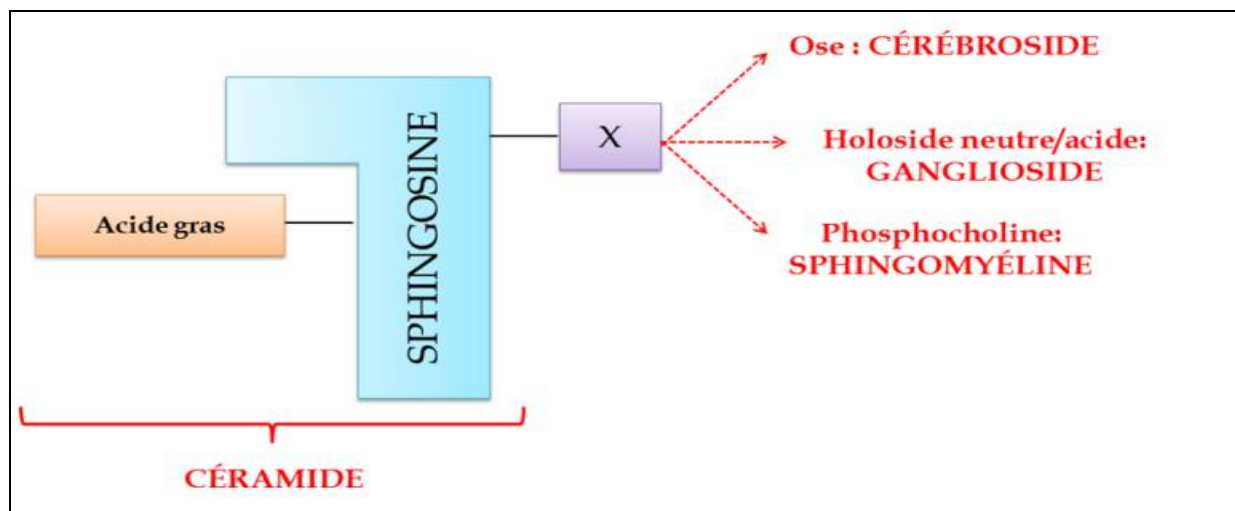


Figure 10: La structure d'un glycosphingolipide [9]

▪ **La nomenclature du ganglioside GM2 :**

Les gangliosides ont été classés en 1956 en utilisant une nomenclature très spécifique : le G pour ganglioside, le M pour acide monosialique (puisque'il contient de l'acide sialique) et le 2 pour dire qu'il s'agit du deuxième ganglioside mono sialique découvert [12].

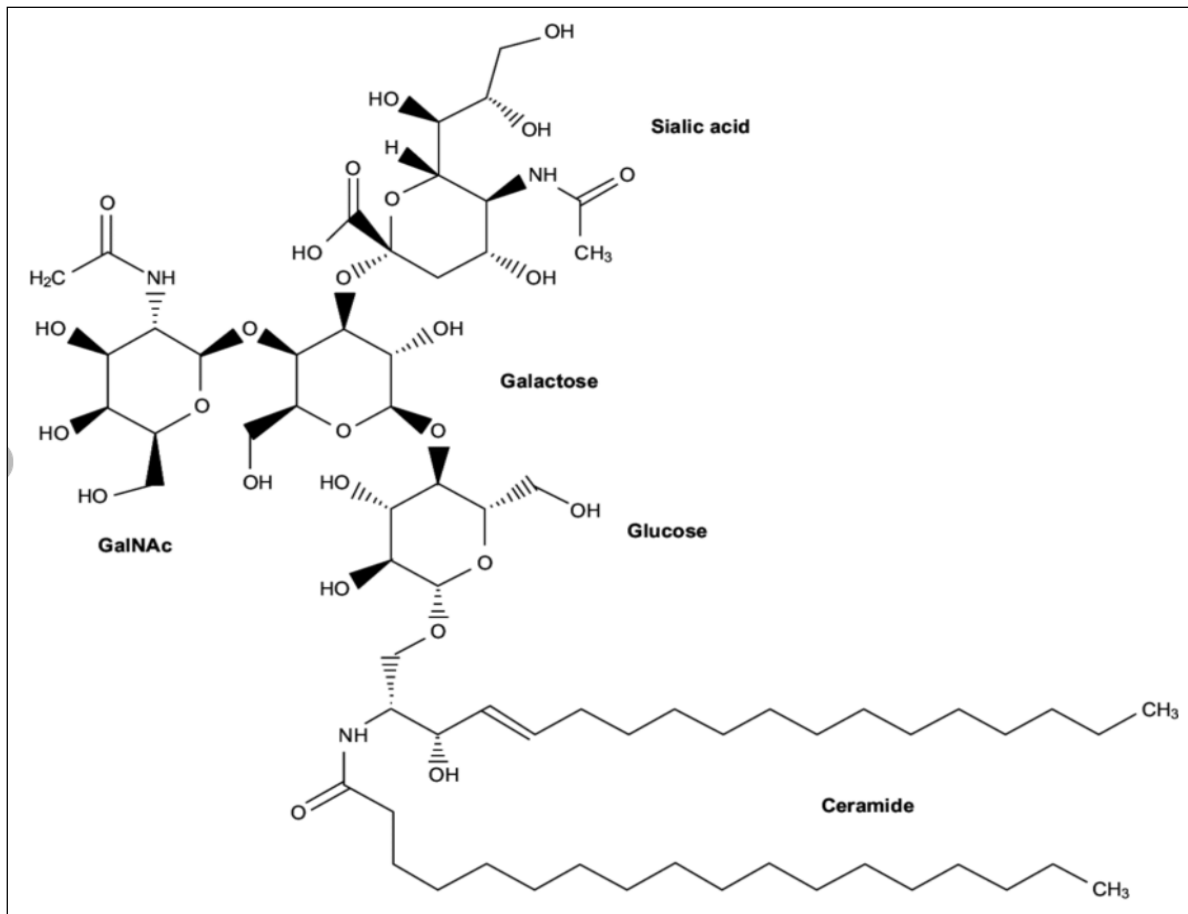


Figure 11: Structure du ganglioside GM2 [13]

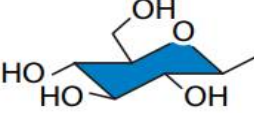

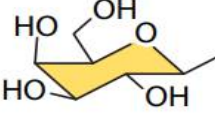

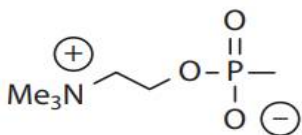

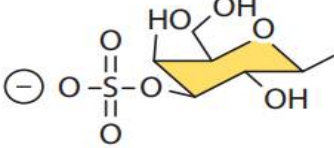

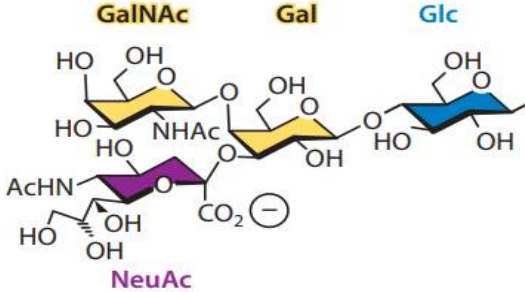

Headgroup (R)	Name	Symbol
H	Ceramide	Cer
	Glucosylceramide	 -Cer
	Galactosylceramide	 -Cer
	Sphingomyelin	 -Cer
	Sulfatide	 -Cer
<p>GalNAc Gal Glc</p>  <p>NeuAc</p>	GM2	 -Cer

Figure 12: Structure biochimique des sphingolipides [14]

Glc : glucose, *Gal* : galactose, *GalNAc* : N-acétylgalactosamine, *NeuAc* : acide N-acétylneuraminique aussi appelé Acide sialique

II. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Les gangliosides :

Les gangliosidoses à GM2 sont un ensemble de pathologies se traduisant par l'accumulation de gangliosides GM2 dans les lysosomes du fait de mutations portant sur les gènes codant les sous-unités β -hexosaminidases ou la protéine activatrice GM2 [15].

Il est important de savoir que les gangliosides sont les plus importants glycolipides présents dans la membrane plasmique des neurones [16]. Il existe 20 à 500 fois plus de gangliosides dans le cerveau que dans les autres organes et tissus, avec 3 fois plus dans la substance grise (SG) que la substance blanche (SB) [17].

5% de ces gangliosides sont représentés par les gangliosides GM20 [15].

▪ **Biosynthèse et catabolisme des glycosphingolipides :**

Les glycosphingolipides sont formés d'une partie glucidique et d'une partie lipidique (souvent un céramide). Ils sont synthétisés à la surface du réticulum endoplasmique (RE), ils sont ensuite transférés jusqu'à l'appareil de Golgi, là où se déroulera la glycosylation [18].

Les glycosphingolipides sont dégradés par des enzymes spécifiques au niveau du lysosome afin d'être renouvelés.

Une fois arrivés au niveau membranaire, des protéines activatrices, appelées saposines ou SAP, vont permettre l'interaction des glycosphingolipides avec les hydrolases lysosomales qui se trouvent déjà dans le lysosome. A ce jour, cinq protéines de ce type sont connues : saponines A, B, C, D et activateurs GM2 [19].

En ce qui concerne les fonctions biologiques des gangliosides, ceux-ci jouent un rôle important dans la formation de connexions synaptiques stables pour la neurotransmission, la mémoire, l'apprentissage et le bon fonctionnement du système

nerveux central en général. Par ailleurs, il a été démontré que leur présence sur la membrane nucléaire contribue à maintenir l'homéostasie du calcium à l'intérieur comme à l'extérieur du noyau [20].

L'accumulation de gangliosides GM2 entraîne par conséquent une neurodégénérescence progressive, notamment une démyélinisation et une neuroinflammation [21].

2. Les β -hexosaminidases :

Situés à l'intérieur de la cellule, les lysosomes sont des organites responsables de la digestion cellulaire. Ils contiennent en leur sein, les β -hexosaminidases qui sont des enzymes (glycosides hydrolases) responsables de l'excision des résidus terminaux N-acétylgalactosamine et N-acétylglucosamine, permettant ainsi la transformation du ganglioside GM2 en ganglioside GM3 [22].

Ces hydrolases lysosomales sont donc responsables de la dégradation des glycosaminoglycanes et des sphingolipides [23].

Les β -hexosaminidases et la protéine activatrice du GM2 sont des glycoprotéines synthétisées dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE) et traitées par l'appareil de Golgi. Elles sont transportées vers le lysosome via le récepteur du mannose-6-phosphate où elles sont transformées en leurs formes finales dites "matures"[24].

Le réticulum endoplasmique contient des mécanismes hautement conservés pour protéger les cellules des protéines mal repliées et donc potentiellement toxiques, c'est la voie de dégradation associée au réticulum endoplasmique (ERAD) [25].

La modification post-traductionnelle de l'enzyme avec le mannose-6-Phosphate est l'étape la plus cruciale puisqu'elle facilite la reconnaissance de l'enzyme par le lysosome [26].

Il existe deux isoenzymes principales de la β -hexosaminidase découvertes en 1967 par Robinson et Stirling par séparation de la N-acétyl- β -glucosaminidase tout d'abord par électrophorèse sur gel d'amidon puis par chromatographie sur DEAE-cellulose : [27]

- L'Hexosaminidase A (Hex A) est un hétérodimère composé de deux sous-unités, α (528 résidus) et β (556 résidus) ($\alpha\beta$).
- L'Hexosaminidase B (Hex B) un homodimère constitué de deux sous-unités β ($\beta\beta$).

L'hexosaminidase A est la seule isoenzyme capable d'hydrolyser le ganglioside GM2 in vivo, mais pour se faire, elle requiert la présence de la protéine activatrice GM2 [28]. Celle-ci ayant été découverte par Sandhoff et Conzelmann lorsqu'ils ont identifié un nourrisson souffrant de gangliosidose à GM2 avec des activités normales de HexA et de Hex B [29].

Outre les isoenzymes Hex A et Hex B, on retrouve l'hexosaminidase S (Hex S) qui est un homodimère formé de deux sous-unités α ($\alpha\alpha$) [16].

La β -hexosaminidase A (Hex A) et la β -hexosaminidase B (Hex B) hydrolysent un large spectre de substrats spécifiques des résidus GlcNAc (N-acetylglucosamine) ou GalNAc (N-Acetylgalactosamine) terminaux en β -liaison [30].

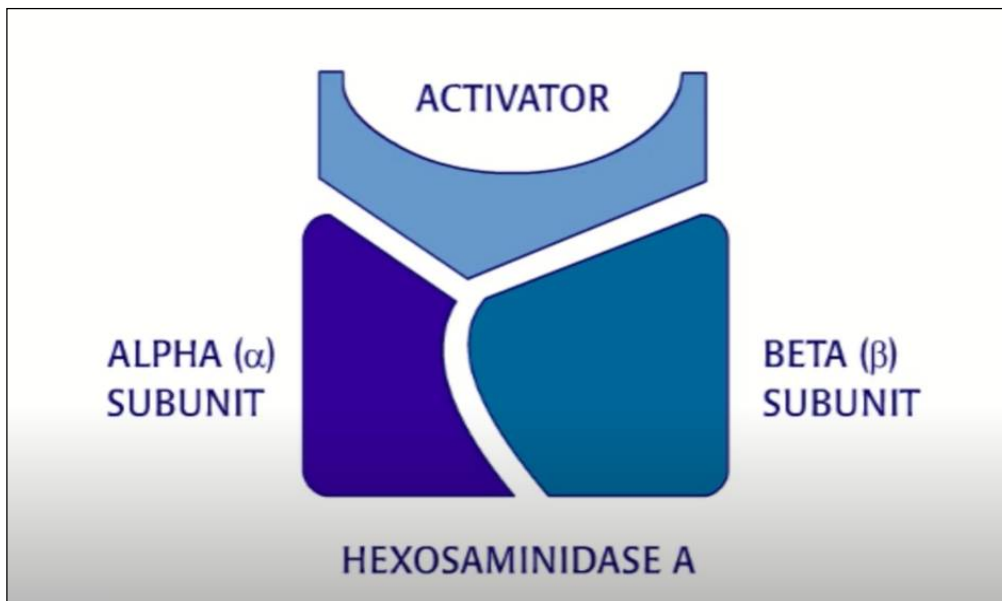


Figure 13: schéma simplifié des composants de la β -hexosaminidase A [31]

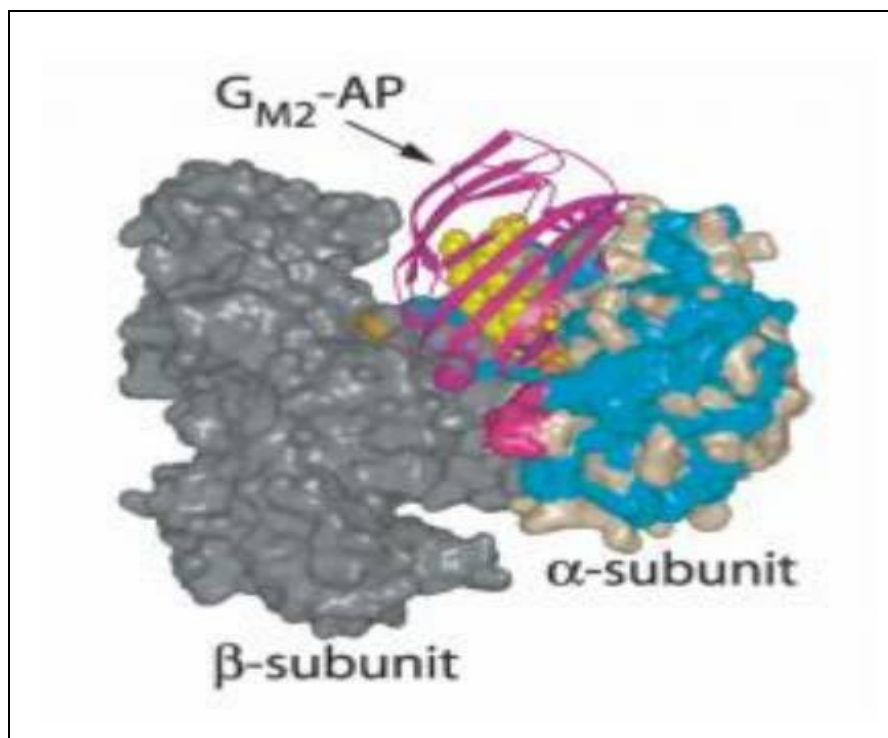


Figure 14: Modèle de cristallisation de l'Hex A avec la protéine activatrice [23]

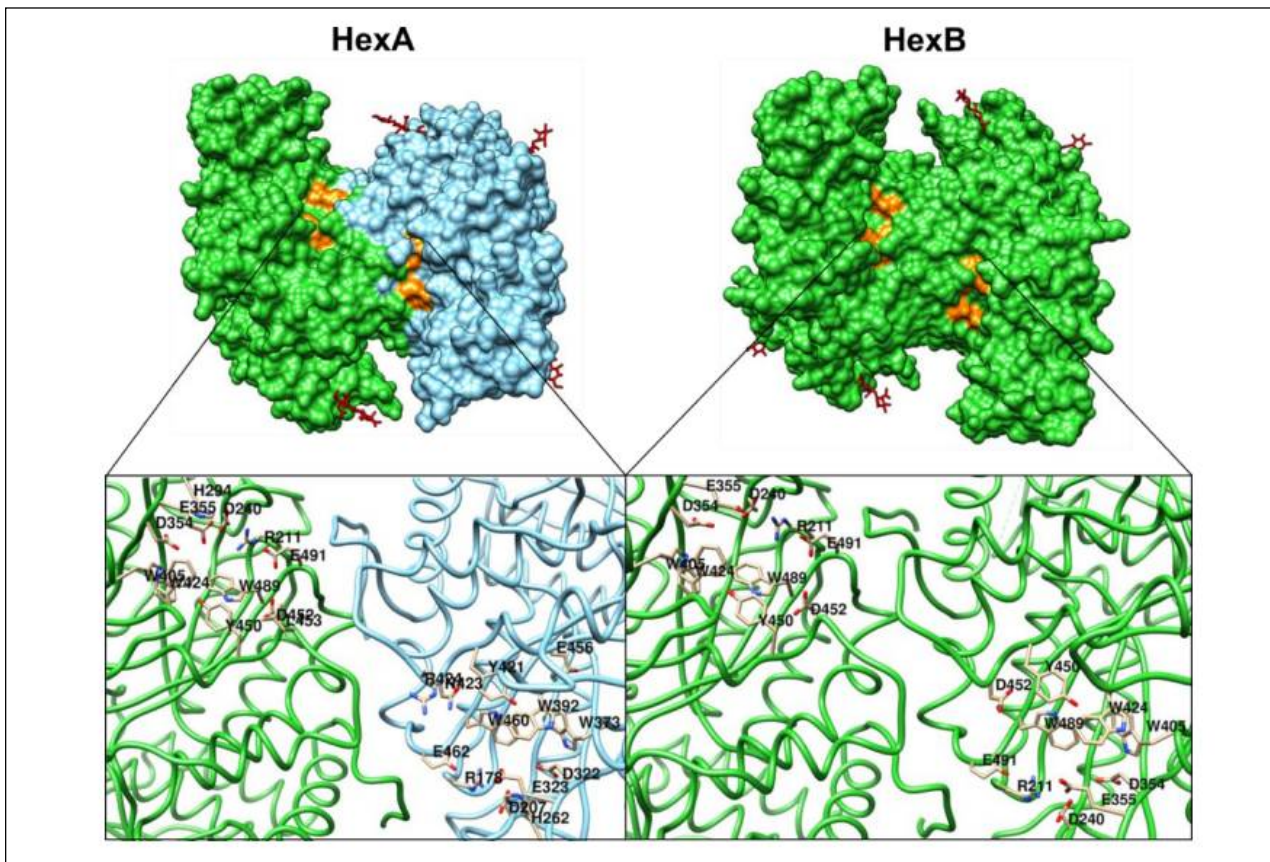


Figure 15: Structure de l'Hexosaminidase A et de l'Hexosaminidase B [15]

HexA a été isolé du placenta humain, tandis que HexB a été exprimée par recombinaison dans des cellules d'insecte. Les sous-unités α sont en bleu clair, les sous-unités β sont en vert, les N-glycanes sont en rouge et les sites actifs sont en orange. Les résidus présents dans le site actif de chaque sous-unité sont également indiqués.

Le déficit en β -hexosaminidase entraîne une maladie de surcharge lysosomale nommée la gangliosidose à GM2 qui peut être classée en 3 variants :

- **Le variant B** ou **Maladie de Tay-Sachs** est causé par un déficit en sous-unité alpha (α) de l'hexosaminidase A. l'activité de l'hexosaminidase B est donc préservée.
- **Le variant 0** ou **Maladie de Sandhoff** est dû à un déficit en la sous-unité bêta (β) présente au niveau des hexosaminidases A et B, dans ce cas l'activité des deux isoenzymes est altérée [32].
- **Le variant AB** est dû à un déficit ou à une absence de la Prosaposine, activateur de l'enzyme nécessaire à l'hydrolyse du GM2 tandis que l'activité de l'Hex A et de l'Hex B reste intacte.

Le phénotype de ce dernier variant est très similaire à celui du Tay-Sachs.

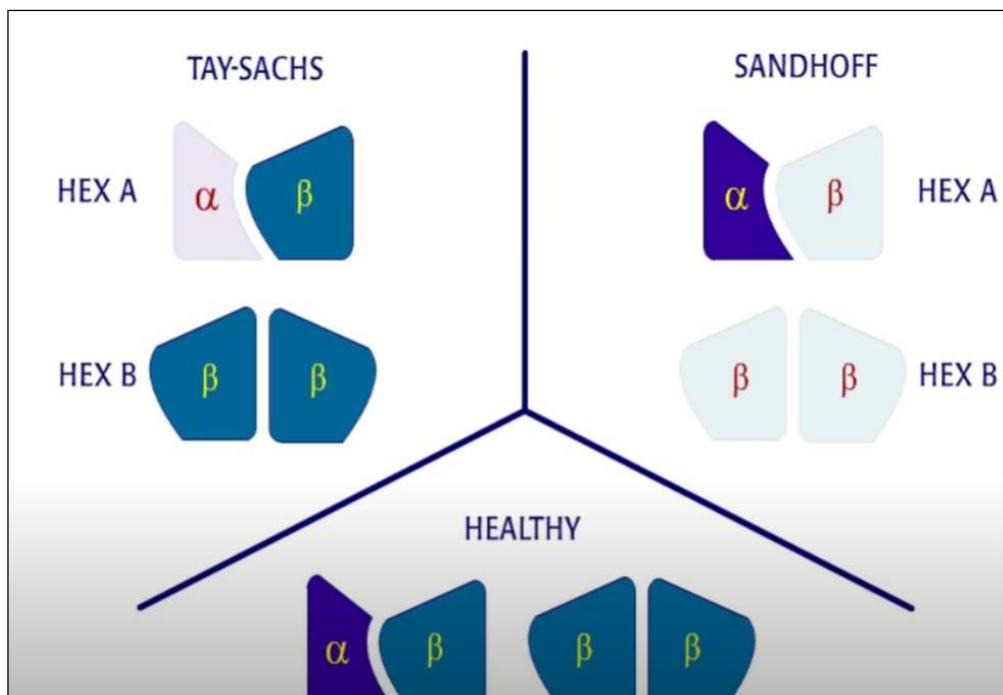


Figure 16: Illustration schématisant la composition de chaque hexosaminidase dans la maladie de Tay-Sachs ainsi que dans la maladie de Sandhoff. [31]

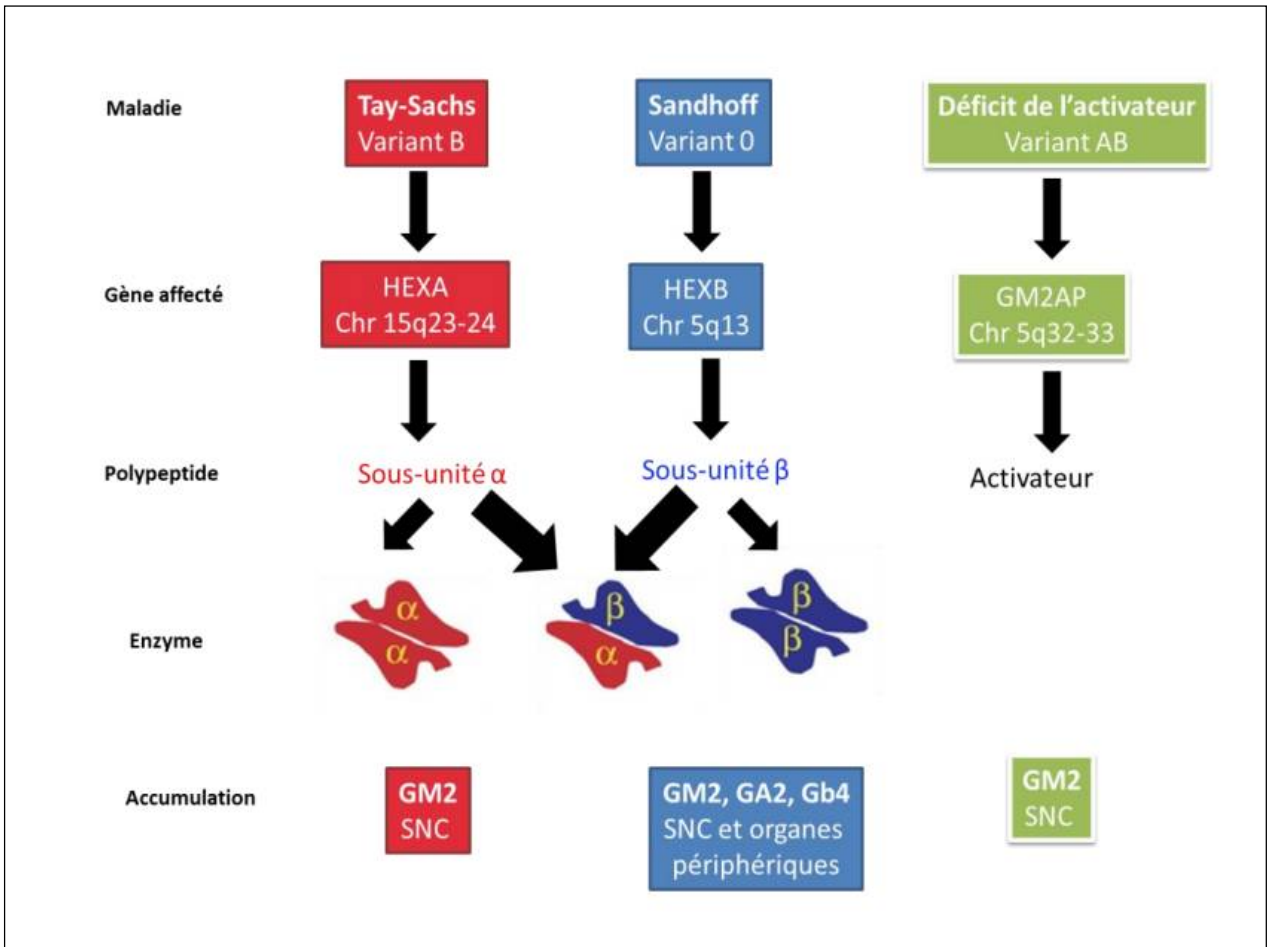


Figure 17: Variants de la gangliosidose à GM2 avec les gènes et enzymes correspondants [19]

III. HISTOPATHOLOGIE :

La gangliosidose à GM2 est due à un déficit enzymatique, par conséquent, les taux des β -Hexosaminidases sont très bas voire absents au niveau de tous les tissus, y compris dans le plasma et dans les leucocytes.

Le stockage et l'accumulation des gangliosides à GM2 sont observés au sein de tous les tissus, principalement au niveau du système nerveux central et de la rétine.

Des études ont montré que les patients atteints de la maladie de Tay-Sachs infantile présentent une accumulation excessive de ganglioside GM2, tandis que ceux atteints par la forme adulte présentent une accumulation moindre, voire limitée à des régions bien précises. En effet, le cortex n'est pratiquement pas touché dans les formes adultes, tandis que les noyaux du tronc cérébral, la moelle épinière et l'hippocampe sont nettement endommagés [33].

A l'examen histologique, les neurones sont ballonnés avec des vacuoles cytoplasmiques représentant les lysosomes distendus avec les gangliosides accumulés. Le noir soudan B et le rouge pétrole O, destinés à la visualisation des lipides, sont typiquement positifs.

En microscopie électronique, l'image principale est celle d'une configuration verticillée à l'intérieur des lysosomes semblable à une pelure d'oignon [2].

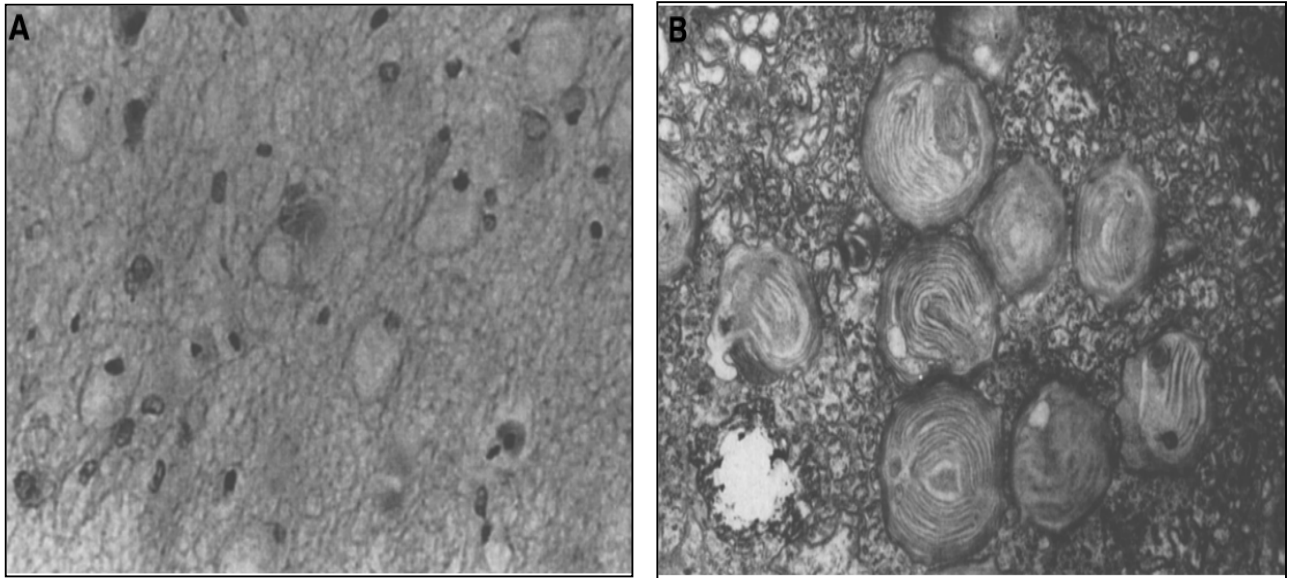


Figure 18: Maladie de Tay-Sachs : [2]

- (A) *Une coupe microscopique du cerveau montrant des neurones gonflés dus à l'accumulation du ganglioside GM2.*
- (B) *Micrographie électronique montrant les corps membranaires concentriques caractéristiques.*

Les gangliosides GM2 s'accumulent dans les cellules ganglionnaires de la rétine, particulièrement aux alentours de la macula, provoquant ainsi une tache appelée "tache rouge cerise".

Ceci est expliqué par la concentration des cellules ganglionnaires autour de la fovéa, dont le gonflement provoque un aspect gris-blanc, tandis que son centre ne renferme aucune cellule ganglionnaire et conserve donc son aspect rougeâtre.

L'accumulation de ces gangliosides au sein des lysosomes devient alors toxique et déclenche des symptômes visuels précoces [2].

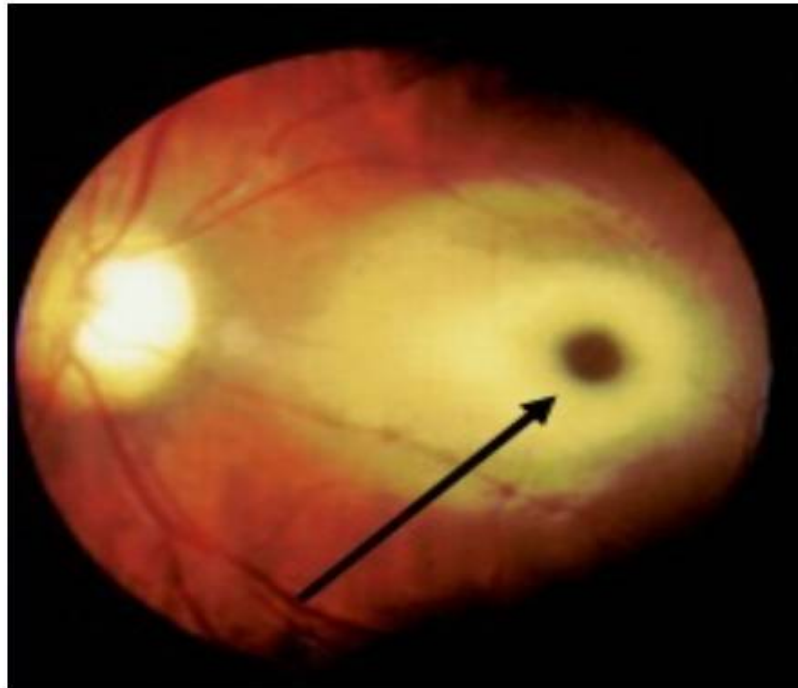


Figure 19: Image du fond d'œil montrant une tache rouge cerise chez un garçon de 9 mois atteint de la maladie de Tay Sachs. [26]

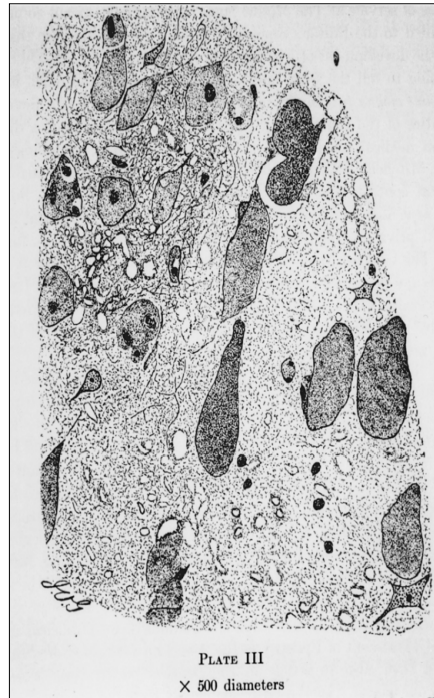


Figure 20: Dessin à la caméra lucide de l'aspect microscopique du cortex cérébral :
Le dessin est apparu dans la publication originale de Sachs en 1887 sur le développement cérébral arrêté. Il a été réalisé par le Dr Ira van Gieson. [34]

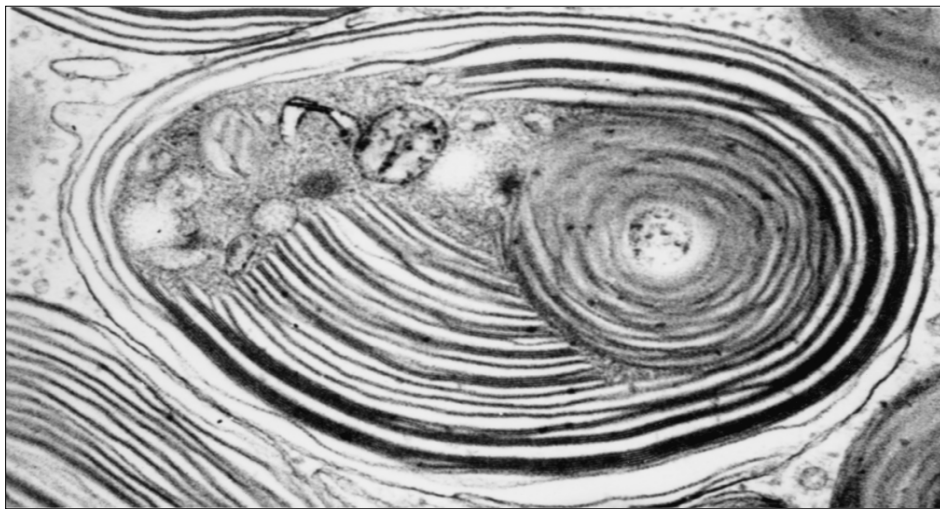


Figure 21: Photomicrographie électronique d'un corps membraneux cytoplasmique provenant
d'une biopsie cérébrale d'un enfant atteint de la maladie de Tay-Sachs. [34]

Cette micrographie est tirée de l'étude ultra structurale classique de Terry et Weiss (1963) et a été exposée au Musée d'art moderne de New York.

IV. HISTORIQUE :

La maladie de Tay-Sachs a d'abord été décrite par l'ophtalmologue britannique Warren Tay (1843-1927) lorsqu'il a découvert en 1881 une tache rouge sur la rétine de l'œil d'un nourrisson présentant un retard psychomoteur [35], et le neurologue américain Bernard Sachs (1858-1944) de l'Hôpital Mont Sinai, qui en 1887 a découvert les modifications cellulaires liées à la maladie et a déduit que suite aux mariages consanguins la population juive Ashkénaze était la plus touchée [36].

L'histoire de la découverte de la gangliosidose à GM2 a commencé lorsque Madame L a amené son enfant de 12 mois à l'hôpital de Londres, le 7 mars 1881. En effet trois semaines après sa naissance, la maman avait remarqué que son bébé avait beaucoup de mal à tenir la tête et à bouger ses membres, et cette faiblesse ne faisait que s'aggraver au fil des semaines.

Dr W.Tay n'a alors rien trouvé de plus que la faiblesse, pas de paralysie ni de déficit moteur. Mais lorsqu'un examen du fond d'œil a été fait par un ophtalmoscope primitif, le médecin a trouvé dans la région de la tache jaune de chaque œil, une décoloration assez remarquable et en son centre une tache rouge brunâtre contrastant fortement avec la tache blanche qui l'entourait. Cette tache centrale n'avait pas du tout l'air d'être une hémorragie, mais semblait plutôt être un trou à travers lequel on apercevait la structure saine [37].

Cette constatation ophtalmologique est aujourd'hui connue sous le nom de « tache rouge cerise » résultant d'une accumulation anormale de matériel pâle non digéré (Gangliosides GM2) dans la macula, qui contraste avec le fond transparent de la fovéa, exposant la riche vascularisation choroïdienne normale [38].

L'enfant est décédé quelques mois plus tard et l'examen post mortem n'a malheureusement pas pu être fait.

En 1884, Dr. Tay a rapporté d'autres cas affectés dans la même famille et a conclu qu'il s'agissait bien d'une maladie génétique [39].

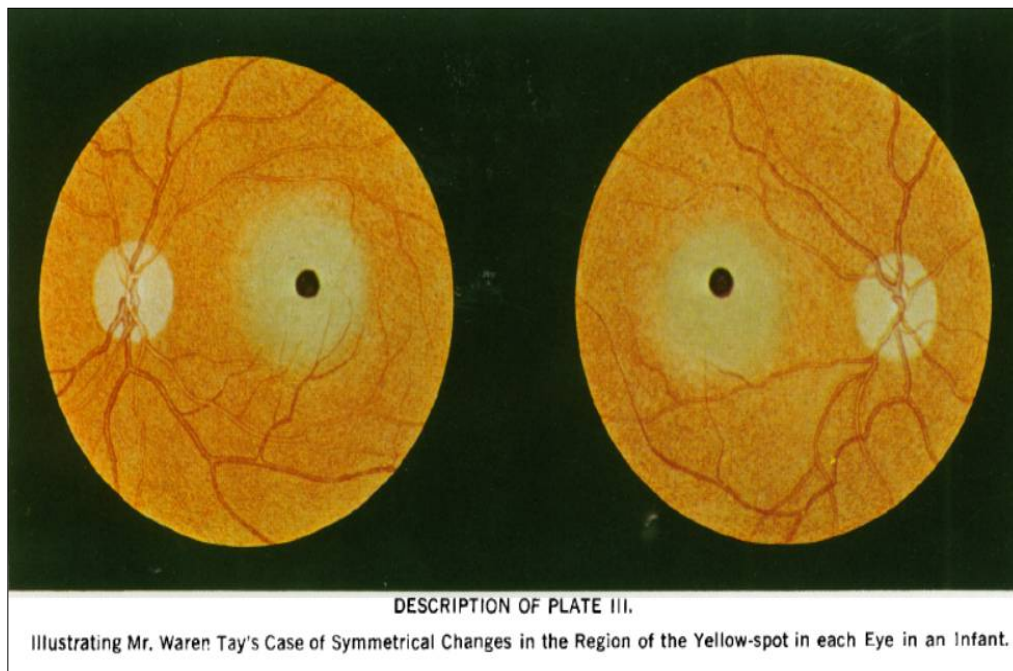


Figure 22: image montrant la tache rouge cerise dans la rétine d'un enfant atteint de la maladie de Tay-Sachs [37]

Quant au Dr. Bernard Sachs, neurologue à New York, il a publié en 1896 les caractéristiques d'une maladie très similaire à la maladie de Tay-Sachs sans savoir que Dr. Warren Tay avait décrit un cas pareil quelques années plus tôt et la maladie fut alors nommée « L'idiotie familiale amaurotique » [34].

Au cours de l'année suivante, Sachs a pu étudier le cas de plusieurs nourrissons en post-mortem et avait réussi à décrire la principale caractéristique de la maladie comme étant la nature grossièrement agrandie ou géante de la plupart des cellules cérébrales et qui s'est avéré être un signe pathognomonique de la maladie.

L'identification du composé accumulé dans les neurones a été élucidée plus tard par le biochimiste allemand Ernst Klenk dans les années 1940 qui lui a attribué le titre de ganglioside [39].

En 1960, Makita et Yamakawa ont pu élucider sa structure exacte [40].

Konrad Sandhoff, un biochimiste allemand, a décrit en 1968 un nourrisson dont la présentation clinique correspondait à la maladie de Tay-Sachs, mais présentait une accumulation viscérale supplémentaire du glycolipide neutre et une absence totale d'activité de l'hexosaminidase [41].

Il a ensuite identifié deux formes de l'enzyme, les isoformes A et B, qui étaient toutes deux absentes chez son patient [42]. Ce résultat était contraire à celui des patients atteints de la maladie de Tay-Sachs chez qui généralement seule l'activité de l'isoforme A était absente.

Konrad Sandhoff, était le premier à fournir une analyse moléculaire de la maladie [43].

En 1978, Conzelmann et Sandhoff ont démontré qu'un agent d'activation nécessaire à la dégradation du ganglioside GM2 par l'hexosaminidase A est défectueux dans le variant AB. Cet agent d'activation est indispensable à l'interaction entre les substrats lipidiques et l'hydrolase hydrosoluble. Il est aujourd'hui connu sous le nom de protéine activatrice du ganglioside GM2.

Dans les maladies de Tay-Sachs et de Sandhoff, ce facteur est normal [44].

Tableau V: Tableau récapitulatif des dates les plus importantes
dans l'histoire de la gangliosidose à GM2 :

ANNEE	EVENEMENT	REFERENC
1881	Warren Tay : 1 ^{ère} description des caractéristiques de la « tache rouge cerise »	[35]
1896	Bernard Sachs : "L'idiotie familiale amaurotique » est plus fréquente chez les Juifs.	[36]
1939	Identification d'une nouvelle classe de composés stockés dans l'« idiotie amaurotique ». (Les gangliosides)	[39]
1962	Le ganglioside GM2 a été identifié comme le composé stocké dans la maladie de Tay-Sachs.	[45]
1968	Mise en évidence de deux isozymes majeurs dans le tissu humain normal (β -N-acetylhexosaminidase A (Hex A) et β -N-acetylhexosaminidase B (Hex B)).	[27]
1969	-Seule Hex A est déficiente dans la maladie de Tay-Sachs chez les juives. -Modèles d'isoenzymes chez les patients non juifs atteints de la maladie de Tay-Sachs : (a) déficience à la fois de l'Hex A et de l'Hex B (Maladie de Sandhoff) (b) pas de déficience de l'Hex (variante AB ou B1).	[46]
1973	Base immunologique pour les compositions des sous-unités de l'Hex A ($\alpha\beta$) et de l'Hex B ($\beta\beta$) : la déficience de la sous-unité α entraîne la maladie de Tay-Sachs et la déficience de la sous-unité β entraîne la maladie de Sandhoff.	[47]
1979	Purification et caractérisation de la protéine activatrice GM2 : sa déficience entraîne la forme variante AB de la gangliosidose à GM2.	[29]
1984-1985	Isolement des clones d'ADNc codant pour les sous-unités alpha (α) et bêta (β).	[48]- [49]
1986	Identification de délétions partielles des gènes <i>HEXA</i> et <i>HEXB</i> entraînant la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Sandhoff infantiles respectivement.	[50] [51]
1988	Identification de deux mutations majeures du gène <i>HEXA</i> responsables de la maladie de Tay-Sachs chez les juifs ashkénazes.	[52] [53]
1989-1992	Isolement d'un clone d'ADNc codant pour l'activateur GM2.	[54] [55]
1991-1992	Association d'une mutation <i>GM2A</i> avec la forme variante AB de la gangliosidose à GM2.	[56] [57]

V. EPIDEMIOLOGIE :

1. Maladie de Tay-Sachs : (MTS)

La maladie de Tay-Sachs est une maladie neurodégénérative rare dans la population générale. Son incidence est d'environ 1 sur 100 000 naissances vivantes, alors que la fréquence des porteurs est d'environ 1 sur 250 avec un sexe ratio 1:1.

On a longtemps pensé que la maladie de Tay-Sachs était réservée uniquement aux Juifs ashkénazes (Juifs d'Europe centrale et orientale): 1 personne sur 29 est porteuse du gène variant, soit 1 naissance vivante sur 3 500. Mais au cours des dernières années, sa prévalence a augmenté chez d'autres groupes ethniques, tels que les communautés cajuns de la Louisiane et du sud-est du Québec ainsi que celle de la Pennsylvanie et de l'Arménie devenant ainsi, une maladie pan-ethnique. [26, 39, 58]

En 1997, Michal Kaufman et al, ont noté que la communauté marocaine juive est la seule communauté juive non ashkénaze chez qui la maladie de Tay-Sachs n'est pas tellement rare [59].

2. Maladie de Sandhoff : (MSD)

La maladie de Sandhoff, est encore plus rare, représentant 7% seulement des gangliosidoses à GM2 c'est-à-dire qu'1 personne sur 500 000 jusqu'à 1 personne sur 1 500 000 est affectée selon la population étudiée soit environ 1 naissance vivante sur 384 000 [60]. Les deux sexes sont touchés de manière égale.

Contrairement à la maladie de Tay-Sachs, la population non juive est plus affectée que la population juive : 36 pour 10 000 contre 20 sur 10 000 [61]. Elle est plus fréquente chez les personnes d'ascendance libanaise, les citoyens métis de la Saskatchewan, les créoles argentins et au Canada. Seul un très petit nombre de cas a été signalé en Asie du Sud, qui sont principalement issus du Pakistan et de l'Inde [62].

3. Déficit en la protéine activatrice GM2 :

Le déficit en la protéine activatrice GM2 conduit à une forme très rare, moins de 30 cas ont été rapportés dans la littérature selon une étude récente de 2022 [63].

En 2011, Annette E.Bley et al, ont réalisé une étude globale rétrospective comprenant la plus large cohorte dans l'histoire de la gangliosidose à GM2 avec 97 cas [64] .

Sur ces 97 patients, on a recensé 49 garçons et 48 filles avec un sexe-ratio 1:1.

- Parmi ces enfants, 75 étaient atteints de la maladie de Tay-Sachs soit 77% et 22 étaient atteints de la maladie de Sandhoff soit 23%.
- Seulement 17% de ces enfants étaient d'ascendance juive pure, 51% étaient d'origine ethnique mixte, 23% d'origine inconnue et le reste avaient différentes origines.
- 78 patients des 97 soit 80% sont décédés.

Tableau VI: Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de la gangliosidose infantile à GM2 sur une cohorte de 92 patients : [64]

Groupe	Total (N 92)	La maladie de Tay-Sachs (no 72)		Maladie de Sandhoff (no 20)
Variantes				
Âge au début de la maladie, ET moyen, mois	5,0 3,3	5.2	3.2	4,4 3,5
Âge au moment du diagnostic, ET moyen, mois	13,3 5,3	13.1	4.7	14,0 7,1
Homme/femme, n/n	46/46	36/36		10/10

Tableau VII: Tableau récapitulatif des données épidémiologiques de patients atteints de Gangliosidose à GM2 à travers 4 séries: (NR : Non rapporté)

	Nicholas J Smith et al [65] Mai 1997-Janvier 2010 N : 73 cas	Laura Gort et al [66] 1975-2011 N : 48 cas	Ali Reza Tavasoli et al [67] 2010 – 2016 N : 25 cas	Berrak Bilginer Gürbüz et al [68] Décembre 2018- Décembre 2020 N=14	Siddiqa Ozaal et al [69] 2017 – 2021 N : 8 cas
Sexe-ratio	NR	NR	13F / 12G	10G/4F	6F/ 2G
Antécédents de décès dans la famille ou notion de gangliosidose	NR	NR	- Antécédents familiaux de GM2 : 3/25 - Décès dans la fratrie : 9/25	- Antécédents de Gangliosidose à GM2 dans la famille : 7/14 (50%)	3/8
Type de gangliosidose GM2	-MTS : 40 -MSD : 31 -Variant AB : 2	-MTS : 34 -MSD : 14	Maladie de Sandhoff	Gangliosidose à GM2 : forme infantile -MTS : 9 cas (64,3%) -MSD : 5 cas (21,4%)	Maladie de Sandhoff
Origine ethnique	-L'ethnie majoritaire dans la forme infantile était "blanche" : 41/53 (77%) -Ascendance pakistanaise : 6/53 (11%) -Dans la forme juvénile, l'héritage pakistanaise dominait : 11/17 (65%)	Espagnols : - 43 : caucasiens - 5 : origine marocaine	Iranienne	- 11 (78,6%) : origine turque - 3 (21,4%) : des réfugiés	Sri Lanka

Tableau VII : Tableau récapitulatif des données épidémiologiques de patients atteints de Gangliosidose à GM2 à travers 4 séries:

(NR : Non rapporté) (suite)

	Nicholas J Smith et al [65] Mai 1997-Janvier 2010 N : 73 cas	Laura Gort et al [66] 1975-2011 N : 48 cas	Ali Reza Tavasoli et al [67] 2010 – 2016 N : 25 cas	Berrak Bilginer Gürbüz et al [68] Décembre 2018- Décembre 2020 N=14	Siddiqa Ozaal et al [69] 2017 – 2021 N : 8 cas
Consanguinité	NR	NR	80% (20/25)	92,9% (13/14)	50% (4/8)
Age de début des symptômes	-MTS : I : 6,2 mois [3-11M] J : 26,2mois [14-36M] Et 1 seul cas à 11ans -MSD : I : 4,7mois [2-6M] J : 34,7 mois [16M-6ans] -Variant AB : le 1er à 8 mois Le 2ème à 3 mois	NR	6,4 Mois [2-12Mois]	9,23 ± 2,31 Mois -MTS : 10 ± 2,32 mois -MSD : 8 ± 1,87 mois	NR
Age du diagnostic	-I : 7,4 mois -J : 28 mois	- MTS: I: [7-32 M] J: [3-16 A] A: [21-33A] - MSD: I: [7-21M] J: [10-13A] A: 22ans	14 Mois [9-22Mois]	[2-23 Mois] - MTS : 13,4 ± 6,3 mois - MSD : 14,2 ± 4,2 mois	[7-18 Mois]
Décès	-41 cas disponibles -Décès : 40/41 -36,3 mois [18M- 6ans et 9mois]	48/48	11/25	NR	- 4/8 : Décédés [18-24M] - 1 : vivant - 3 : NR

I : Infantile, J : Juvénile, A : Adulte

VI. CLASSIFICATION :

La Gangliosidose à GM2 est une maladie essentiellement neurodégénérative, elle présente un spectre clinique varié selon l'âge de début des signes. Il existe 3 formes cliniques principales : la forme infantile précoce, la forme juvénile subaiguë et la forme d'apparition tardive ou adulte. Chacune d'elle est caractérisée par un tableau clinique spécifique. Le pronostic est d'autant plus sévère que l'âge est précoce.

1. Type 1 : La forme infantile précoce (âge de début <6 mois) :

Pendant les deux à trois premiers mois de vie, le développement psychomoteur du nourrisson est normal puis une faiblesse musculaire apparaît progressivement avec une perte du maintien de la tête, accompagnées d'un ralentissement psychomoteur et d'une déficience neurologique grave, à savoir, une hypotonie axiale, une réaction de sursaut exagérée et une hyperacousie. Les convulsions sont fréquentes et apparaissent avant la fin de la première année de vie [70].

Une détérioration de la vue et un nystagmus sont observés. L'examen du fond d'œil retrouve une tache rouge cerise quasi-constante mais non spécifique et une cécité qui survient peu de temps après [60].

Dans la maladie de Sandhoff précoce, s'ajoutera à ce tableau neurologique une macrocéphalie et une viscéromégalie, une atteinte osseuse et parfois même une cardiopathie et une neuropathie périphérique [71].

Les enfants décèdent généralement à l'âge de 3 à 5 ans [72].

2. Type 2 : La forme juvénile subaiguë (début entre 2 et 5 ans) :

Se traduit cliniquement par un trouble du comportement et de la coordination avec ralentissement du développement intellectuel. En outre, des anomalies de la vision, telles que l'atrophie optique et la rétinite pigmentaire, responsables d'une cécité, peuvent être identifiées lors de l'examen du fond d'œil [71].

La déficience neurologique s'installe rapidement notamment une paraparésie spastique puis une paraplégie, une dysarthrie ainsi qu'une dysphagie [13].

Le patient devient alors grabataire et décède à l'âge de 10 à 15 ans.

3. Type 3 : La forme adulte (apparaît à l'adolescence ou au début de l'âge adulte) :

La forme adulte est la plus rare. Les symptômes apparaissent à partir de la grande enfance ou à l'adolescence, mais le diagnostic n'est généralement confirmé que vers le début de la vie adulte. Le tableau clinique est le plus souvent neurologique débutant par une faiblesse et une atrophie musculaire généralement au niveau des membres inférieurs dues à une neuropathie motrice pure comme on pourrait le voir dans l'amyotrophie spinale progressive (AMS) ou la sclérose amyotrophique [71]. Une tendance à la chute est également observée ainsi qu'une spasticité, une dysarthrie, un trouble de la coordination pouvant être accompagnés de signes psychiatriques tels que la psychose aigue [73].

Dans les trois formes cliniques, le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition ou faisant suite à un état de mal épileptique [64].

VII. LA CLINIQUE :

Les patients atteints de la gangliosidose à GM2 semblent être en bonne santé à la naissance, l'enfant évolue normalement jusqu'à l'âge de 3 à 6 mois lorsque des signes pathologiques commencent à apparaître et attirent l'attention des parents, les poussant à consulter.

En général, les signes neurologiques sont les signes les plus couramment retrouvés dans la gangliosidose à GM2, toutefois, il est important de souligner que les patients atteints de la maladie de Sandhoff peuvent présenter des manifestations systémiques telles qu'une hépatosplénomégalie, une macroglossie, une cardiomégalie ainsi que des anomalies du squelette [74].

Ces manifestations systémiques résultent de l'altération de l'activité de l'Hex B, qui intervient notamment dans la dégradation des glycosaminoglycanes tels que le sulfate de kératane et le sulfate de chondroïtine [46,75].

Parmi les signes caractéristiques de la maladie on retrouve :

1. Les signes neurologiques : [76]

Les anomalies les plus importantes comprennent :

- L'apparition de sursauts inépuisables aux bruits représente le signe le plus précoce, aussi appelé clonies audiogènes, associés à une extension des quatre membres (hyperacousie) [77].
- Une stagnation puis une régression du développement psychomoteur : perte de la tenue de la tête, perte de la position debout puis assise. L'enfant ne peut plus ramper ni tourner sur lui-même. Il n'arrive plus à manipuler des objets ni à manger seul.
- Un retard du développement cognitif avec une détérioration intellectuelle sont retrouvés essentiellement dans la forme juvénile.
- Trouble de la coordination, de l'attention et du langage.

- Une macrocéphalie progressive secondaire à une gliose cérébrale intense ou une microcéphalie [70].
- Une hypotonie.
- Une hypertonie, une rigidité et une spasticité avec syndrome pyramidal.
- Une hyperréflexie avec un Babinski positif en flexion.
- Des crises convulsives de sémiologie polymorphe apparaissent tardivement. Elles sont souvent partielles, mais peuvent être généralisées ou de type myocloniques devenant progressivement pharmaco-résistantes [70].
- Une ataxie cérébelleuse ou une neuropathie motrice pure peuvent se voir dans la forme adulte de la maladie de Tay-Sachs.
- Très rapidement, la déglutition devient difficile, l'enfant est alors alimenté par une sonde naso-gastrique, il devient apathique et entre dans un état végétatif.

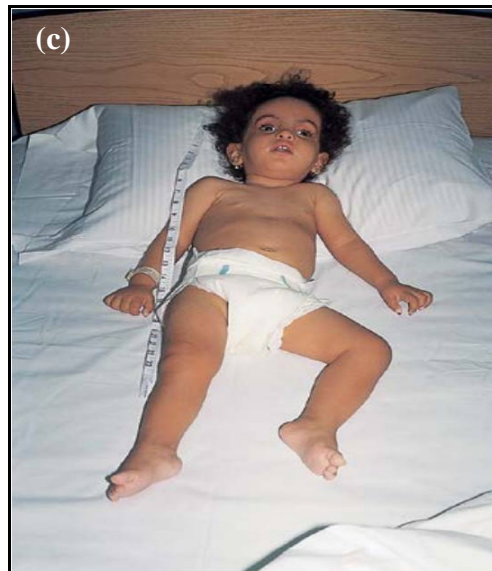
L'enfant décède peu de temps après, le plus souvent par une pneumopathie d'inhalation ou suite à une crise convulsive réfractaire.

2. Les signes ophtalmologiques :

Les signes ophtalmologiques sont pour la plupart caractéristiques de la maladie. Ils comprennent :

- Un nystagmus.
- A l'examen du fond d'œil, une tache rouge cerise est observée très tôt dans la petite enfance expliquée par l'accumulation des sphingolipides dans les cellules ganglionnaires de la rétine.
- Des troubles visuels tels qu'une atrophie optique et une rétinite pigmentaire sont retrouvés le plus souvent dans la forme juvénile.
- Une cécité progressive.

Figure 23: Photos d'enfants atteints de la gangliosidose à GM2 (*images publiques*) : [76]



(a) : Enfant de 2 ans atteint de la maladie de Tay-Sachs, à ce stade il présentait un retard psychomoteur et une flaccidité des membres inférieurs.

(b) : Enfant de 2 ans atteint de la maladie de Tay-Sachs : à ce stade l'enfant présentait une hypotonie, a une hyperreflexie et un Babinski positif. Il souffrait également d'une hyperacousie et d'une cécité.

(c): Enfant de 17 mois atteint de la Maladie de Sandhoff: à ce stade l'enfant était apathique, présentait une macrocéphalie, une réaction exagérée aux bruits associés à des crises convulsives tonico-cloniques.

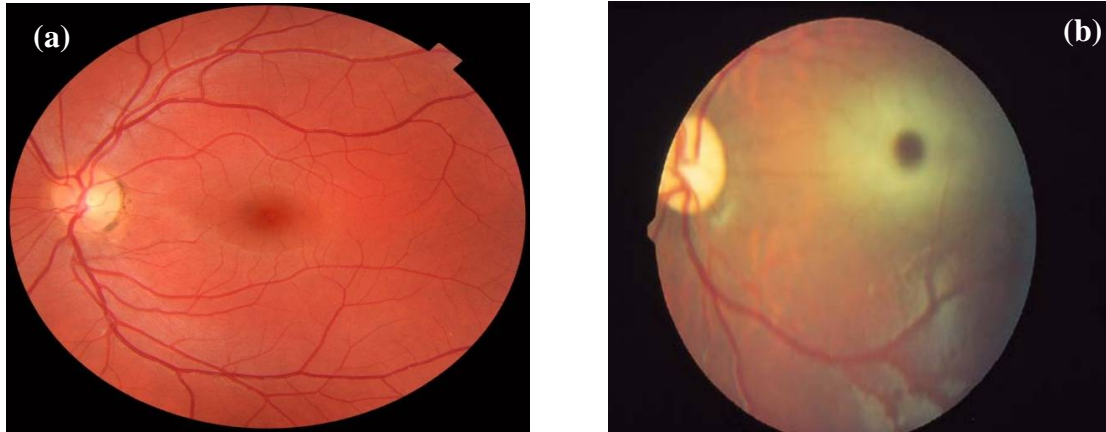


Figure 24: la tache rouge cerise

(a) : Fond d'œil normal [78]

(b) : Fond d'œil montrant « la tache rouge cerise » dans la gangliosidose à GM2 [76]

3. Les signes dysmorphiques :

Les enfants atteints de la gangliosidose à GM2 ont des traits légèrement dysmorphiques notamment un faciès poupin avec une peau très claire et translucide, une fine chevelure et de longs cils [76].



Figure 25: Nourrisson âgé de 9 mois atteint de la gangliosidose à GM2 (image publique):
L'enfant présente un visage dysmorphique avec un front proéminent et une arête nasale déprimée [79].

4. Les signes psychiatriques :

- Une psychose avec une mélancolie délirante ou des hallucinations sont très souvent observées dans la forme adulte de la maladie de Tay-Sachs. Ces épisodes psychotiques ne répondent généralement pas aux traitements antipsychotiques.
- L'anxiété et la dépression sont d'apparition fréquente [73].
- Trouble du sommeil peuvent également être présents [80].

5. Les particularités cliniques selon les formes génétiques : [70]

Chaque forme génétique présente des caractéristiques qui lui sont spécifiques. A titre d'exemple :

- 1- La forme adulte de la maladie de Tay-Sachs est caractérisée par la présence de troubles psychiatriques tels que les psychoses délirantes, la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil.
- 2- La présence de certains signes orienterait plutôt vers la maladie de Sandhoff. On citera :
 - La présence d'une viscéralomégalie : le plus souvent une hépatosplénomégalie.
 - La présence des signes osseux.
 - La présence d'une atteinte cardiaque avec cardiomégalie et valvulopathie [81].

Il a été constaté que les symptômes cardiaques sont encore plus précoces que les symptômes neurologiques. Le prolapsus de la valve mitral (MVP) étant le trouble le plus fréquemment décrit, avec une incidence allant de 5 à 15 % [82].

Tableau VIII: Les signes neurologiques les plus importants dans la Gangliosidose à GM2 : [15]

Maladie	Gène affecté	Protéine affectée	Substrat accumulé	Les points communs		
				La forme	Symptômes	Neuroimagerie
MTS	<i>HEXA</i>	Hex A	Ganglioside GM2	Infantile	Crises convulsives, hypotonie axiale, tache rouge cerise, réaction de sursaut exagérée, régression du développement psychomoteur.	-Atteinte thalamique bilatérale -Atrophie cérébral -Hypomyélinisation
MSD	<i>HEXB</i>	Hex A, Hex B	Ganglioside GM2 Globoside	Juvénile	Ataxie, myoclonies, régression motrice, épisodes psychotiques, détérioration intellectuelle.	Atrophie cérébrale
Variant AB	<i>GM2A</i>	GM2AP	Ganglioside GM2	Adulte / Chronique	Dysphagie, atrophie musculaire, ataxie cérébrale, dysarthrie, dépression, manie, faiblesse musculaire, épisode psychotique.	-Atrophie cérébrale sévère -Hypodensité thalamique

Tableau IX: Tableau récapitulatif des données cliniques de patients atteints
de Gangliosidose à GM2 à travers 4 séries :

NR : Non rapporté

	Nicholas J Smith et al [65] Mai 1997-Janvier 2010 N : 73 cas (Gangliosidose à GM2)		Ali Reza Tavasoli et al [67] 2010 – 2016 N : 25 cas (Maladie de Sandhoff)	Berrak Bilginer Gürbüz et al [68] Décembre 2018-Décembre 2020 N=14 (La forme infantile de la gangliosidose à GM2)			Siddiqa Ozaal et al [69] 2017 – 2021 N : 8 cas (Maladie de Sandhoff)
Retard/Régression du développement psycho-moteur	MTS N=40	MSD N=31	23 (92%)	Total N=14	MTS N=9	MSD N=9	8 (100%)
	100%	100%		14 (100%)	9 (100%)	5 (100%)	
Retard cognitif/ intellectuel	NR		24 (96%)	NR			3 (37,5%)
Trouble du langage	NR		22 (88%)	NR			NR
Crises Convulsives	I=28 J= 4	I= 16 J= 1	8 (32%)	11 (78,6%)	7 (77,7%)	4 (80%)	6 (75%)
Hypo/ hypertonie	Hypotonie : I= 30 J= 1 Hypertonie :	I= 18 J= 1	Hypotonie : 19/ (76%)	NR			-Hypertonie : 2 (25%) -Hypotonie : 5 (62,5%)
Hyperréflexie	NR		NR	NR			1 (12,5%)

Tableau X: Tableau récapitulatif des données cliniques de patients atteints de Gangliosidose à GM2 à travers 4 séries: (suite)

	Nicholas J Smith et al [65] Mai 1997-Janvier 2010 N : 73 cas (Gangliosidose à GM2)		Ali Reza Tavasoli et al [67] 2010 – 2016 N : 25 cas (Maladie de Sandhoff)	Berrak Bilginer Gürbüz et al [68] Décembre 2018-Décembre 2020 N=14 (La forme infantile de la gangliosidose à GM2)			Siddiq Ozaal et al [69] 2017 – 2021 N : 8 cas (Maladie de Sandhoff)
Hypo/ Hyperacousie	Hyperacousie : I= 24 J= 1	I= 20 J= 1	Hyperacousie : 7/25 (28%)	Hyperacousie : 6 (42,7%)	5 (55,5%)	1 (20%)	-Hyperacousie : 3 (37,5%) -Surdité : 1 (12,5%)
Troubles visuels	I= 29 J= 2	13 0	NR	NR			NR
Tache rouge cerise	I= 28 J= 0	I= 13 J= 0	17/25 (68%)	6 (42,7%)	5 (55,5%)	1 (20%)	8 (100%)
Micro/ Macrocéphalie	NR		NR	Macrocéphalie : 6 (42,9%) Microcéphalie : 2 (14,3%)	3 (33, 3%)	3 (60%)	-Macrocéphalie : 3 (37,5%) -Microcéphalie : 1 (12,5%)
Ataxie	J= 4	9	NR	NR			NR
Autres : -Organo-mégalie -Problèmes dermatologiques/ Morphologiques -Problèmes cardiaques	NR		- 2 (8%) - 7 (28%)	0			- 4 (50%) - 5 (62,5%) - 2 (25%)

I : Infantile, J : Juvénile

VIII. PARACLINIQUE :

Le tableau clinique des trois types de gangliosidose à GM2 est quasiment le même, à quelques détails près. La distinction entre eux s'est faite aux environs de 1960 et s'est essentiellement basée sur les données biologiques [83].

A. Sur le plan Biologique :

1. Tests de dépistage métaboliques de base :

Devant la suspicion d'une maladie métabolique, il faudra commencer par un bilan initial comportant les tests suivants :

- NFS et frottis périphérique
- La Glycémie
- Les Électrolytes avec calcul du trou anionique
- Un bilan hépatique
- Taux d'ammoniac
- La chromatographie des acides aminés sanguins
- Analyse d'urines : oligosaccharides urinaires
- Chromatographie des acides organiques dans les urines.

2. Dosage de l'activité enzymatique de l'hexosaminidase A et B :

Le pilier du diagnostic de la gangliosidose à GM2 repose sur le dosage enzymatique des activités des β -hexosaminidases, à la recherche d'un déficit de l'activité leucocytaire et/ou sérique de la β -hexosaminidase A pour la maladie de Tay-Sachs, associé au dosage de la β -Hexosaminidase B pour la maladie de Sandhoff par le biais de deux substrats artificiels fluorogènes: le MUG (4-Méthylumbelliferyl-beta-D'N-acetylglucosamine) et le MUGS (4-Méthylumbelliferyl-beta-D'N-acetylglucosamine-6-sulfate) [39, 70].

L'activité de la β -Hexosaminidase A est évaluée dans les sérums par la méthode d'inactivation par la chaleur avec le substrat 4-méthylumbelliferyl-N-acétylpyranoside (4-MUG).

Un niveau faible ou limite de l'Hex A impose un second examen, qui sera effectué manuellement dans les leucocytes par la même méthode [84].

Les individus dont le taux de Hex A dans les leucocytes est inférieur à 51,7 % sont considérés comme porteurs, tandis que ceux au-dessus de 56% sont considérés comme non porteurs.

Dans les cas douteux, les leucocytes ont fait l'objet d'un dosage supplémentaire à l'aide du substrat 4-méthylumbelliferyl-6-sulfo-acétamido-2-déoxy-D-glucopyranoside (4-MUGS) [59,85].

L'analyse biochimique des enzymes peut être mesurée au niveau du plasma, des leucocytes ainsi qu'au niveau des fibroblastes et des cellules du liquide amniotique [86].

Ci-dessous les valeurs normales et pathologiques de l'Hexosaminidase totale ainsi que de l'hexosaminidase A :

β -Hexosaminidase totale normale :

- Au niveau des leucocytes : 0,58 - 3 μ mol/heure/mg
- Au niveau du plasma : 0,41 – 1,70 μ mol/heure/mL

β -Hexosaminidase A :

- Au niveau des leucocytes : - Valeur normale : 74 – 284 nmol/heure/mg
 - MTS : 0 – 5 nmol/heure/mg
 - MSD : 0 – 25 nmol/heure/mg

- Au niveau du plasma : - Valeur normale : 20 – 96,5 nmol/heure/mg
 - MTS : 0 – 3 nmol/heure/mL
 - MSD : 0 – 10 nmol/heure/mL

Parfois la maladie de Sandhoff peut être évoquée par l'analyse urinaire des oligosaccharides [70]. Ceci est expliqué par l'existence d'une autre classe de biomarqueurs de substrat comprenant les métabolites oligosaccharidiques solubles qui sont les produits de la dégradation des glycoprotéines.

En effet, l'homodimère Hex B joue un rôle crucial dans la dégradation des glycanes liés à l'azote et à l'oxygène, par le clivage du β -N-acetyl-hexosaminidase présent à l'extrémité non réductrice de ces structures.

D'ailleurs, contrairement aux patients atteints de la maladie Tay-Sachs, plusieurs études ont retrouvé une accumulation de glycanes libres chez les patients atteints de la maladie de Sandhoff [21].

Quant à la forme AB, liée à un déficit de la protéine activatrice de l'Hex A, elle doit être suspectée devant une clinique évocatrice de la gangliosidose à GM2 avec une activité de la β -hexosaminidase normale. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser un séquençage du gène GM2A afin de confirmer le diagnostic [70].

3. Etude génétique :

Quel que soit la forme de la gangliosidose à GM2, tous les résultats devront être confirmés par l'analyse moléculaire des gènes *HEXA* et *HEXB* à partir d'un séquençage de type *Sanger* ou *NGS* (next-generation DNA sequencing) (panel de gène) [70].

La partie traitant la génétique sera développée plus loin.

B. Sur le plan radiologique :

La gangliosidose infantile à GM2, telle que définie par la neuro-imagerie, est caractérisée par la perte et/ou le dysfonctionnement des neurones, la démyélinisation et la gliose. Ceci a été confirmé à travers la réalisation de différents examens :

1. Le scanner cérébral (TDM) :

Le scanner cérébral montre le plus souvent une hyperdensité spontanée bilatérale des thalami avec une hypodensité accentuée de la substance blanche. L'atteinte des noyaux gris centraux peut également être responsable d'une hypodensité [43].

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et spectroscopie par résonance magnétique cérébrale :

L'IRM cérébrale est l'examen le plus performant pour étudier la myélinisation. Elle reste l'examen le plus sensible permettant de mettre en évidence des anomalies de la substance blanche. Dans la plupart des cas, elle objective une atteinte thalamique, des anomalies de la substance blanche ainsi qu'une atrophie cérébrale [70].

Ces manifestations sont expliquées par l'accumulation du calcium causée par la surcharge intracellulaire en ganglioside GM2, entraînant une gliose et une perte de myéline et d'axone dans les neurones corticaux.

Ces évolutions donnent lieu à des résultats précoces sur les images pondérées en T2 de l'IRM cérébrale, notamment un hyposignal thalamique bilatéral et une hypomyélinisation qui sont caractéristiques de l'atteinte cérébrale dans la gangliosidose à GM2 infantile et qui ont également été retrouvées chez nos deux patients [87].

Jamal Khaled Sahyouni et al, ont rapporté le cas d'une petite fille atteinte de la maladie de Sandhoff dont l'IRM cérébrale a révélé [88] : **(figure 22)**

- Un hypersignal étendu de la substance blanche supratentorielle, impliquant les structures sous-corticales et profondes de la substance blanche.
- Un hyposignal thalamique bilatéral en T2 et un hypersignal en T1.
- Un retard marqué de la myélinisation, comme le montre l'imagerie pondérée en T1.
- Amincissement prononcé du corps calleux notamment au niveau de son corps antérieur et de son genou.
- Une légère hypoplasie de l'arc postérieur de la vertèbre C1 entraînant un rétrécissement du canal rachidien cervical supérieur.

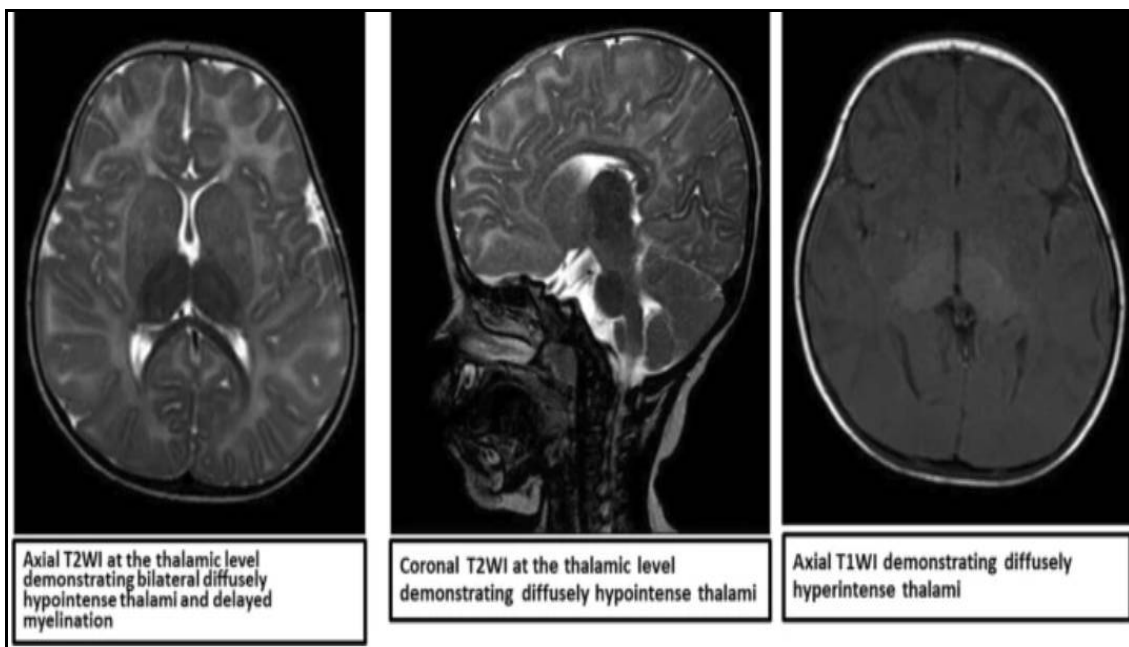


Figure 26: IRM cérébrale d'une petite fille atteinte de la maladie de Sandhoff : [88]

Révlant un hypersignal de la substance blanche supratentorielle, impliquant des structures sous-corticales et profondes de la substance blanche et un corps calleux aminci.

Ali Reza Tavoli et al, ont rapporté dans leur étude les résultats retrouvés à l'IRM cérébrale de dix patients. Parmi ces résultats : une hypomyélinisation et/ou une myélinisation retardée, des anomalies de signal dans les ganglions de la base, en particulier le putamen, le globus pallidus et le noyau caudé ainsi qu'une atrophie cérébrale supratentorielle [67].

Bilginer Gürbüz et al, ont rapporté que tous les patients ayant bénéficiés d'une IRM cérébrale (soit 7/14) présentaient un hyposignal T2 thalamique, 4 patients avaient une atteinte périventriculaire et sous-corticale, et 4 avaient un retard de myélinisation. [68]

La spectroscopie par résonance magnétique de protons (SRM) peut être considérée comme un examen non invasif. Elle permet d'identifier les principaux pics des métabolites à savoir, le N-acétylaspartate (NAA), la choline, la créatine, la phosphocréatine et le lactate.

La SRM a montré chez les patients atteints de gangliosidose à GM2 une augmentation d'un marqueur spécifique: la N-acétylhexosamine à 2,07 ppm, au niveau du thalamus et de la substance blanche [88].

Elle a également montré que presque toutes les régions du cerveau ont des signaux MR réduits dus au N-acétylaspartate et au N-acétylaspartylglutamate (tNAA), avec des signaux suggérant une abondance accrue de myo-inositol dans la matière blanche et grise. [89]

La NAA se localise presque exclusivement dans les neurones. Sa diminution est associée à la perte neuronale ou axonale.

Des études expérimentales et cliniques suggèrent que la diminution des concentrations tissulaires de NAA pourrait indiquer des dommages et un dysfonctionnement neuronal, plutôt qu'une perte cellulaire. [90]

Ci-dessous des images d'IRM cérébrales chez un enfant sain et d'autres chez un enfant atteint de gangliosidose à GM2 : [91]

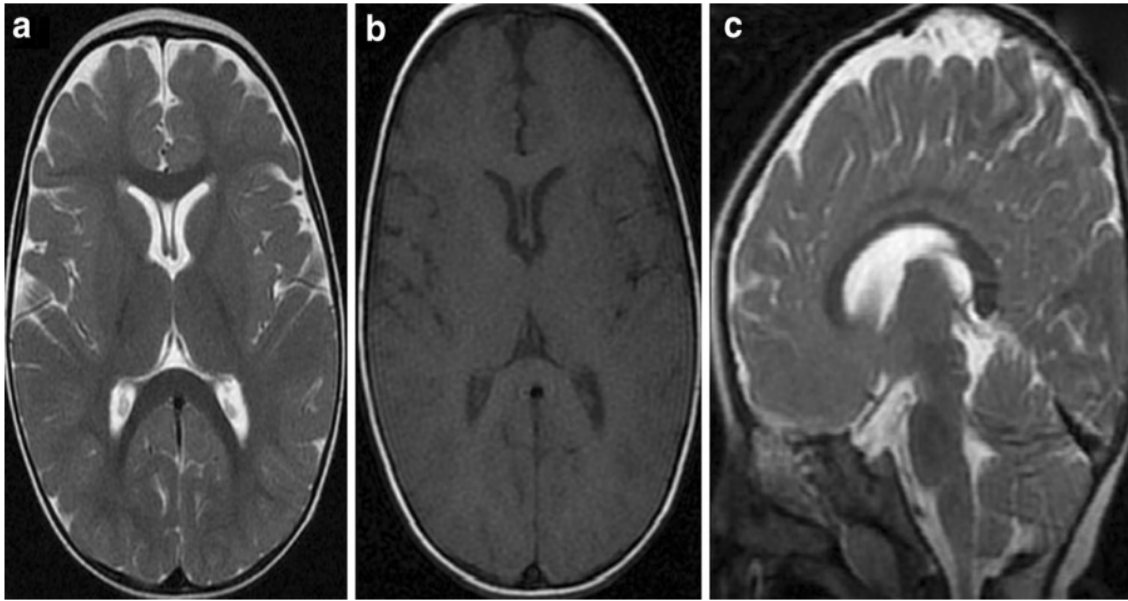


Figure 27: IRM axiale pondérée en T1 et T2 et IRM sagittale en T2 chez un enfant de 15 mois en bonne santé.

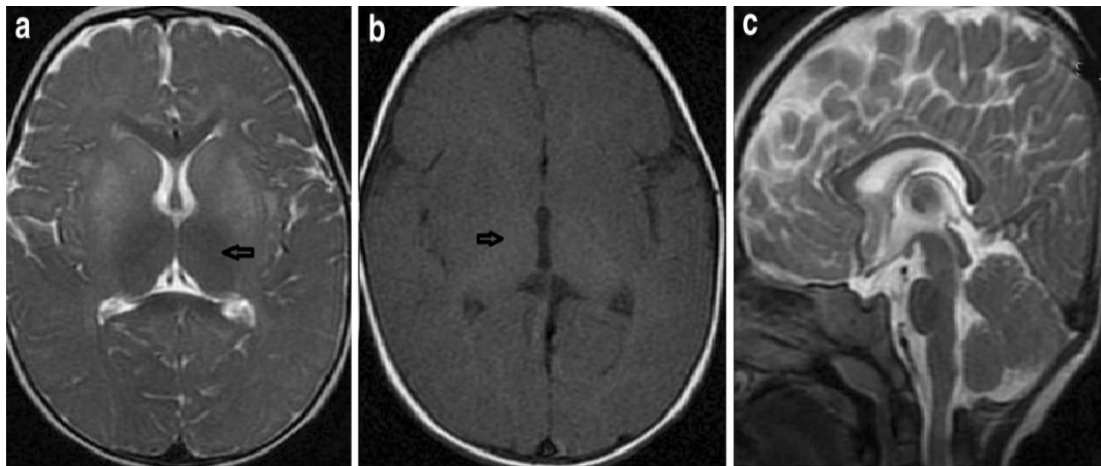


Figure 28: IRM d'un enfant atteint de Gangliosidose à GM2

- (a, flèche) : Coupe axiale pondérée en T2 révèle un hypersignal diffus de la substance blanche, un hyposignal thalamique symétrique bilatérale et un hypersignal subtile du putamen.*
(b, flèche) : Coupe axiale pondérée en T1 montre un hypersignal thalamique symétrique bilatéral et un hyposignal subtile du putamen.
(c) : Coupe sagittale pondérée en T2 montre un amincissement diffus du corps calleux. Pas d'atrophie cérébrale ni cérébelleuse.

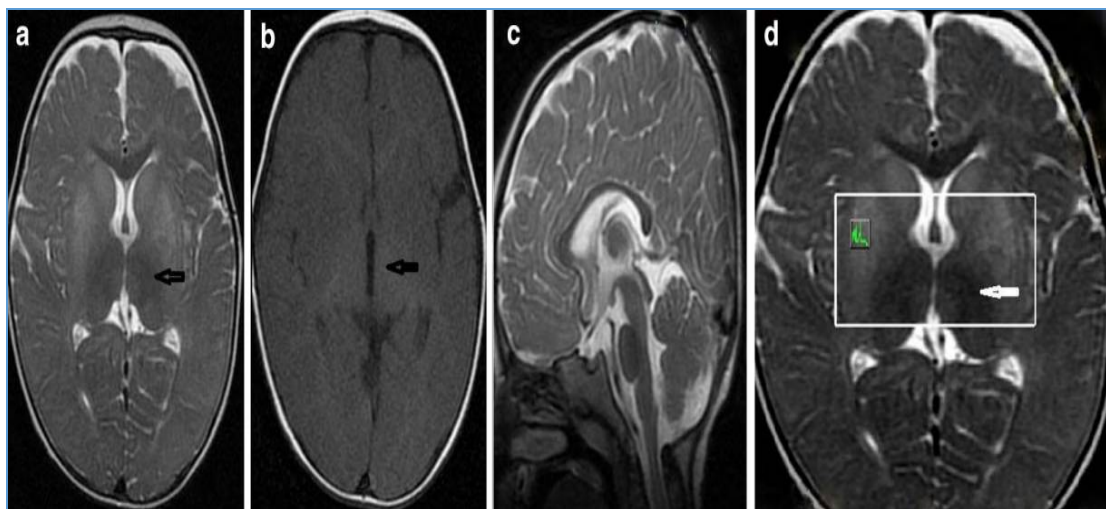


Figure 29: IRM de contrôle et spectroscopie RM du patient

- (a) : Un hyposignal thalamique bilatéral est observé sur une coupe axiale pondérée en T2.*
(b) : Coupe pondérée en T1, un hypersignal thalamique bilatéral est présent.
(c) : L'atrophie cérébrale et cérébelleuse n'est pas observée.
(d) : Une augmentation du pic de NAA est observée en spectroscopie RM.

C. Autres examens complémentaires : [70]

1-Ponction lombaire : L'étude du LCR est considérée comme un bilan de routine mais reste sans particularité.

2-Électroencéphalogramme : est dans la plupart des cas sans anomalies.

Parfois, quelques anomalies épileptiques peuvent se voir comme dans le cas d'un enfant âgé de 3 ans et demi, atteint de Gangliosidose à GM2 juvénile :

Son EEG a montré : [92]

- Une mauvaise différenciation veille somnolence
- Une activité de fond symétrique
- Foyer de pointe et de Pointe Lente fronto-temporal Droit diffusant parfois
- Pointes Ondes lentes temporales Gauches parfois rythmiques.

3-Electroneuromyogramme : peut montrer :

- Chez l'enfant : une atteinte axonale sensitivo-motrice.
- Chez l'adulte : une atteinte isolée du motoneurone périphérique.

4-Les explorations visuelles (ERG, PEV) : objectivent un dysfonctionnement de la rétine.

IX. LA GENETIQUE :

La gangliosidose à GM2 est une maladie de surcharge lysosomale rare, de transmission autosomique récessive. Les parents d'un enfant malade sont des hétérozygotes asymptomatiques et l'enfant malade hérite les mutations de ses deux parents.

Chaque membre de la fratrie d'un individu atteint a :

- 25% de risque d'être lui aussi homozygote pour le variant pathogène et donc atteint (homozygote malade).
- 50% de risque d'être hétérozygote et donc porteur asymptomatique (hétérozygote).
- 25% de risque d'être un individu sain (homozygote sain).

1. La maladie de Tay-Sachs :

a. Le gène :

Le gène *HEX A* d'une longueur de 35 kb est responsable de la synthèse de la sous-unité alpha (α) de la bêta-hexosaminidase A, localisé sur le chromosome 15 (q23-24), comportant 14 exons et 13 introns. Sa mutation entraîne la maladie de Tay-Sachs.

A ce jour, plus de 170 mutations du gène *HEXA* ont été enregistrées dans la base de données des mutations génétiques humaines (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/> , Mars 2023) [93]. Ces mutations comprennent les substitutions de bases simples, les petites délétions, les délétions partielles, les insertions, les duplications, les altérations d'épissage, les réarrangements génétiques complexes, les mutations d'épissage, les mutations faux-sens et les mutations non-sens [94].

Ces changements conduisent à la perturbation de la transcription, de la traduction, du repliement, de la dimérisation des monomères et du dysfonctionnement catalytique de la protéine HexA [95].

Des insertions/délétions ou des mutations ponctuelles produisant un codon STOP prématuré se traduisent par une déficience totale d'enzyme et conduisent aux formes les plus sévères.

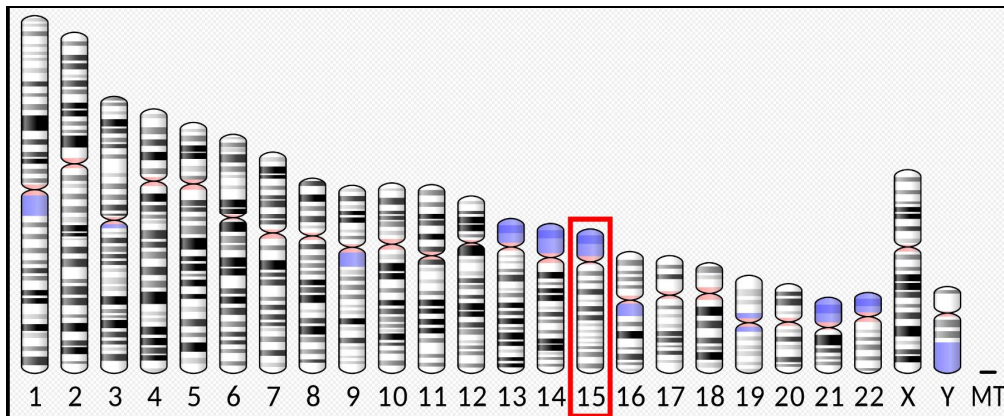


Figure 30: Image du chromosome 15 [96]

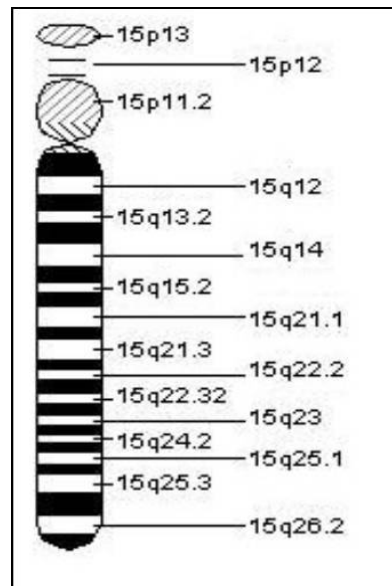


Figure 31: Image du chromosome 15 montrant la localisation du gène HEXA codant pour l'enzyme la β -N-acetylhexosaminidase A [97]

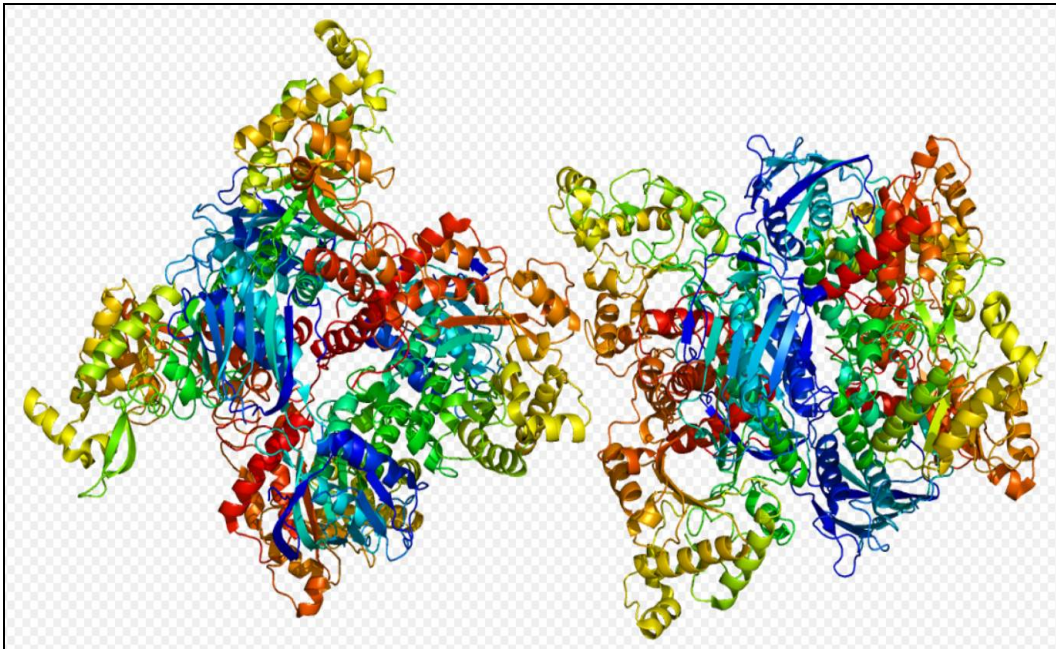


Figure 32: Structure de la protéine HEXA en 3D [98]

b. Les Mutations :

Les mutations les plus couramment retrouvées chez les juifs Ashkénazes dans la maladie de Tay-Sachs représentent 98% des mutations et sont au nombre de trois : [93]

- L'insertion de 4 pb dans l'exon 11 appelée c.1274_1277dupTATC (p.Tyr427fs) représente 80% de toutes les mutations et est la plus fréquente des trois mutations.
- c.1421+1G>C (IVS12+1G>C) représente 16%.
- c.805G>A (p.Gly269Ser) est la plus rare de toutes et représente seulement 2%. Cette dernière entraîne la forme adulte de la maladie de Tay-Sachs [99].

Chez les canadiens français, la mutation la plus répandue est la délétion de 7,6 kb emportant l'exon 1, une partie de l'intron 1 et la région du promoteur [100]. Quant à la mutation ponctuelle c.533G>A (p.Arg178His) essentiellement responsables des formes juvéniles, elle est fréquemment retrouvée chez les patients Portugais ou Italiens [101].

En 1997, sept mutations du gène *HEXA* ont été retrouvées chez des patients marocains juifs atteints de la maladie de Tay-Sachs. Cinq mutations sont exclusives aux Marocains et deux se produisent également chez les Ashkénazes. Les trois mutations les plus fréquentes sont p.Phe305del, pTyr180ter, pArg170Gln [59].

En 2021, Farah Bibi et al, ont rapporté les cas de trois patients (un Marocain et deux Pakistanais) atteints de la maladie de Tay-Sachs et dont le test génétique a révélé deux nouveaux variants homozygotes dans le gène *HEXA* [102].

La mutation p.Asp386Alafs*13 a été retrouvée chez l'un des enfants pakistanais et la mutation p.Trp266Gly chez le marocain. La troisième famille d'origine pakistanaise a révélé une variante précédemment signalée (p.Tyr427Ilefs*5) dans *HEXA*.

Comme précisé plus haut, la p.Tyr427Ilefs*5 est la mutation la plus fréquente chez les Ashkénazes mais n'a jamais été signalée dans la population pakistanaise.

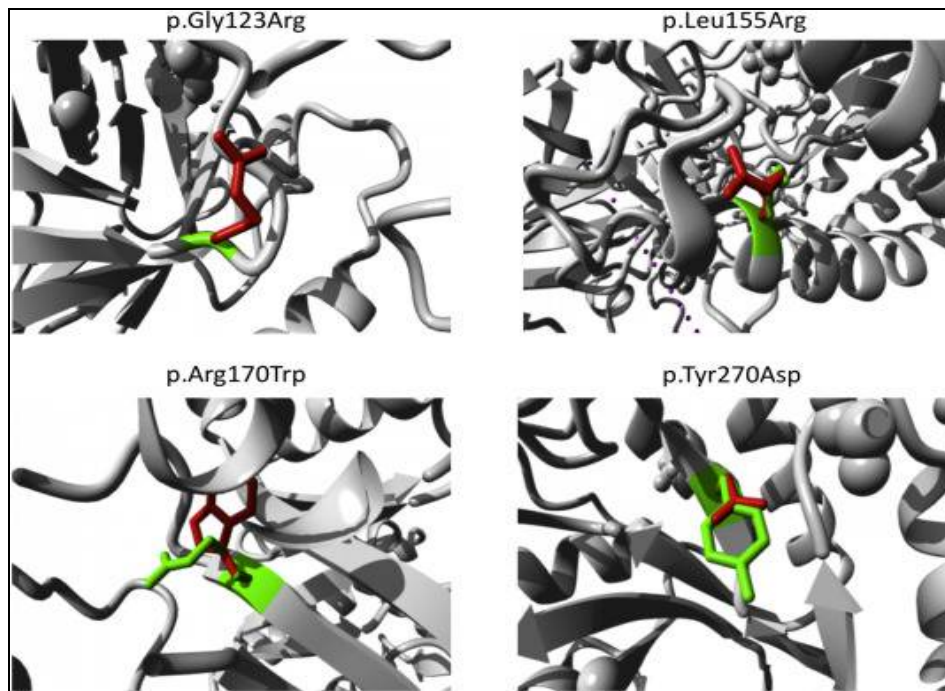


Figure 33: Vue rapprochée de la structure superposée des résidus natifs et mutants [103]

Le noyau protéique principal est représenté en gris tandis que les résidus de type sauvage et mutant sont représentés en rouge et en vert, respectivement. Les mutants suivants ont été présentés : p.Arg170Trp, p.Gly123Arg, p.Leu155Arg et p.Tyr270Asp.

c. Corrélation phénotype – génotype:

Les différentes formes de gangliosidose à GM2 ont en général un phénotype clinique superposable, mais jusqu'à ce jour, il n'existe pas de corrélation génotype-phénotype évidente [70].

Cependant, il a été démontré que l'activité résiduelle de l'Hex A est inversement proportionnelle à la gravité de la maladie. C'est-à-dire que plus le niveau d'activité enzymatique est faible, plus le phénotype est susceptible d'être grave [73].

Les personnes atteintes de la maladie de Tay-Sachs infantile aiguë présentent généralement deux allèles dysfonctionnels et aucune activité enzymatique de l'Hex A comme on peut le voir dans la mutation c.1274_1277dupTATC, c.1421+1G>C, c.1073+1G>A et g.2644_10588del).

Alors que les patients atteints de la maladie de Tay-Sachs juvénile ou adulte sont généralement des hétérozygotes composés d'un allèle dysfonctionnel et d'un allèle entraînant une faible activité Hex A, ou des hétérozygotes composés de deux allèles entraînant une faible activité Hex A [93].

De ce fait, le phénotype est infantile uniquement si les deux allèles sont sévères. Il est juvénile quand les allèles sont intermédiaires et adulte lorsque l'un des allèles est bénin. Des phénotypes juvéniles ou adultes peuvent apparaître si les deux allèles sont intermédiaires [104].

Il convient de noter qu'en raison du bagage génétique, on peut retrouver une hétérogénéité dans le phénotype, même parmi les frères et sœurs porteurs de la même mutation. Ce phénomène rend la prédiction du phénotype plus compliquée [103].

2. Maladie de Sandhoff :

a. Le gène :

Le gène *HEXB*, d'une longueur d'environ 40 kb, se compose de 14 exons. Il est constitué de 556 résidus d'acides aminés et pèse 63111Da.

Ce gène est responsable de la synthèse de la sous-unité beta (β) de la beta-hexosaminidase A et B, localisé au niveau du bras long du chromosome 5 (5q13), sa mutation entraîne la maladie de Sandhoff [105].

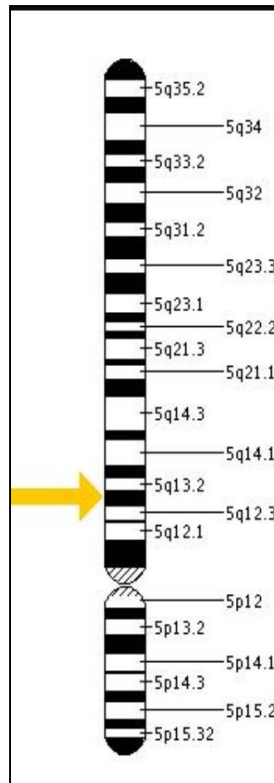


Figure 34: Le gène HEXB est situé sur le bras long (q) du chromosome 5 en position 13 [106]

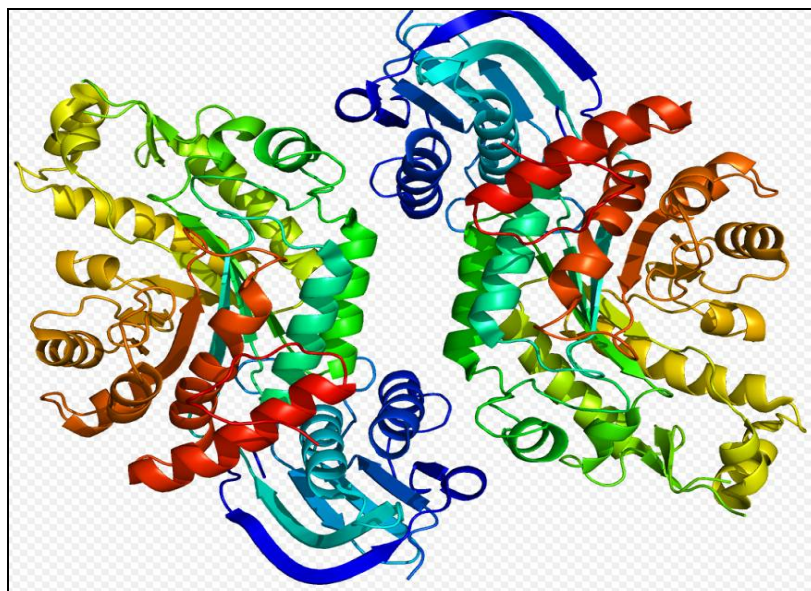


Figure 35: Structure de la protéine HEX B en 3D [23]

b. Les Mutations :

Environ 107 mutations ont été décrites dans la maladie de Sandhoff, dont la grande majorité sont des variants faux sens, plus précisément 43 faux sens 19 petites délétions, 6 grandes délétions, 3 petites insertions et 18 mutations d'épissage [107].

La forme infantile est la forme la plus sévère de la maladie, elle est le plus souvent due à des mutations induisant une instabilité ou une absence d'ARNm avec absence totale de la chaîne β [108].

D'après des études récentes, la c.1597C>T (p.Arg533Cys) est la mutation la plus répandue dans le gène *HEXB*, ce qui suggère que le dépistage de cette mutation est un test rentable chez les personnes suspectées d'être atteintes de la maladie de Sandhoff [94].

3. Le variant AB :

Le gène codant la protéine activatrice GM2 (GM2 AP), est quant à lui localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q31). Il est composé de 4 exons et 3 introns répartis sur une séquence de 16 kb [83]. Ce variant AB est extrêmement rare.

Moins de 30 cas ont été rapportés selon une étude récente de 2022 avec 7 mutations génétiques différentes, dont les plus communes sont des mutations ponctuelles de type faux sens ou non-sens ou des petites délétions intragéniques. La plupart de ces enfants sont issus de parents consanguins [63,109].

Tableau XI: Etude à propos du variant AB de la Gangliosidose à GM2 confirmée par étude génétique : [110]

Case	Mutation	Exon	Predicted protien change	Ethnicity	Year
1	c.412T>C (p.C107R) ^a (Homozygous)	3	Reduced interaction with Hex A	US Black	1991
2	c.412T>C (p.C138R) ^a (Homozygous)	3	Reduced interaction with Hex A	US Black	1992
3	c.506G>C (p.R169P) (Homozygous)	4	Pre-matured protein degradation	Indian	1993
4	c.262_264delAAG(p.88Kdel) (Homozygous)	3	Absence of mature CRM	Saudi Arabia	1996
5	c.410delA (p.H137PfsX34) (Homozygous)	3	Absence of mature CRM	Spanish	1996
6	c.160G>T (p.E54X) (Homozygous)	2	Absence of mRNA or CRM	Laotian, Hmong	1999
7	c.522T>G (p.L174R) (Homozygous)	4	Pre-matured protein degradation	Indian	2008
8	c.160G>T (p.E54X) (Homozygous)	2	Absence of mRNA or CRM	Hmong	2015
9	c.164C>T (p.P55L) (Homozygous)	2	Reduced interaction with Hex A	Saudi Arabia	2015
10	c.472G>T (p.E158X) (Homozygous)	4	Absence of mRNA or CRM	Indian	2015

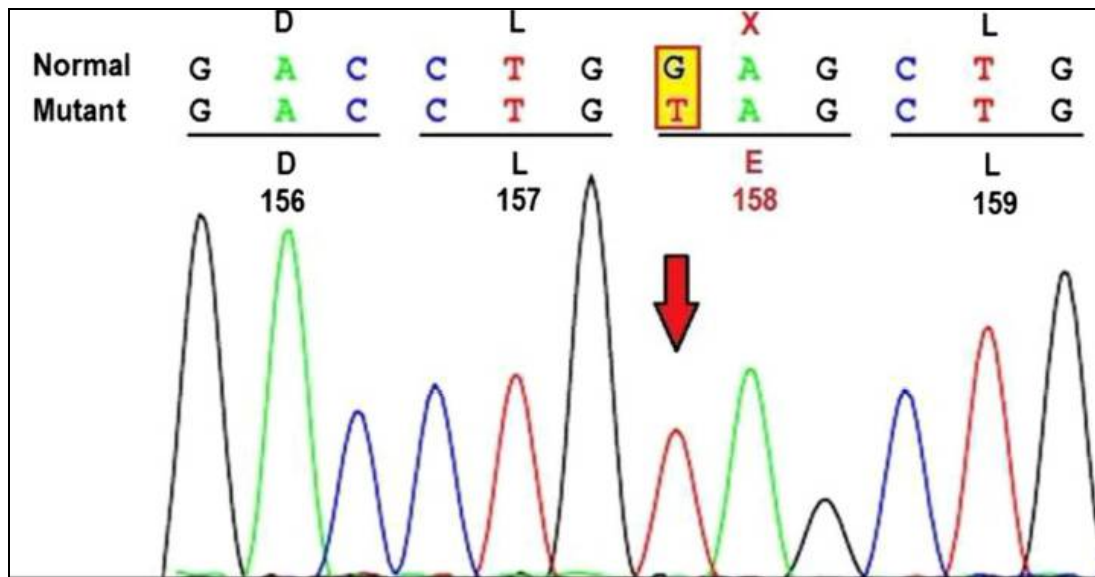


Figure 36: Une chromatographie de séquence bidirectionnelle : [110]

détection d'une mutation homozygote non-sens, à savoir c.472 G > T (p.E158X) dans l'exon-4 du gène GM2A chez un enfant de 12 mois atteint de gangliosidose à GM2.

X. DIAGNOSTIC ANTENATAL :

1. Dépistage des parents :

Etant donnée la gravité et la fatalité de la gangliosidose à GM2 et devant l'absence de traitement curatif, il est essentiel de dépister les grossesses à risque afin de prévenir une atteinte fœtale.

Il est donc possible et même recommandé de faire un dépistage prénatal auprès d'un généticien dans le cadre d'une consultation génétique dans les populations à risque et par conséquent dépister les parents hétérozygotes porteurs de la maladie. Ceci permet, d'éviter le mariage de deux personnes porteuses et d'éviter ainsi la naissance d'enfants homozygotes atteints de la gangliosidose à GM2.

Le programme de dépistage de la maladie de Tay-Sachs a été le premier à être réalisé pour une maladie génétique et a servi de prototype pour d'autres programmes de prévention [111].

Jusqu'en 1992, plus d'un million d'individus avaient été soumis à un test de dépistage pour la maladie de Tay-Sachs.

Plus de 36 000 porteurs avaient été dépistés et 1 054 couples porteurs avaient été repérés et sensibilisés par rapport au risque encouru.

Ces programmes ont conduit à une baisse de 90 % de l'incidence de la maladie de Tay-Sachs dans les populations juives ashkénazes des États-Unis, du Canada et de la Palestine occupée [112].

Tableau XII: Prévention de la maladie de Tay-Sachs (1971-1992), montrant une réduction > 90% de la maladie dans la population juive (1970-1993) : [76]

Groupes	Chiffres	
- Dépistage total	9,53x 10 ⁶ (dans 7 pays)	
- Porteurs identifiés	36,418	
- Couples à risque	1056	
- Suivi des grossesses ^a	2415	
- Avortements	451	
- Fœtus atteints	469	
- Fœtus nés sains	1881	
- Nombre de naissances /an avec Tay-Sachs :		
< 1969	100 (Etats-Unis et Canada)	80% Juifs
1980	13	80% non Juifs
1985- 1992	3-10	

^a *Dépistage de la descendance antérieure et des hétérozygotes*

Le dépistage n'est pas systématique dans la plupart des pays, seuls les parents à risque ayant déjà eu un enfant atteint ont accès à cet examen.

Les programmes de dépistage ont testé l'activité de l'hexosaminidase A et ont trouvé que les niveaux d'activité enzymatique des porteurs se situent dans la fourchette de 36 à 52 %, tandis que les non porteurs ont une activité enzymatique de 60 à 73 %.

Les patients atteints de la maladie de Sandhoff sont généralement dans la fourchette de 76 à 85 % (mais cela est également évalué par rapport à l'activité de l'hexosaminidase totale). Les valeurs peuvent bien évidemment varier selon les laboratoires [84].

Selon l'étude menée en 2021 par Farah Bibi et al, pour le dépistage prénatal de la maladie de Tay-Sachs, il est recommandé de cibler la mutation (p.Tyr427Ilefs5) en raison de sa fréquence élevée [102].

2. Les limites du programme :

Le dosage des β -hexosaminidases présente certaines limites. En effet, l'activité enzymatique pourrait être modifiée par plusieurs facteurs dont la grossesse et certains médicaments tels que les antihypertenseurs et les contraceptifs oraux.

Il existe également un intervalle non concluant dans laquelle il est difficile de distinguer clairement les porteurs de la maladie de Tay-Sachs des non porteurs et ce qui complique la prise de décision.

Enfin, l'analyse enzymatique peut produire des faux négatifs et des faux positifs en raison de la présence d'allèles B1 et d'allèles pseudodéficiente [113].

3. Dépistage du fœtus :

Le diagnostic prénatal peut être réaliser soit sur un prélèvement des villosités choriales (prélèvement placentaire) à 10-12 semaines de gestation, soit par une amniocentèse (analyse du liquide amniotique) plus tardivement vers la 15^{ème} ou la 16^{ème} semaine de gestation, afin d'obtenir des cellules fœtales (fraîches ou cultivées) permettant l'analyse enzymatique des β -Hexosaminidases A et B ainsi que l'analyse moléculaire visant à étudier l'ADN à la recherche des variants pathogènes parentaux [93].

Le diagnostic génétique préimplantatoire est également possible et s'effectue sur les embryons avant de les implanter dans utérus. Il se fait dans un nombre limité de centres spécialisés et a pour but de détecter les embryons porteurs de la gangliosidose à GM2 et de les éliminer d'emblée [70].

XI. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS:

La gangliosidose à GM2 fait partie des maladies de surcharge lysosomale, il existe donc plusieurs diagnostics différentiels à prendre en considération et c'est évidemment la paraclinique qui finira par trancher notamment les examens radiologiques, biochimiques et génétiques.

Les maladies lysosomales sont regroupées selon le substrat accumulé. On retrouve donc les sphingolipidoses, les oligosaccharidoses ainsi que les mucopolysaccharidoses. Toutes ces maladies sont en général des maladies autosomiques récessives rares, sauf la maladie de Fabry et la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose type II) qui sont liées au chromosome X [114].

A. Les diagnostics différentiels à évoquer devant un tableau clinique de forme infantile de la gangliosidose à GM2 :

1. Devant une régression neurologique, une perte progressive de la vision par rétinopathie et une épilepsie, il faudra évoquer :

- **La Gangliosidose à GM1 infantile** ou **la Maladie de Landing** : c'est le principal diagnostic différentiel de la gangliosidose à GM2. Il s'agit d'une maladie de surcharge lysosomale autosomique récessive causée par des mutations du gène GLB1 codant pour la bêta-galactosidase [115].

L'absence ou le déficit de l'activité β -galactosidase entraîne l'accumulation du ganglioside GM1 présent au niveau des neurones [116].

La gangliosidose à GM1 est une maladie neurodégénérative caractérisée par un retard psychomoteur et cognitif sévère [116].

Certains nourrissons atteints n'ont ni viscéromégalie, ni signe dysmorphique.

- **La Céroïde-Lipofuscinose Neuronale (CLN) infantile**, également connue sous le nom de **maladie de Batten** : est une maladie du stockage lysosomal caractérisée par des convulsions, une déficience motrice et une perte de la vision [117].

La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif et elle est due à des mutations du gène PPT1 (nommé CLN1 ; 1p32) qui code pour une enzyme lysosomale, la palmitoyl-thioestérase 1 [118].

Le génotypage est nécessaire pour le diagnostic de certitude.

- **Maladie mitochondriale** : *Maladie d'Alpers* avec une cytolysé hépatique, est une maladie autosomique récessive causée par une mutation du gène POLG1, entraînant une réduction de la fonctionnalité de la polymérase gamma, un composant clé de la réplication et de la réparation de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Le cerveau et le foie sont les organes classiquement touchés par cette maladie en raison de leur forte demande énergétique et du besoin proportionnel en mitochondries [119].

Le diagnostic est suspecté devant un pic de lactates en spectro-IRM et une hyperlactatorachie.

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale tissulaire (au niveau de la peau, du muscle ou du foie), et une étude génétique en NGS (panel de gènes mitochondriaux) [70].

2. Devant une régression neurologique, une organomégalie et une tache rouge cerise, il faudra évoquer :

- **La Galactosialidose infantile**: est une maladie de surcharge lysosomale appartenant à la famille des oligosaccharidoses. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive, due à un déficit en cathepsine A, dont le gène est situé au locus 20q13. La cathepsine A est une protéine protectrice qui se lie à la β -galactosidase et à

l' α -neuraminidase dans un complexe multienzymatique, assurant leur activité et leur stabilité dans les lysosomes. En son absence, les Mucopolysaccharides s'accumulent dans les lysosomes entraînant des signes neurologiques, cardiaques et dysmorphiques (Faciès de type Hurler)... [120]

- **La maladie de Niemann-Pick type A:** est une sphingolipidose, causée par un déficit en sphingomyélinase entraînant l'accumulation de sphingomyéline (céramide phosphorylcholine) dans les cellules réticulo-endothéliales.

Parmi les signes de cette maladie il faudra chercher, une tache rouge cerise au niveau de la macula, des cellules mousseuses dans la moelle osseuse, une hépatosplénomégalie, un trouble neurodégénératif ainsi qu'un retard de croissance [121].

- **La Sialidose type 2 infantile:** causée par un déficit en Neuraminidase 1 tandis que la bêta-galactosidase est normale. La sialidose type 2 est une maladie de surcharge avec une pléthore de manifestations systémiques allant des anomalies oculaires, des pathologies osseuses et de l'ataxie (sialidose de type I) au déclin mental et à la mort infantile (sialidose de type II) [122].

3. Devant une régression neurologique, une leucodystrophie avec ou sans la présence d'une épilepsie:

- **Maladie de Krabbe infantile ou la leucodystrophie à cellules globoïdes classique :** est causée par un déficit en galactocérébrosidase (galactosylcéramidase) ou plus rarement à un déficit de la protéine activatrice « la saposine A ». Cette maladie entraîne une démyélinisation du système nerveux central et périphérique, par accumulation de la Psychosine qui n'est que la galactosyl-sphingosine, dérivée du galactocérébroside, substance toxique entraînant l'apoptose des oligodendrocytes [123].

La présentation clinique de la maladie est exclusivement neurologique, avec prédominance des signes en rapport avec l'atteinte de la substance blanche : Régression psycho-motrice, trouble de la marche, irritabilité [124]...

La maladie touche essentiellement les nourrissons (85 à 90% des cas) et progresse rapidement vers la mort. Il existe des formes d'apparition tardive mais qui sont beaucoup plus rares [125].

- **Maladie d'Alexander infantile:** le diagnostic différentiel repose sur l'analyse génétique du gène GFAP. Cette maladie présente presque toujours une leucodystrophie postérieure (cervelet, tronc cérébral et moelle cervicale) ainsi qu'une hyperprotéinorachie [70].

- **Maladie de Canavan infantile:** est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, caractérisée par une leucodystrophie sévère évolutive et une dégénérescence spongiforme diffuse de la substance blanche.

Elle est causée par à un déficit en aspartoacylase (ASPA), une enzyme qui hydrolyse l'acide N-acétyl-aspartique (NAA) en aspartate et acétate.

Une élévation du N-acétyl-aspartate (NAA) urinaire et un pic de NAA à la spectro-IRM cérébrale sont caractéristiques de la maladie [126].

B. Les diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent:

1. Devant une neuronopathie motrice d'évolution chronique avec atteinte préférentielle proximale des membres inférieurs : [70]

Il faut évoquer en premier lieu *l'amyotrophie spinale (AMS) progressive*. Contrairement à la gangliosidose à GM2, il n'y a pas de syndrome cérébelleux associé ni d'atrophie cérébelleuse à la neuro-imagerie. Par ailleurs les réflexes ne sont jamais vifs.

Le diagnostic repose sur le génotypage des gènes *SMN1* et *SMN2*.

En ce qui concerne la forme adulte ou chronique, *la sclérose latérale amyotrophique (SLA)* est le premier diagnostic à évoquer devant une neuronopathie motrice étant donné sa prévalence élevée.

Dans la SLA, il n'y a pas non plus de syndrome cérébelleux associé, la topographie de la faiblesse est très variée pouvant atteindre la sphère bulbaire, la face et les muscles respiratoires.

La réalisation d'un panel de gène est possible étant donné l'origine génétique présente essentiellement chez les sujets jeunes.

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

- *Toutes les ataxies cérébelleuses de transmission récessive* peuvent être évoquées, dont la connue et la plus fréquente est **l'ataxie de Friedreich (AF)**. Les patients avec une ataxie de Friedreich présentent en plus du syndrome cérébelleux une atteinte nerveuse purement sensitive (neuronopathie sensitive) qui n'est pas observée

chez les patients atteints de la gangliosidose à GM2. Ils peuvent également présenter une cardiomyopathie qui n'a jamais été décrite chez les patients atteints de la forme adulte de la GM2G.

Le diagnostic de certitude repose sur le séquençage du gène *FXN* [70].

3. Devant une psychose :

- Plusieurs pathologies neurologiques et psychiatriques peuvent débuter par une psychose. La Gangliosidose à GM2 peut être évoquée devant des atypies de la sémiologie psychiatrique : une psychose pharmaco-résistante, une atteinte cognitive marquée d'évolution très rapide, une épilepsie iatrogène inhabituellement sévère, ou encore une dystonie iatrogène inhabituellement sévère. Elle doit être évoquée devant la présence d'autres cas dans la fratrie, de symptômes moteurs associés, ou d'une atrophie cérébelleuse en imagerie (même en l'absence d'un syndrome cérébelleux clinique).

Une psychose peut être à l'origine de plusieurs troubles neurologiques et psychiatriques.

Pour distinguer la Gangliosidose à GM2 des autres maladies présentant des symptômes psychiatriques similaires, une attention particulière doit être accordée aux particularités de l'atteinte psychiatriques telles que :

La résistance aux traitements antipsychotiques ou une épilepsie inhabituellement sévère associée ou encore une atteinte cognitive d'évolution très rapide.

Ci-dessous un schéma regroupant les différentes shingolipidoses avec l'enzyme déficiente responsable :

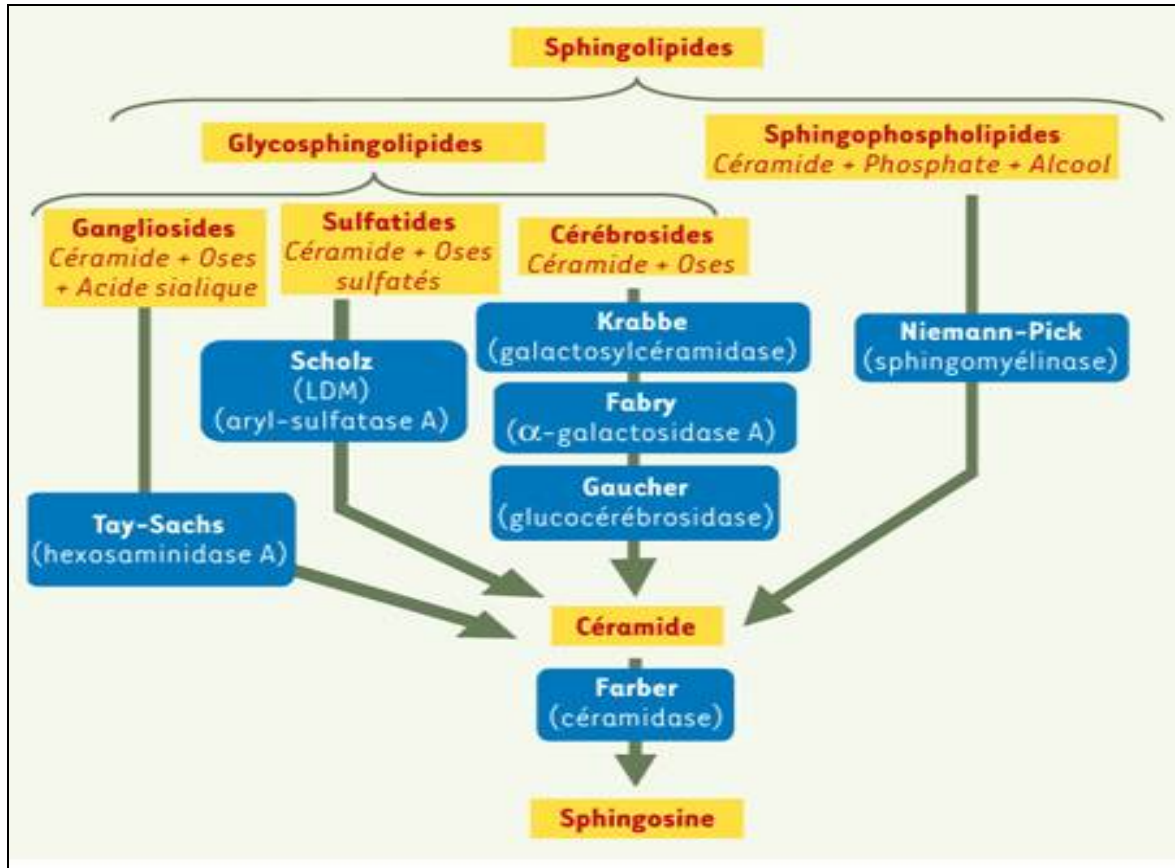


Figure 37: Les principales sphingolipidoses [8] :

La maladie de Niemann-Pick est due à l'accumulation des sphingophospholipides, la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Sandhoff sont dues à l'accumulation des gangliosides (GM2), la leucodystrophie métachromatique (LDM) ou encore appelée maladie de Scholz est due à l'accumulation des sulfatides, les maladies de Krabbe, de Fabry de Gaucher sont dues à l'accumulation des cérébrosides et finalement l'accumulation des céramides donne la maladie de Farber.

Tableau XIII: Les différentes lipidoses avec leurs aspects moléculaires et biochimiques:

[123]

Lipidose	Protéine déficiente	Gène	Biomarqueur
Austin	<i>Formylglycine generating enzyme</i> (FGE)	<i>SUMF1</i>	Glycosaminoglycanes et sulfatides
Fabry	α -galactosidase A	<i>GLA</i>	Globotriaosylcéramide et lyso-globotriaosylcéramide
Farber	Céramidase Saposine D	<i>ASAHI</i> <i>PSAP</i>	
Gaucher	β -glucosidase Saposine C	<i>GBA</i> <i>PSAP</i>	Chitotriosidase et lyso-hexosylcéramide
Landing Morquio B	β -galactosidase	<i>GLB1</i>	Oligosaccharides (riches en galactose), lyso-GM1ganglioside et kératane sulfate
Tay-Sachs	Hexosaminidase A	<i>HEXA</i>	Lyso-GM2ganglioside
Sandhoff	Hexosaminidase A et B Protéine activatrice du GM2	<i>HEXB</i> <i>GM2A</i>	Lyso-GM2ganglioside Lyso-GM2ganglioside
Krabbe	Galactosylcéramidase Saposine A	<i>GALC</i> <i>PSAP</i>	Lyso-hexosylcéramide
Leucodystrophie métachromatique	Arylsulfatase A Saposine B	<i>ARSA</i> <i>PSAP</i>	Sulfatides Sulfatides et globotriaosylcéramide ¹
Niemann-Pick A et B	Sphingomyélinase	<i>SMPD1</i>	Chitotriosidase, oxystérols, et lyso-sphingomyéline
Niemann-Pick C	Protéine NPC1 Protéine NPC2	<i>NPC1</i> <i>NPC2</i>	Test à la filipine et oxystérols, lyso-sphingomyéline (et chitotriosidase)
Wolman CESD	Lipase acide A	<i>LIPA</i>	VLDL Cholestérol et triglycérides

CESD : maladie de surcharge en esters du cholestérol ; VLDL : *very low density lipoprotein*.

Tableau XIV: Les maladies de surcharge lysosomale et les anomalies cytologiques: [127]

MALADIE	DEFICIT ENZYMATIQUE	ANOMALIES CYTOLOGIQUES
<i>A. Déficiences enzymatiques isolées</i>		
1. SHINGOLIPIDOSES		
Gangliosidose à GM1	β-galactosidase	L. vacuolés +, L. de Gasser ±, H. vacuolés ±, P. vacuolés
Gangliosidose à GM2 Maladie de Tay-Sachs Maladie de Sandhoff	Hexosaminidase A Hexosaminidases A et B	L. vacuolés ±, H. bleus ±, H. vacuolés ±
Maladie de Gaucher	Glucocérébrosidase	H. de Gaucher ++
Maladie de Niemann-Pick type A type B	Shingomyélinase Shingomyélinase	L. vacuolés ±, H. vacuolés spumeux ++, H. bleus ±, H. bleus +
Maladie de Fabry	α-galactosidase	H. vacuolés ±, H. bleus ±
Maladie de Farber	Céramidase	H. vacuolés ±
Maladie de Wolman	Lipase acide	L. vacuolés +, H. vacuolés +
2. MUCOPOLYSACCHARIDOSES		
Type I - Hurler/Scheie	α-L-iduronidase	L. vacuolés ±, L. de Gasser +, L. à granulations anormales ±, anomalie d'Alder ±, H. de Gasser ++, P. de Buhot ±
Type II - Hunter	Iduronate-sulfatase	L. vacuolés ±, L. de Gasser +, L. à granulations anormales ±, L. rhodocircés ±, anomalie d'Alder ±, H. de Gasser ++, P. de Buhot ±
Type III - Sanfilippo A B C D	Héparane sulfamidase N-acétyl-α-glucosaminidase α-glucosaminide-N-acétyl transférase N-acétyl-glucosamine-6-sulfate sulfatase	L. vacuolés ± L. de Gasser + L. à granulations anormales + H. de Gasser ++, P. de Buhot ++
Type IV - Morquio A B	Galactose-6-sulfatase β-galactosidase	Granulations anormales regroupées par paires dans quelques polynucléaires
Type VI - Maroteau-Lamy	N-acétylgalactosamine-4-sulfatase	L. vacuolés ±, L. de Gasser +, L. à granulations anormales ±, anomalie d'Alder ++, H. de Gasser +
Type VII - Sly	β-glucuronidase	Anomalie d'Adler +, L. de Gasser +, P. de Buhot ±, H. de Gasser
3. OLIGOSACCHARIDOSES		
Mannosidose	α-D-mannosidase	L. vacuolés ++, H. vacuolés ++, P. vacuolés
Glycogénose type II Maladie de Pompe	α-glucosidase	L. vacuolés +, H. vacuolés, P. vacuolés
Fucosidose	α-L-fucosidase	L. vacuolés +
Aspartylglucosaminurie	Aspartyl glucosamine-amide hydrolase	L. vacuolés +

XII. MODELES ANIMAUX :

Les modèles animaux ont joué un rôle primordial dans la compréhension de la pathogenèse des gangliosidoses à GM2 et ont permis de conceptualiser et de développer de nouvelles approches thérapeutiques [13].

Il existe des modèles animaux naturels (chat, chien) et des modèles générés par l'homme (souris) [128].

Une étude faite par Lawson et Martin [13] a parlé des mutations retrouvées chez différents modèles animaux : chez les moutons, les chiens et les flamants pour les mutations de l'*HEXA* et chez les chats pour les mutations de l'*HEXB*.

Dans les années 1990, le laboratoire Proia [129] et le laboratoire de Gravel [130] qui travaillaient chacun de leur côté, ont remarqué que les souris atteintes de la maladie de Tay-Sachs n'ont pas reproduit la forme infantile de la maladie de Tay-Sachs humaine.

Bien que les animaux aient montré un certain stockage de ganglioside GM2, ceux-ci sont longtemps restés asymptomatiques. En revanche, les souris atteintes de la maladie de Sandhoff ont rapidement développé une maladie neurodégénérative fatale et sont mortes au bout de 4 à 5 mois de vie.

Ces chercheurs ont estimé que la légèreté de la maladie chez les souris atteintes de la maladie de Tay-Sachs, pouvait être expliqué par l'existence d'une dérivation biochimique médiée par une sialidase, aujourd'hui connue sous le nom de Neu3 (Neuraminidase 3), qui, étant conservée chez l'homme, ne fonctionne pas correctement [131].

Des modèles murins et félins de déficience de l'activateur de la protéine GM2 sont également disponibles.

• **Les recherches thérapeutiques :**

Récemment, la correction du gène et de l'enzyme a été réalisée chez des modèles animaux atteints de la gangliosidose à GM2 par l'administration de gènes des enzymes lysosomales à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés.

Bien qu'il n'existe toujours pas de modèle animal idéal disponible de la gangliosidose à GM2 pour une utilisation dans des essais thérapeutiques, les bénéfices observés sont encourageants et soutiennent le développement d'essais cliniques chez l'homme. Ces recherches visent à quantifier l'état fonctionnel et sa variabilité dans le temps et d'établir un système de notation qui pourrait être appliqué aux futurs essais cliniques [132].

L'étude a été facilitée par l'accès aux patients par le biais de la National Tay Sachs & Allied Diseases Association (NTSAD) [64].

XIII. TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT :

A. Traitement symptomatique :

La gangliosidose à GM2 est une maladie fatale nécessitant une approche globale et multidisciplinaire adaptée à chaque patient. Les objectifs principaux sont : [70]

- 1- Atténuer les symptômes tels que la douleur, les crises convulsives, les troubles du sommeil et les troubles psychiatriques grâce à un traitement symptomatique.
- 2- Surveiller l'observance du traitement et détecter tout effet secondaire.
- 3- Prévenir et gérer les complications liées à la maladie.
- 4- Adapter le mode de vie afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Les Professionnels impliqués:

La prise en charge du patient est coordonnée par le médecin traitant qui peut être le pédiatre, le médecin de Médecine physique et de réadaptation, ou le médecin de soins palliatifs.

Etant donné l'atteinte multisystémique causée par la Gangliosidose à GM2, cette prise en charge doit être pluridisciplinaire impliquant divers professionnels de santé médicaux ou paramédicaux:

-Le staff médical est composé d'un pédiatre et d'un neuropédiatre, d'un pédopsychiatre, d'un pneumologue, d'un gastroentérologue, d'un chirurgien viscéral et d'un chirurgien orthopédiste, d'un médecin de la douleur et des soins palliatifs ainsi qu'un spécialiste en médecine physique et de réadaptation...

-Le staff paramédical est composé d'un psychologue pour assister toute la famille, d'un kinésithérapeute, d'un psychomotricien, d'un orthophoniste, d'un orthoprothésiste, d'un infirmier ainsi que d'un aide-soignant [70].

Tableau XV: Tableau récapitulatif de la prise en charge symptomatique
devant chaque signe clinique : [70]

	Les symptômes	Prise en charge
Troubles neurologiques	Troubles moteurs	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge par un médecin rééducateur, un psychomotricien, un kinésithérapeute, un podologue et un ergothérapeute - Des orthèses, un lit médicalisé, un fauteuil roulant ... - Devant un syndrome parkinsonien ou extrapyramidal : une kinésithérapie et des médicaments antiparkinsoniens (lévodopa et les agonistes dopaminergiques). - Devant la spasticité des membres inférieurs : la kinésithérapie pour aider à la mobilisation des membres et à l'étirement, les médicaments antispasmodiques, les injections ciblées de toxine botulique, la neurochirurgie, la chirurgie orthopédique. - Devant un syndrome cérébelleux et un tremblement : quelques médicaments antiépileptiques associés à la kinésithérapie et l'ergothérapie pour améliorer la réalisation des gestes moteurs fins. - Devant une dystonie provoquée par des contractions musculaires involontaires entraînant une torsion de certaines parties du corps : la kinésithérapie est fortement indiquée, les médicaments anti-dystoniques tels que les benzodiazépines, les anticholinergiques et la lévodopa, les injections ciblées de toxine botulique et dans de rares cas une simulation cérébrale profonde. - Pour les myoclonies : les médicaments anti-myocloniques.
	Epilepsie	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge par le neurologue ou le médecin généraliste traitant ou bien par le pédiatre ou le neuropédiatre. - La carbamazépine est efficace aux premiers stades de la gangliosidose à GM2 mais il n'existe pas de recommandations pour un antiépileptique particulier au long cours. - Devant un état de mal épileptique : l'hospitalisation est de mise avec administration des benzodiazépines en urgence.
	Troubles cognitifs	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge par un psychologue et un orthophoniste pour une rééducation cognitive ciblée.

Tableau XIV : Tableau récapitulatif de la prise en charge symptomatique devant chaque signe clinique : [70] (suite)		
	Les symptômes	Prise en charge
	Troubles du rythme veille/sommeil	<ul style="list-style-type: none"> - Devant un trouble de la vigilance : Administration de médicaments symptomatiques comme le Modafinil et la méthylphénidate qui sont des psychoanaleptiques ou des psychostimulants sympathomimétiques d'action centrale agissant contre la somnolence diurne handicapante associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie. - Devant une insomnie : recours aux médicaments hypnotiques classiques comme les benzodiazépines, mais vu les effets indésirables qu'ils entraînent, ils pourraient être remplacés par la mélatonine pour lutter contre l'incapacité d'endormissement et l'agitation nocturne.
Troubles digestifs et nutritionnels	Troubles de la déglutition	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures hygiéno-diététiques : Modification des textures alimentaires solides et liquides. - Apprentissage de nouvelles postures de déglutition et de motricité bucco-faciale par un orthophoniste. - Médicaments anti-sécrétoires ou injection ciblées de toxine botulique au niveau des glandes salivaires afin de diminuer la stase salivaire. - Une sonde naso-gastrique ou une gastrostomie lorsque la dysphagie devient handicapante afin de réduire les fausses routes et les pneumopathies d'inhalation et permettre ainsi une alimentation confortable au patient.
	Reflux Gastro-Œsophagien (RGO)	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antiacides - Traitement anti-RGO
	Troubles du transit	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures hygiéno-diététiques - Traitement de la constipation et de la diarrhée
Troubles respiratoires	Broncho-pneumopathie d'inhalation	<ul style="list-style-type: none"> - Kinésithérapie respiratoire. - Oxygénothérapie nasale à domicile devant une décompensation respiratoire. - Des aspirations naso-pharyngées répétées afin d'aspirer les liquides présents dans les voies aériennes supérieures pour les libérer. - Ventilation non invasive devant une décompensation respiratoire, afin de prévenir les atélectasies. - Une antibiothérapie bien conduite, des corticoïdes par voie orale ou en aérosols, des bronchodilatateurs
Signes ophtalmologiques	Trouble visuel	<ul style="list-style-type: none"> - Aides adaptées aux personnes malvoyante
	Troubles de l'oculomotricité	<ul style="list-style-type: none"> - Une orthoptie

Tableau XIV : Tableau récapitulatif de la prise en charge symptomatique devant chaque signe clinique : [70] (suite).

	Les symptômes	Prise en charge
Signes psychiatriques	Syndrome dépressif	- Un pédopsychiatre, un psychologue - Des Antidépresseurs
	Troubles psychotiques (Hallucinations, délires)	- Un pédopsychiatre ou psychiatre - Des antipsychotiques
	Troubles du comportement (Agitation, irritabilité, apathie)	- Un pédopsychiatre ou un psychiatre - Des antidépresseurs, des anxiolytiques, des antipsychotiques - Thérapies comportementales
Douleurs	<p>-Douleurs nociceptives liées : Aux déformations neuro-orthopédiques, à l'ostéoporose ou à l'atteinte viscérale...</p> <p>- Douleurs neuropathiques</p>	<p>- Echelles d'hétéro-évaluation de la douleur pour les patients ayant du mal à s'exprimer.</p> <p>- Les mesures physiques : limiter les bruits forts, changement de position et positionnement de confort, matelas et oreillers orthopédiques...</p> <p>- Des antalgiques par voie orale ou locale selon le type de la douleur : les antidépresseurs, les gabamimétiques, la carbamazépine et dérivés.</p> <p>-Chirurgie orthopédique si la déformation articulaire provoque des douleurs</p>
Immunodépression	Ostéoporose et ostéopénie	- Supplémentation en vitamine D et en calcium - Mobilisation - Verticalisation
	Fatigue	Compléments nutritionnels oraux associés à des vitamines. -Supplémentation en Fer pour lutter contre l'anémie.
	Infections	Le respect du calendrier vaccinal
	Signes dentaires	Un suivi annuel chez le dentiste est préconisé

B. Modalités thérapeutiques :

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement curatif pour la gangliosidose à GM2. La prise en charge des patients souffrant de la forme infantile de la maladie de Tay-Sachs et de la maladie de Sandhoff vise essentiellement à traiter les symptômes, y compris l'hydratation, la nutrition, le contrôle des crises convulsives ainsi que la prise en charge des problèmes respiratoires. En ce moment, différentes stratégies thérapeutiques ont vu le jour notamment, la greffe de moelle osseuse, l'enzymothérapie substitutive, la thérapie de réduction du substrat ainsi que la thérapie génique [15].

Cette section passera en revue les propositions et avancées actuelles en matière de thérapie pour la gangliosidose à GM2.

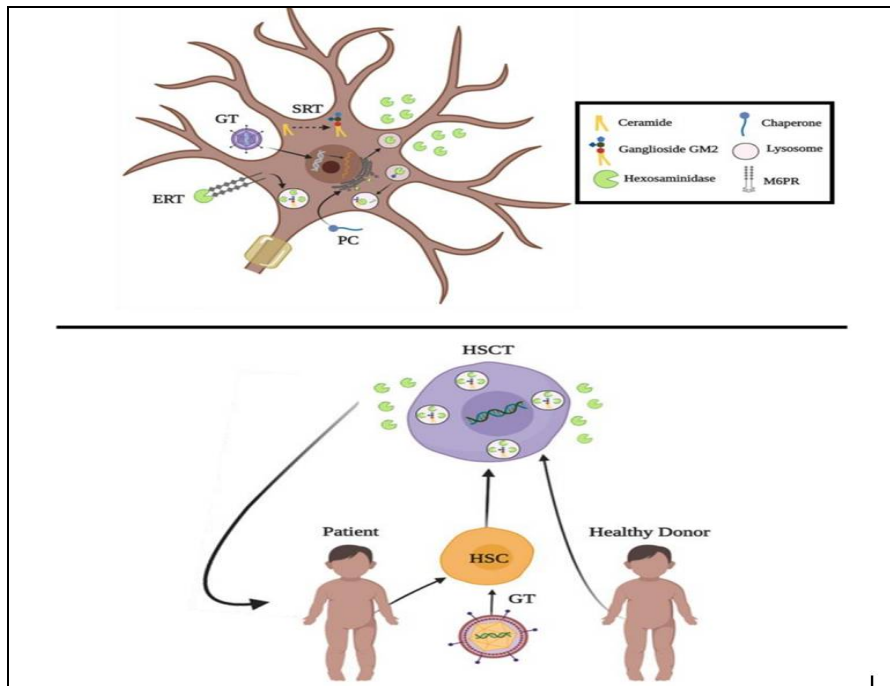


Figure 38: Les alternatives thérapeutiques pour la gangliosidose à GM2 [15]

L'illustration montre les propositions actuelles d'approches in vivo (en haut) et in vitro (en bas). L'hexosaminidase extracellulaire représente l'exocytose de l'enzyme lors de sa traduction, ce qui soutient l'hypothèse de la correction croisée.

GT : Thérapie génique, SRT : Thérapie par réduction de substrat,
PC : Chaperons pharmacologiques, ERT : Enzyme de Remplacement Thérapeutique,
HSCT : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques, HSC : Cellule souche hématopoïétique.

Les glycosphingolipides (GSL) sont des molécules d'acides gras nécessaires au maintien des membranes cellulaires. Leurs voies métaboliques permettent un nouvel approvisionnement à la demande et l'élimination et le recyclage des anciens ou des GSL endommagés [14].

Des études ont montré que la voie des glycosphingolipides est une voie convergente pour plusieurs maladies génétiques rares dues à un déficit enzymatique et ont réussi à trouver un moyen de rééquilibrer la voie métabolique des GSL afin de réduire l'accumulation de ces molécules et de rétablir l'équilibre [133].

Ces travaux de recherche reposent sur des thérapies de remplacement des enzymes défectueuses visant essentiellement à éliminer les obstacles sur le chemin des GSL en général et des gangliosides à GM2 en particulier.

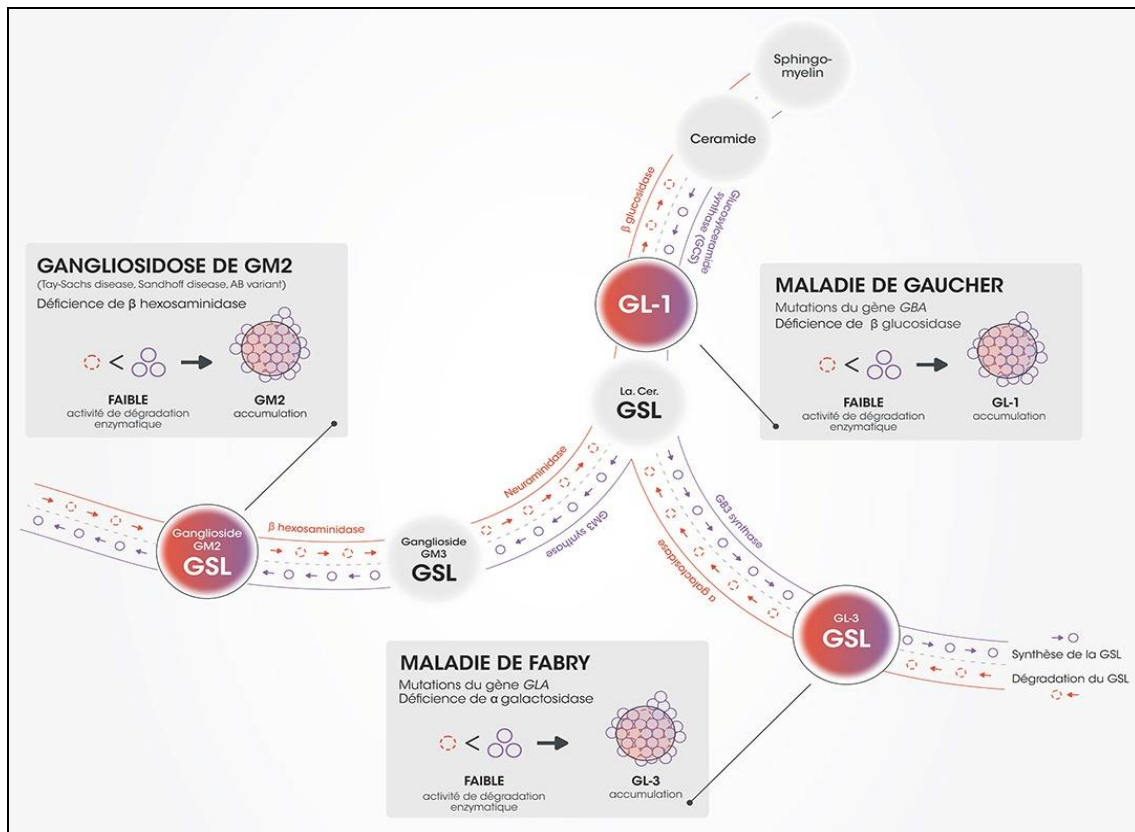


Figure 39: Un schéma de la voie des glycosphingolipides (GSL) expliquant la manière dont le GL-1 conduit à la production de GSL. [133]

Les enzymes qui dégradent le GSL (le ganglioside GM2 dans notre cas) circulent vers le haut, tandis que les enzymes qui synthétisent le GSL circulent vers le bas. Dans de rares cas, des mutations génétiques altèrent la capacité des cellules à dégrader le GSL. Le GSL s'accumule alors dans les cellules, provoquant une surcharge lysosomale responsable de maladies génétiques rares.

1. L'enzymothérapie substitutive : (ERT)

L'enzymothérapie de substitution est un moyen thérapeutique qui implique l'utilisation d'enzymes génétiquement modifiées pour remplacer des enzymes naturelles déficientes ou absentes.

Christian de Duve, médecin et biochimiste belge, a suggéré en 1964 une alternative thérapeutique pour les maladies de surcharge basée sur le remplacement enzymatique, c'est-à-dire une supplémentation enzymatique, par des enzymes lysosomales mannosylées qui seront absorbées, par la cellule, par endocytose via des récepteurs de mannose [134].

Cette hypothèse s'est basée sur la découverte de nombreuses protéines lysosomales qui sont ciblées à travers la voie du récepteur du mannose-6-phosphate (M6P).

Par conséquent et selon le mécanisme de « correction croisée », l'ajout d'un groupement mannose à l'enzyme recombinante aide à l'interaction avec le récepteur du mannose à la surface des macrophages, permettant ainsi l'absorption par les cellules voisines et facilitant son transport vers les lysosomes [135].

La première enzyme recombinante adoptée chez l'Homme est l'Alglucérase qui a été utilisée en 1991 dans le traitement de la maladie de Gaucher type 1 [136].

Des études antérieures faites en 1973 par Johnson et son équipe, ont noté qu'après l'administration de l'Hexosaminidase A, en intraveineux chez un patient atteint de la maladie de Sandhoff, l'enzyme a été retrouvée uniquement au niveau du foie et donc ni dans le liquide céphalorachidien ni au niveau du parenchyme cérébral ce qui suggère que l'enzyme est incapable de traverser la BHE [137].

Et vu que le phénotype de la gangliosidose à GM2 est principalement neurologique, le traitement par la thérapie de substitution enzymatique n'est malheureusement pas applicable dans ce cas [138].

D'autre part, l'administration répétée de fortes concentrations de l'enzyme recombinante augmente considérablement le risque de réactions immunitaires à la protéine, nécessitant une prise en charge complexe. Ces perfusions ont, par ailleurs, des répercussions négatives sur la qualité de vie des patients et de leur entourage ainsi qu'un impact économique significatif sur le système de santé. Par conséquent, il est peu probable que l'ERT par voie veineuse puisse être considérée comme un traitement curatif définitif pour cette pathologie [139].

Par contre les résultats d'un essai clinique récent, ont montré que la lipofuscinose cérébrale neuronale tardive infantile de type 2 (CLN2), répond très bien à des perfusions intraveineuses répétées de tripeptidyl peptidase 1 humaine recombinée. En effet, un ralentissement de la perte de la marche chez les patients pédiatriques symptomatiques âgés de 3 ans et plus atteints de cette maladie a été observé. Cette enzyme commercialisée par la société Biomarin sous le nom de Brineura a d'ailleurs été approuvée en 2017 par la Food and Drug Administration des Etats-Unis [140].

Actuellement, l'enzymothérapie de substitution (ERT) est approuvée et développée dans de nombreuses autres pathologies de surcharge notamment la maladie de Fabry, la maladie de Pompe, la maladie de Gaucher, la maladie de l'alpha-mannosidose, du déficit en lipase acide et des mucopolysaccharidoses (MPS) de type I, II, IVA, VI et VII [141].

Au total, le développement d'agents thérapeutiques pour ces troubles est confronté à un défi majeur posé par la barrière hémato-encéphalique. Pour surmonter ce problème, des voies d'administration alternatives en intrathécale ou intracérébro-ventriculaire sont en cours d'évaluation afin de permettre une meilleure diffusion au niveau du parenchyme cérébral et améliorer ainsi les signes neurologiques des patients.[15]

2. La thérapie par réduction du substrat : (SRT)

Tandis que la plupart des approches actuelles pour traiter les troubles du stockage lysosomal visent à augmenter l'élimination du substrat stocké, principalement par le biais de l'enzymothérapie substitutive (ERT), d'autres méthodes ont été développées pour réduire la synthèse du matériel stocké. Cette approche est appelée thérapie de réduction du substrat [80].

La thérapie par réduction de substrat (SRT) est une stratégie thérapeutique basée sur l'inhibition partielle d'une enzyme impliquée dans la synthèse du substrat accumulé [142].

L'une des molécules qui a été évaluée à cette fin est la N-butyldeoxynojirimycine, également appelée Miglustat ou Zavesca.

Il s'agit d'un iminosucre administré par voie orale qui inhibe de manière compétitive l'UDP-glucose: céramide glucosyltransférase (glucosylcéramide synthase), catalysant la première étape de la synthèse de tous les glycosphingolipides naturels dans le cerveau, à l'exception du galactocérobroside et du sulfatide. [143]

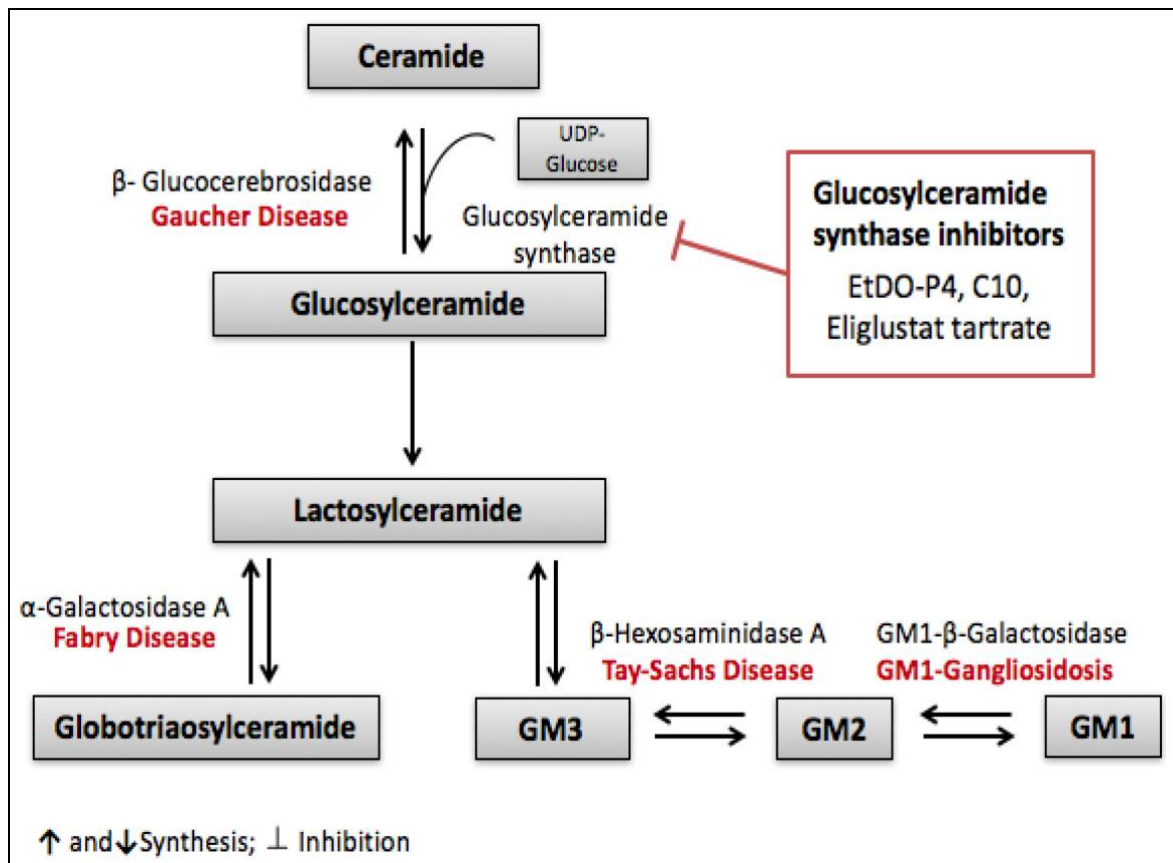


Figure 40: Théorie de la réduction des substrats : [144]

Les inhibiteurs de la glucosylcéramide synthase sont des cibles thérapeutiques pour les maladies de stockage des lipides. Les inhibiteurs de la glucosylcéramide synthase (EtDO-P4, C10 et tartrate d'Eliglustat) inhibent la synthèse du glucosylcéramide, empêchant ainsi la synthèse en aval et l'accumulation de différents sphingolipides impliqués dans des maladies telles que la maladie de Gaucher, la maladie de Fabry, la gangliosidose à GM1 et la Gangliosidose à GM2.

L'Eliglustat (Cerdelga, Sanofi Genzyme) et le Miglustat (Zavesca, Actelion Pharmaceuticals) ont été approuvés pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 en tant que traitements de première et de deuxième ligne, respectivement [145].

L'Eliglustat, est incapable de traverser la BHE et ne peut donc pas être utilisé pour traiter les formes neuronopathiques de la maladie. En revanche, le Miglustat a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments pour le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC), suite à une réduction significative de la progression des signes neurologiques.

En effet, 20% des concentrations plasmatiques du médicament ont été retrouvés dans le LCR humain après son administration, ce qui suggère que le Miglustat est un médicament oral capable dans une certaine mesure de traverser la barrière hémato-encéphalique, de ralentir l'accumulation des gangliosides GM2 dans les neurones et de retarder la progression des symptômes neurologiques [142].

Néanmoins des études cliniques antérieures menées en 2009 sur des patients atteints de gangliosidose à GM2 ont démontré que le médicament Miglustat n'avait pas atteint son objectif d'efficacité, malgré le fait qu'il ait amélioré les caractéristiques cliniques et augmenté la durée de vie chez le modèle murin d'environ 40% [146-147].

La perte de poids pendant la première année de traitement, la diarrhée et la dyspepsie sont par ailleurs, considérées comme des effets secondaires inévitables.

Le Venglustat quant à lui est capable de pénétrer dans le système nerveux central et fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour les formes adultes de la gangliosidose à GM2 (NCT04221451) [148].

➤ Miglustat et régime cétogène :

La thérapie combinée du Miglustat avec un régime cétogène, régime alimentaire à très basse teneur en glucides prescrit pour réguler les crises épileptiques, a montré de meilleurs résultats que le traitement par un régime cétogène seul ou Miglustat seul chez les patients atteints de la maladie de Sandhoff.

Les souris Hex B qui ont reçu un régime cétogène et du Miglustat présentaient un taux de miglustat 3,5 fois plus élevé dans le tissu cérébral que les souris soumises à un régime standard avec miglustat [149].

Ces données suggèrent un potentiel effet additif entraînant une augmentation de la libération du Miglustat dans le système nerveux central.

Ives T Villamizar-Schiller et al, ont présenté en 2015 le cas d'un enfant de 4 ans atteint de la maladie de Sandhoff avec des troubles neurologiques et cardiaques, ayant très bien répondu au traitement par Miglustat associé au régime cétogène [150].

L'amélioration de ses troubles neurologiques et cardiaques était drastique avec une nette diminution de la fréquence des crises. Sa motricité globale et fine ainsi que son comportement se sont eux aussi améliorés.

À l'âge de 6 ans, l'enfant est capable de se déplacer et de pratiquer des activités seul.



Figure 41: Enfant atteint de la maladie de Sandhoff (images publiques) : [150]

Progression du phénotype facial: Les traits du visage deviennent progressivement plus grossiers. Une macrocéphalie commence à se développer au fil du temps.

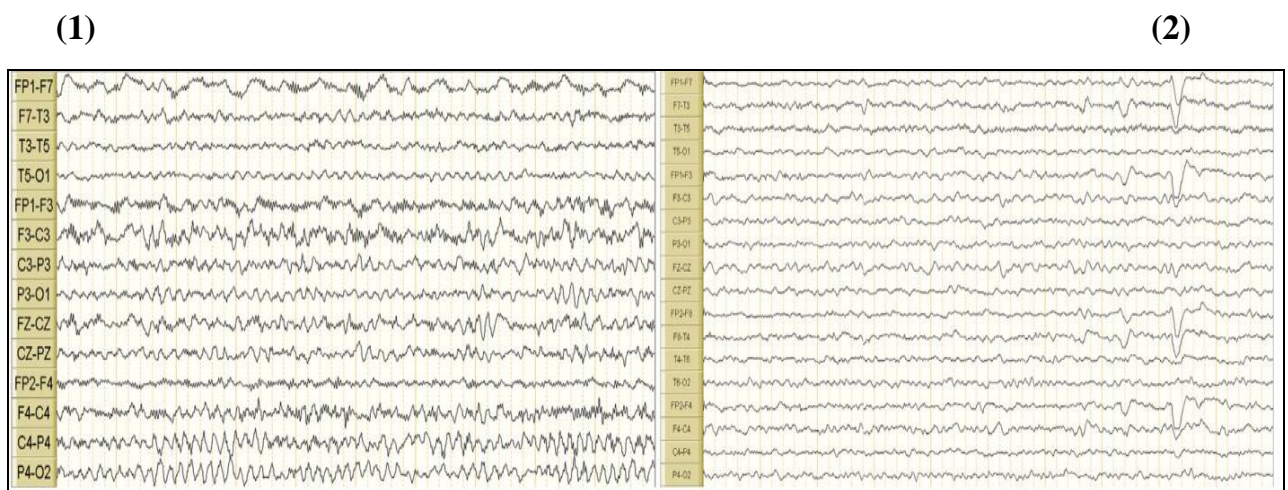


Figure 42: Comparaison des Electroencéphalogrammes avant et après traitement combiné : [150]

L'EEG de départ (1) a montré une activité interictale paroxystique continue avec des ondes pointues qui sont plus prononcées dans les lobes pariétal et occipital droits. L'EEG après une année de traitement (2) a montré une activité normale au cours de la journée et pendant le sommeil.

Tableau XVI: Tableau montrant l'amélioration clinique de l'enfant dans le temps : [150]

Age	Dose du Miglustat (mg/j)	Total régime gras (g)	Les crises convulsives	Admission à l'hôpital	Hépatomégalie	La marche	La stéréotypie	La communication
4 ans	100	30%	Hebdomadaire	5	Modérée	Assistée et ataxique	+++	Absence du contact visuel
4 ans et demi	200	80%	Mensuelle	1	Modérée	Assistée et stable	+++	Début du contact visuel
5	300	80%	Absence	Aucune	Légère		++	Poursuite des yeux
5 ans et demi	300	80%	Absence	Aucune	Légère	Sans assistance	+	Utilisation des signes et la mimique
6 ans	300	80%	Absence	Aucune	Pas d'hépatomégalie		+	Interaction avec les parents et la fratrie

3. La greffe de cellules souches hématopoïétiques : GCSH

La Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques implique la transplantation de CSH dans la majorité des cas dérivées de la moelle osseuse.

Ce moyen thérapeutique repose sur la greffe de cellules souches transplantées dans la moelle osseuse et leur différenciation en diverses cellules de la lignée hématopoïétique. Certaines de ces cellules traversent la barrière hémato-encéphalique et peuvent ensuite se différencier en microglie résidente du système nerveux central capables de sécréter des enzymes lysosomales fonctionnelles [151].

Néanmoins, il existe des pathologies, telles que la forme infantile tardive de la leucodystrophie métachromatique, pour lesquelles cette approche n'est pas réalisable. Dans ces cas, la greffe de cellules dérivées du donneur et leur prolifération se produisent à un rythme bien plus lent que la progression rapide de la maladie, ce qui rend le traitement incapable d'arrêter le développement de la neuropathologie. [152]

En ce qui concerne la gangliosidose à GM2, un nombre restreint de patients a été soumis à une GCSH. La plus plupart des résultats des études entreprises se sont avérés décevants [153].

Récemment, Ornaghi et al. 2020, ont utilisé des vecteurs lentiviraux portant les sous-unités α et β pour assurer la transduction des CSH isolées de donneurs sains, ainsi que des cellules souches neurales et des CSH murines.

Les vecteurs lentiviraux sont des rétrovirus créés in vitro par la transfection de multiples plasmides dans des cellules mammaliennes. Ils sont utilisés en génie génétique pour introduire des gènes dans des cellules cibles [146].

Grâce à cette méthode, Ornaghi et al ont pu observer une augmentation jusqu'à 2 fois de l'activité de l'Hexosaminidase totale. Par ailleurs, les fonctions physiologiques de ces cellules souches, telles que la prolifération, l'auto-renouvellement ou la multipotence, n'ont pas été affectées, ce qui suggère que la thérapie génique in vitro pourrait être une alternative intéressante pour le traitement des gangliosidoses à GM2.

Cependant, la maladie du greffon contre l'hôte reste un obstacle commun à la greffe allogénique de cellules souches [154].

4. La thérapie par chaperon pharmacologique : PCT

Les chaperons pharmacologiques (PC) sont de petites molécules, souvent des inhibiteurs compétitifs spécifiques de leur enzyme cible. Ces chaperons se lient et stabilisent la conformation repliée "native" de la protéine et empêchent par conséquent la reconnaissance de la protéine défectueuse. Il en résulte alors une enzyme fonctionnelle et active [155].

La Pyriméthamine fait partie de ces molécules. Utilisée tout d'abord dans le traitement de la toxoplasmose cérébrale et du paludisme compliqué, elle cible la synthèse de l'acide folique et arrive à franchir la barrière hémato-encéphalique [156]. Elle s'avère également être un inhibiteur de l'Hexosaminidase A. En effet sa capacité à réduire le stockage du ganglioside GM2 a été démontrée au cours d'un essai clinique menée par Joe T.R. Clarke et al en 2010 sur 10 patients. L'étude a révélé une augmentation de 4 fois l'activité de l'Hex A avec une bonne tolérance, à des doses minimales de 50 mg par jour [155].

Un deuxième médicament, la N-acétyl-leucine, connu comme un anti-vertigineux, commercialisé sous le nom de Targanil, a récemment montré qu'il améliorerait la durée de vie des modèles murins de certaines maladies notamment celles de Tay-Sachs et de Sandhoff [157].

Kyriakos Martakis et al, ont démontré en 2021 d'après une étude menée sur 30 patients de 6 à 55 ans que la N-Acétyl-L-Leucine (NALL) (NCT03759665) a permis une amélioration significative des symptômes, du fonctionnement et de la qualité de vie des patients atteints de la gangliosidose à GM2. Il s'agit d'un traitement oral sûr, bien toléré et facile à administrer, offrant ainsi un profil risques/bénéfices favorable pour cette maladie grave et débilitante [158].

La NALL est aujourd'hui une nouvelle option thérapeutique pour cette maladie rare qui ne dispose d'aucun autre traitement approuvé dans le monde.

La thérapie par les chaperons pharmacologiques est prometteuse, mais n'est efficace que contre les mutations affectant la stabilité de l'enzyme mutée. En revanche, elle peut être inefficace contre les mutations affectant le site catalytique de la protéine [159].

5. La thérapie génique : (AAV)

Le seul moyen efficace pour traiter la gangliosidose à GM2 est de restaurer l'enzyme Hexosaminidase A au niveau cérébral, ce qui s'avère être difficile puisque la barrière hémato-encéphalique empêche la plupart des molécules de pénétrer dans le cerveau [160].

Au début de l'année 2022, des chercheurs de l'UMass Chan Medical School et de l'Université d'Auburn ont mis au point une thérapie génique à base de virus adéno-associés (AAV) pour traiter deux patients atteints de la forme infantile de la maladie de Tay-Sachs. Cette approche pourrait potentiellement permettre de surmonter cet obstacle

Le traitement fait appel à deux vecteurs viraux inoffensifs pour transmettre aux cellules cérébrales des instructions génétiques qui leur permettent de produire l'enzyme manquante. Des méthodes similaires ont été appliquées pour traiter un certain nombre de maladies apparentées.

Dans le cas de la maladie de Tay-Sachs, ces instructions génétiques parviennent jusqu'au noyau des cellules et y résident, stimulant ainsi la production durable de l'enzyme Hex A.

Les résultats concluants des expérimentations précédentes menées sur diverses espèces animales, ont conduit Terence R. Flotte et son équipe à croire que l'administration du traitement dans une zone centrale du cerveau favoriserait la diffusion de l'enzyme le long de ses connexions vers d'autres parties du cerveau, permettant ainsi une distribution générale dans tout l'organe [161].

Le premier enfant ayant participé à l'étude, présentait déjà des symptômes de la maladie à un stade avancé. Le patient a été traité à 30 mois par un mélange équimolaire d'AAVrh8-HEXA et d'AAVrh8-HEXB administré par voie intrathécale (IT), avec 75 % de la dose totale (1×10^{14} génomes vecteurs (vg)) dans la citerne magna et 25% à la jonction thoraco-lombaire.

Il est rare d'observer une amélioration à cet âge, mais dans ce cas précis, et à l'âge de 5 ans l'enfant ne présente plus de crises convulsives.

Le deuxième patient a été traité à 7 mois par perfusion combinée bilatérale thalamique ($1,5 \times 10^{12}$ vg dans chaque thalamus) et ($3,9 \times 10^{13}$ vg) en intrathécal, donnant de très bons résultats notamment une amélioration spectaculaire de son développement cérébral au cours du suivi de trois mois ainsi qu'une disparition des crises à un peu plus de 2 ans.

Malgré l'immunodépression présente chez les deux patients, les procédures d'injection ont été bien tolérées, sans aucun événement indésirable lié au vecteur. L'activité Hex A dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) a augmenté par rapport aux valeurs initiales et est restée stable chez les deux patients.

Par conséquent, la thérapie génique (TG) représente un moyen prometteur pour le traitement de la gangliosidose à GM2. Plus particulièrement, la thérapie génique intrathécale *in vivo*, qui implique l'administration de l'hexosaminidase A fonctionnelle à l'aide de vecteurs viraux adéno-associés (AAV), s'est avérée bénéfique chez les souris [162] et les chats [163] atteints de la maladie de Sandhoff et fait actuellement l'objet de tests cliniques chez les enfants (NCT04798235 et NCT04669535) [161].

D'autre part, Davide Sala et al, ont montré lors d'une étude récente, que la thérapie combinée présentait des avantages remarquables par rapport aux traitements individuels en termes de prolongation de la durée de vie des souris atteints de gangliosidose à GM2 et de sauvetage global du phénotype de la maladie [164].

Ils ont utilisé des vecteurs lentiviraux (LV) pour piloter l'expression des sous-unités murines α et β Hex sous le contrôle du promoteur humain de la phosphoglycérate kinase (PGK) (LV.hexB et LV .hexA).

Des expériences pilotes ont montré une récupération locale de l'activité enzymatique dans l'hémisphère injecté, mais peu d'activité enzymatique dans l'hémisphère controlatéral lors d'une injection LV unilatérale. En réalisant des co-injections bilatérales de LV purifiés dans la capsule externe (EC) de souris SD à j-2 de la naissance, ils ont constaté une augmentation de l'activité enzymatique de l'Hex A ainsi qu'une réduction du stockage du Ganglioside GM2 au niveau du SNC. **(Figure 43)**

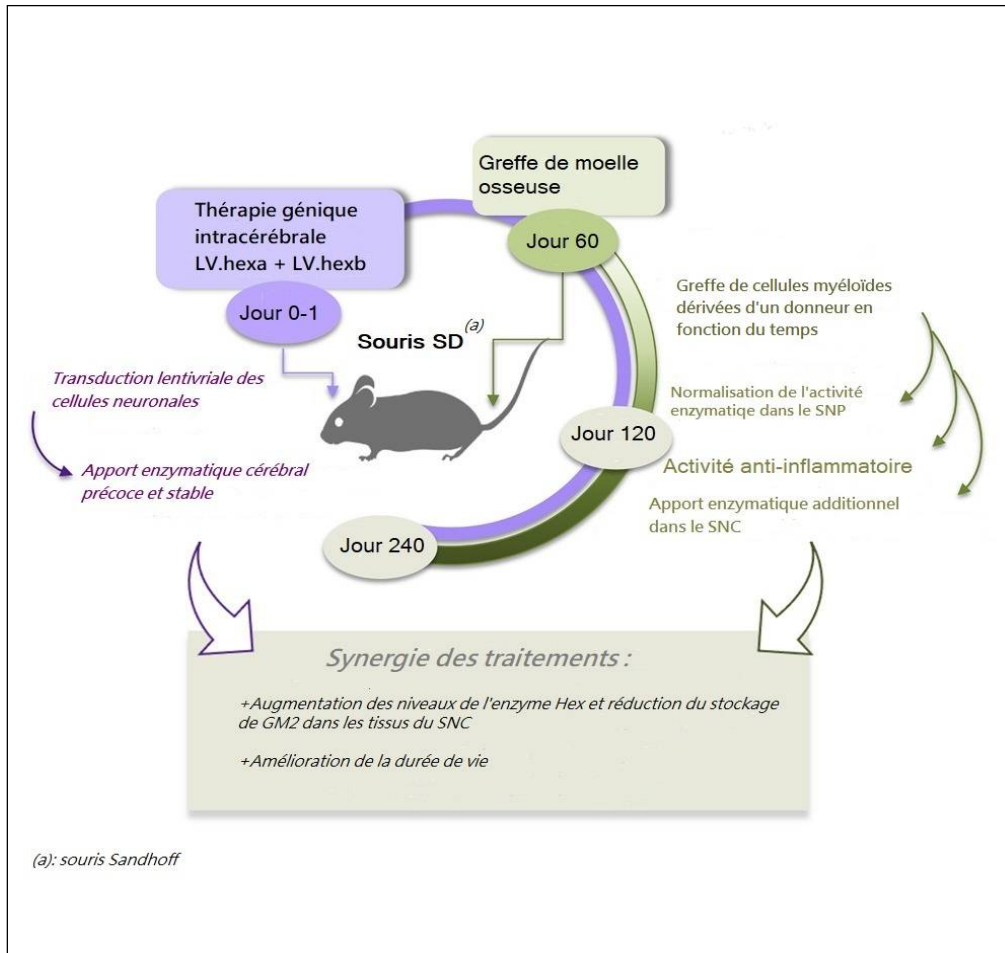


Figure 43: Illustration résumant le plan expérimental par l'équipe de David Sala [164]

Tableau XVII: Essais cliniques pour la gangliosidose à GM2 signalés sur Clinicaltrials.gov en juin 2020: [15]

Thérapie	Numéro du NCT	Intervention	Statut	Phase	Pays
Chaperons Pharmacologique	NCT00679744	Pyriméthamine	Retiré	Phase 1	USA
	NCT01102686	Pyriméthamine	Complet	Phase 1/2	Canada
Thérapie de réduction du substrat	NCT00418847	Miglustat	Complet	Phase 2	Canada
	NCT03822013	Miglustat	Recrutement	Phase 3	Iran
	NCT00672022	Miglustat	Complet	Phase 3	USA
	NCT04221451	Venglustat	Recrutement	Phase 3	USA
	NCT02030015	Miglustat et régime cétogène	Recrutement	Phase 4	USA
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	NCT01372228	Infusion de cellules souches hématopoïétiques enrichies	Active, pas de recrutement	Phase 1/2	USA
	NCT00176904	Chimiothérapie et greffe de cellules hématopoïétiques	Complet	Phase 1/2	USA
	NCT01626092	Chimiothérapie, irradiation totale du corps avec stimulation de la moelle et greffe de cellules souches hématopoïétiques	Complet	Phase 1/2	USA
	NCT00383448	Chimiothérapie, irradiation totale du corps et greffe de cellules souches hématopoïétiques	Complet	Phase 2	USA
Sang de cordon ombilical (UCB)	NCT02254863	Cellules oligodendrocytes dérivées de l'UCB	Recrutement	Phase 1	USA
	NCT01003912	greffe du sang foetal du cordon ombilical	Retiré	Phase 1	USA
	NCT00654433	Cellules sanguines du cordon ombilical exprimant un haut niveau de l'enzyme Aldéhyde déshydrogénase	Terminé	Phase 3	USA
Traitement de l'ataxie cérébelleuse	NCT03759665	N-Acétyle-L-Leucine	Recrutement	Phase 2	USA

C. Perspectives et Orientation futures :

Depuis une dizaine d'années, des laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques montrent un intérêt considérable dans le développement de nouvelles méthodes thérapeutiques pour la gangliosidose à GM2. Certains d'entre eux ont déjà lancé plusieurs essais cliniques tandis que d'autres ont élaboré des études pour des essais thérapeutiques futurs.

Ci-dessous une liste résumant brièvement quelques approches thérapeutiques en cours d'essai.

1. TAYSHA :

Taysha Gene Therapies est un leader émergent dans le développement de thérapies géniques basées sur des virus adéno-associés (AAV), visant à améliorer le développement de la prise en charge des maladies monogéniques du système nerveux central.

Un des produits candidats est le TSHA-101, développé pour le traitement de la gangliosidose à GM2. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité du TSHA-101 administré par voie intrathécale [165].

Le TSHA-101 est le premier et le seul vecteur bicistronique actuellement en cours de développement clinique pour la gangliosidose à GM2 (phase 1/2), parrainé par l'université Queen's au Canada [166]. C'est une approche innovante en thérapie génique. Elle a été conçue pour délivrer les deux gènes *Hex A* et *Hex B* en même temps dans la même cellule.

Ainsi, des quantités égales de chaque sous-unité seront produites dans les cellules dans lesquelles le vecteur sera introduit par voie intrathécale [167].

2. SIO Gene Therapies: (Axovant)

SIO Gene Therapies est une société pharmaceutique qui développe des thérapies géniques au stade clinique pour traiter les troubles neurologiques. La société est constituée à Bâle, en Suisse et a son siège social à New York.

Aux Etats-Unis, un essai clinique a été lancé pour la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Sandhoff. Les deux gènes responsables ont été introduits dans des vecteurs séparés. Un liquide AXO-AAV-GM2 (adeno-associated virus) contenant des copies fonctionnelles des gènes *HEXA* et *HEXB* est délivré par des vecteurs dans les hémisphères cérébraux (zone du thalamus) et dans la grande citerne (le ventricule situé à la base arrière de la tête) contenant le liquide céphalorachidien. L'AXO-AAV-GM2 permet de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie [168].

Dans la première phase de l'essai clinique, les enfants ont reçu des doses variables pour évaluer la tolérance et la sécurité du traitement, ainsi que pour déterminer la dose idéale. La dose initiale est considérée comme potentiellement bénéfique sur la base des résultats des études menées chez les animaux. Des doses plus élevées indiqueront si elles offrent ou non un bénéfice supplémentaire sans pour autant augmenter les effets secondaires [167].

En 2018, Sio a obtenu les droits mondiaux exclusifs de l'UMass Chan Medical School pour le développement et la commercialisation de programmes de thérapie génique pour la gangliosidose GM1 et la gangliosidose GM2 [169].

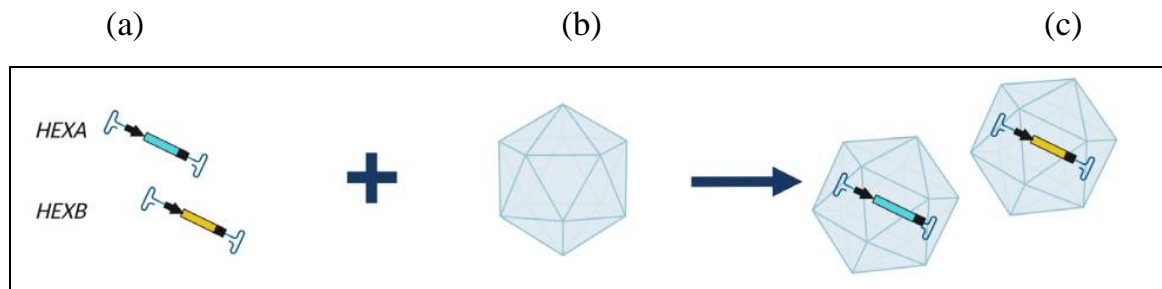


Figure 44: Étude clinique de thérapie génique AXO-AAV-GM2 pour la gangliosidose à GM2 : [170]

- (a) : de nouvelles copies fonctionnelles de gènes *HEX A* pour les patients atteints de la maladie de Tay-Sachs et du *HEX B* pour les patients atteints de la maladie de Sandhoff.
- (b) : le vecteur AAVrh8 délivre les gènes aux cellules au niveau du cerveau et de la moelle épinière.
- (c) : AXO-AAV-GM2 est fait de copies intactes des gènes *HEX A* et *HEX B* placés dans le vecteur AAVrh8

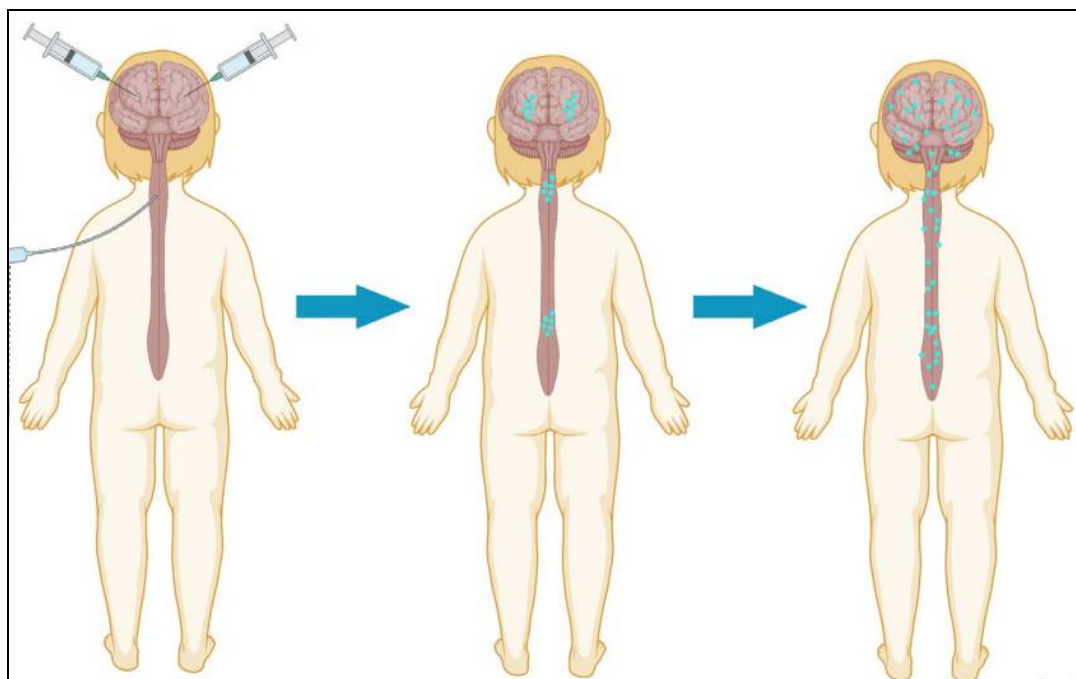


Figure 45: Une illustration schématisant l'administration de l'AXO-AAV-GM2 au niveau du cerveau et de la moelle épinière : [170]

1^{ère} étape : Injection de l'AXO-AAV-GM2 au niveau des thalami.

2^{ème} étape : Injection de l'AXO-AAV-GM2 au niveau du liquide cébrospinal le long de la moelle épinière et de la grande citerne à l'aide d'un micro cathéter.

3. AZAFAROS :

Nouveau laboratoire de biotechnologie allemand, créé en 2018

AZ-3102 est un nouveau produit thérapeutique développé pour les patients atteints de troubles de surcharge lysosomale (LSD) avec déficience neurologique.

L'AZ-3102 est une petite molécule d'azasucres pénétrant dans le cerveau, disponible par voie orale et conçue pour avoir un double mode d'action unique en inhibant deux enzymes clés responsables du métabolisme des glycosphingolipides, la glucosylcéramide synthase (GCS) et la glucosylcéramidase non lysosomale (GbA2). [171]

Le produit a reçu en 2022, la désignation Fast Track pour les gangliosidoses GM1 et GM2 ainsi que pour la maladie de Niemann-Pick de type C (NP-C), et la désignation de médicament orphelin (ODD) pour la gangliosidose GM2 et la NP-C de la FDA. [172]

Les résultats de l'étude clinique [171] de la phase 1 avec AZ-3102 ont prouvé son innocuité et sa tolérabilité chez des volontaires sains.

Des doses multiples d'AZ-3102 ont démontré une diminution marquée et soutenue des glycolipides sanguins.

Le modèle murin atteint de la maladie de Sandhoff a révélé que le traitement avec AZ-3102 conduit à une amélioration de la survie.

4. SANOFI :

Actuellement Sanofi a entrepris un essai clinique de phase 3 dans la forme d'apparition tardive de la maladie de Tay-Sachs et de Sandhoff. Sa mission principale est d'évaluer l'efficacité, la pharmacodynamique, la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité d'un traitement oral, le Venglustat, fondé sur le principe de l'inhibition du substrat contrôlée par un placebo [167].

D. Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie :

Les troubles neurologiques engendrés par la Gangliosidose à GM2 rendent la motricité, l'alimentation ainsi que la communication très difficile. Les patients alités et en fin de vie se retrouvent alors dans une énorme souffrance.

Il est donc primordial d'essayer d'améliorer leur qualité de vie autant que possible en leur accordant les soins de support nécessaires.

Les soins palliatifs sont d'après l'OMS « une approche pour améliorer la qualité de vie des patients (adultes et enfants) et de leur famille, confrontés aux problèmes liés à des maladies potentiellement mortelles. Ils préviennent et soulagent les souffrances grâce à la reconnaissance précoce, l'évaluation correcte et le traitement de la douleur et des autres problèmes, qu'ils soient d'ordre physique, psychosocial ou spirituel »

L'objectif principal est d'accompagner l'enfant durant ses derniers jours de vie et d'essayer de lui procurer une meilleure qualité de vie en lui apportant les soins de supports adéquats et le soutien psychologique nécessaire ainsi qu'à son entourage.

Pour ce faire, une attention particulière sera accordée à l'hygiène corporelle notamment à celle du visage, des mains et des parties intimes. Un toilettage fréquent sera donc nécessaire. Il ne faudra pas oublier de bien assécher la peau et d'appliquer une crème hydratante après chaque douche.

L'hygiène bucco-dentaire a également son importance puisque les effets secondaires de certains médicaments, la déshydratation ainsi que la faiblesse du système immunitaire entraînent souvent des problèmes dentaires considérables.

Par ailleurs, du fait de la compression prolongée des tissus mous, l'alitement entraînera des escarres si des mesures nécessaires ne sont pas prises précocement pour les éviter.

La Prévention des escarres doit être une priorité et consiste en l'inspection régulière de la peau, l'application de mesures visant à réduire les zones de pression tels que le changement de position chaque deux heures au moins, le massage des zones affectées et l'utilisation de matériel anti-escarres.

Enfin, il ne faut pas oublier d'accorder de l'importance aux soins oculaires afin d'éviter toute infection potentielle particulièrement si les yeux sont gardé mi-ouverts en permanence. Il est recommandé d'appliquer des compresses tièdes quelques minutes avant de procéder au nettoyage et de frotter délicatement pour retirer les sécrétions collées aux coins des yeux.

Il est également conseillé d'utiliser des larmes artificielles toutes les deux heures pour les humidifier et éviter ainsi la sécheresse oculaire.

E.Surveillance :

Il n'existe pas un rythme de suivi particulier chez les patients atteints de la gangliosidose à GM2. La surveillance de l'enfant doit tenir compte de plusieurs critères cliniques tels que l'âge, les symptômes présents, la forme de la maladie et son stade d'évolution.

Les consultations et les contrôles pourraient avoir lieu tous les 3 à 12 mois, auprès du médecin traitant, du pédiatre ou des services de soins à domicile si aucun incident particulier n'a été rapporté. En cas de complication ou d'exacerbation de la maladie, l'enfant sera rapidement pris en charge par le service hospitalier de proximité.

Au cours de la consultation, un examen clinique complet est primordial comprenant une évaluation du développement neurologique et un bilan neuropsychologique.

Tableau XVIII: Surveillance recommandée pour les patients atteints de la forme infantile de la gangliosidose à GM2 : [60]

Système / Préoccupation	Evaluation	Fréquence
Déclin neurologique	Par un neuro-pédiatre en faisant attention à la gravité des crises et à la réponse à l'ASM.	Tous les 3 à 6 mois
Tonus anormal/ Mobilité réduite	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation <i>ergothérapie/ physiothérapie</i> des activités de la vie quotidienne, besoin d'attelles pour contractures/scoliose. • Des équipements médicaux durables pour la mobilité. 	A chaque visite
Nutrition / Alimentation	Par l'équipe chargée de l'alimentation.	
Respiratoire	Évaluer le besoin d'hygiène des voies respiratoires.	
Soutien et ressources familiales	Évaluer le besoin de : <ul style="list-style-type: none"> • Participation au travail social pour le soutien parental. • Orientation vers les soins palliatifs. • Orientation vers des soins infirmiers à domicile. 	en fonction des besoins

XIV. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Le pronostic de la Gangliosidose à GM2 est essentiellement lié à l'âge de début des symptômes : plus l'âge d'apparition de la maladie est tardif, plus le pronostic sera favorable et l'espérance de vie plus longue.

L'évolution de la maladie est caractérisée par l'apparition de complications qui peuvent être la conséquence naturelle de la maladie ou bien le résultat des différents traitements administrés.

Parmi les complications courantes, on peut citer: une constipation, un reflux gastro-œsophagien, une dénutrition, des pneumopathies d'inhalation, des douleurs permanentes intenses, des complications liées au décubitus, ainsi que des troubles psychoaffectifs pouvant gravement affecter la qualité de vie du patient et de son entourage.

Le décès survient généralement à la suite d'une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition ou à une crise convulsive réfractaire.



Conclusion



Les troubles du stockage lysosomal (DSL) constituent un groupe spécifique d'erreurs innées du métabolisme, comprenant plus de soixante dix maladies différentes causées par un défaut structurel ou une déficience des enzymes lysosomales [173].

La gangliosidose à GM2 fait partie de l'un de ces groupes de DSL. Elle comprend trois types : la maladie de Sandhoff ou variant O, la maladie de Tay-Sachs ou variant B et le déficit en activateur GM2 ou variant AB.

Les mutations des gènes *HEX A*, *HEX B* et *GM2A*, transmises selon un mode autosomique récessif sont responsables de la production d'une enzyme, la N-Acétyl- β -Hexosaminidase défectueuse et donc de l'accumulation du ganglioside GM2 dans les organelles intracellulaires des cellules viscérales et neurales entraînant les maladies de Tay-Sachs, de Sandhoff et le variant AB de la gangliosidose GM2. [67]

Ces maladies se présentent sous différentes formes, telles que les formes dites aiguës ou infantiles qui sont les plus courantes et les plus graves, les formes subaiguës ou juvéniles et les formes adultes ou à déclenchement tardif.

L'accumulation du ganglioside GM2 dans les neurones, entraîne plusieurs effets cytotoxiques, responsables d'une déficience neurologique progressive, notamment un déficit moteur, une faiblesse musculaire, une hypotonie, des crises d'épilepsie et une déficience visuelle [174].

Dans la forme infantile, l'accumulation du substrat dans les cellules ganglionnaires de la rétine provoque l'apparition de taches rouge cerise chez les nourrissons. Les patients atteints de la maladie de Sandhoff peuvent présenter des symptômes systémiques tels qu'une organomégalie, une atteinte osseuse ou encore une atteinte cardiaque. [175]

La maladie est d'évolution progressive et implique l'apparition d'une dysphagie, de fausses routes et de pneumopathies d'inhalation cause principale du décès. [176]

Les examens paracliniques confirment le diagnostic de la gangliosidose à GM2 à savoir la baisse ou l'absence des β -hexosaminidases A et B dans le sérum ou les leucocytes. Les résultats obtenus seront approuvés par l'étude génétique montrant des mutations au niveau des gènes *HEXA*, *HEXB* et *GM2A*.

La c.1274_1277dupTATC (p.Tyr427fs) au niveau du gène *HEXA* et la c.1597C>T (p.Arg533Cys) au niveau du gène *HEX B* sont les mutations les plus répandues dans la maladie de Tay-Sachs et la maladie de Sandhoff respectivement [93].

À l'heure actuelle, la compréhension de la corrélation génotype-phénotype des gangliosidoses est essentielle pour connaître le pronostic du patient et planifier les différentes étapes des soins palliatifs. Malheureusement, la prédiction précise des phénotypes de la maladie reste encore un défi majeur [103].

Quant aux examens radiologiques de la gangliosidose à GM2 infantile, ceux-ci se base essentiellement sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui montre généralement des hyperintensités étendues en pondération T2 dans la substance blanche cérébrale, les ganglions de la base, le thalamus, le tractus pyramidal et le cervelet.

La spectroscopie par résonance magnétique au proton (SPM), qui peut être considérée comme un test non invasif permet d'évaluer le métabolisme cérébral. La SPM a montré que la quasi-totalité des régions du cerveau sont affectées. Le reste des examens complémentaires n'ont pas montré d'anomalies particulières [89].

En ce qui concerne la compréhension de la physiopathologie et du développement de thérapies pour la gangliosidose à GM2, les animaux ont servi de modèles pour reproduire certaines des caractéristiques biochimiques et physiopathologiques de la gangliosidose à GM2. Ces modèles animaux comprennent des souris, des chats et des moutons.

A ce jour, différentes stratégies thérapeutiques ont été explorées dans la gangliosidose à GM2. La thérapie par remplacement d'enzymes s'est avérée décevante en raison de la diffusion limitée des enzymes dans le système nerveux et de la nécessité d'injections répétées.

La transplantation de moelle osseuse vise à délivrer des enzymes correctives au cerveau. Cette approche a été testée dans un cas de gangliosidose GM2 et a permis de ralentir la progression de la maladie.

La thérapie de réduction des substrats utilisant le Miglustat a donné quelques résultats positifs, surtout après son association à un régime cétogène.

Les thérapies d'amélioration de l'enzyme, visant à stabiliser l'enzyme et à réduire sa dégradation à l'aide de chaperons pharmacologiques, ont donné des résultats positifs dans le traitement d'autres troubles lysosomaux. L'utilisation de la Pyriméthamine comme chaperon dans la gangliosidose à GM2 a permis d'augmenter jusqu'à 4 fois l'activité de l'hexosaminidase A.

Enfin, la thérapie génique utilisant des virus adéno-associés a montré des résultats positifs dans des modèles de souris atteints de gangliosidose GM2 et offre des perspectives prometteuses.

Dans un avenir proche, les approches thérapeutiques de la gangliosidose à GM2 vont indéniablement évoluer pour ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients atteints.



Résumés



RESUME

Titre : La gangliosidose à GM2 à propos de 2 cas et une revue de littérature.

Auteur : LACHKAR Kenza

Rapporteur : Pr ABILKASSEM Rachid

Mots-clés : Gangliosidose à GM2, Maladie de Tay-Sachs, Maladie de Sandhoff, Hexosaminidase A et B, tache rouge cerise.

Introduction : La gangliosidose à GM2 est une maladie lysosomale due à un déficit de l'activité de la N-Acétyl- β -hexosaminidase entraînant ainsi une accumulation du ganglioside GM2 essentiellement au niveau des neurones.

Objectif :

Notre étude a pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et les aspects évolutifs de cette pathologie grave, en mettant le point sur l'actualité diagnostique et thérapeutique permettant d'optimiser la prise en charge des enfants atteints. Nous illustrons cette étude par 2 observations cliniques de la gangliosidose à GM2 colligées au service de pédiatrie de HMIMV Rabat.

Patients et méthodes : À travers une revue de la littérature illustrée par 2 observations cliniques de la gangliosidose GM2 colligées au service de pédiatrie de HMIMV Rabat.

Résultats :

Deux nourrissons de sexe masculins, âgés respectivement de 18 et 13 mois de parents consanguins au premier degré hospitalisés pour une régression psychomotrice avec sursauts audiogènes pour le premier, et une hypotonie axiale, régression psychomotrice et crises convulsives pour le deuxième. Une tache rouge cerise maculaire a été objectivée chez les deux patients. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a montré une atteinte thalamique également chez les deux. Le dosage de l'activité des hexosaminidases A et B dans les leucocytes était nulle. Le diagnostic de maladie de Sandhoff a été retenu chez un patient et de la maladie de Tay-Sachs chez l'autre dont l'étude génétique a retrouvé une mutation dans le gène HEXA à l'état homozygote (NM_000520.6 (HEXA : c.533G>A (p. Arg178His)). L'évolution a été fatale chez les deux patients.

Discussion : La gangliosidose à GM2 présente un véritable challenge diagnostique pour les pédiatres. C'est une maladie neurodégénérative très rare dont la prise en charge reste principalement symptomatique et palliative. Le pronostic est sombre, la maladie est fatale et évolue vers le décès précoce des patients. Néanmoins de nouvelles thérapies sont en cours d'essai clinique.

Conclusion : La gangliosidose à GM2 est une maladie neurologique grave et mortelle d'évolution rapidement progressive chez les nourrissons malgré les traitements symptomatiques disponibles.

ABSTRACT

- **Title** : GM2 gangliosidosis: two cases and a review of the literature
- **Author**: Kenza LACHKAR
- **Supervisor**: Pr Rachid ABILKASSEM
- **Keywords**: GM2 gangliosidosis, Tay-Sachs disease, Sandhoff disease, Hexosaminidase A and B, cherry red spot.

- **Introduction**:

GM2 gangliosidosis is a lysosomal disease due to a deficiency of N-acetyl- β -hexosaminidase activity resulting in accumulation of GM2 ganglioside mainly in neurons.

- **Objective**:

The aim of our study is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic characteristics and the evolutionary aspects of this serious pathology, while taking stock of the diagnostic and therapeutic news in order to optimise the management of affected children. We illustrate this study with two clinical observations of GM2 gangliosidosis collected in the paediatric department of HMIMV Rabat.

- **Patients and methods**:

Through a review of the literature illustrated by 2 clinical observations of GM2 gangliosidosis collected in the pediatric department of HMIMV Rabat.

- **Results**:

Two male infants, aged respectively 18 and 13 months of first-degree consanguineous parents hospitalized for psychomotor regression with audiogenic jerks in the first patient and axial hypotonia, psychomotor regression and seizures in the second patient. A macular cherry red spot was observed in both of them. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed thalamic damage in both patients. Hexosaminidase A and B activity in leukocytes was absent. One patient was diagnosed with Sandhoff's disease and the other with Tay-Sachs disease. The genetic study found a mutation in the HEXA gene in the homozygous state (NM_000520.6 (HEXA: c.533G>A (p. Arg178His). Both patients had a fatal outcome.

- **Discussion**:

GM2 gangliosidosis presents a real diagnostic challenge for paediatricians. It is a very rare neurodegenerative disease whose management remains mainly symptomatic and palliative. The prognosis is poor and the disease is fatal, it leads to early death. However, new therapies are currently being tested in clinical trials.

- **Conclusion**: GM2 gangliosidosis is a serious and fatal neurological disease with a rapidly progressive course in infants despite available symptomatic treatments.

الملخص

العنوان: داء الغانغليوزيد GM2

الكاتب: كنزة الأشقر

الأستاذ المشرف: رشيد أبلقاسم

الكلمات المفتاحية: داء الغانغليوزيد GM2، مرض تاي ساكس، مرض ساندهوف، الأنزيم بيتا-

هيكسوز أمينيداز "ا" و"ب"، بقعة حمراء كرزية،

هو مرض جسيمي ناتج عن نقص في نشاط الأنزيم بيتا-هيكسوز أمينيداز GM2 **المقدمة:** داء الغانغليوزيدي

مما يؤدي الى تراكم الغانغليوزيد GM2 بشكل أساسي على مستوى الخلايا العصبية.

الهدف: تهدف دراستنا إلى وصف الخصائص الوبائية والسريرية والشبه السريرية والعلاجية والجوانب

التطورية لهذا المرض الخطير من خلال تسليط الضوء على التدابير التشخيصية والعلاجية لتحسين رعاية

الأطفال المصابين. نوضح هذه الدراسة باثنين من التقارير المرضية لداء الغانغليوزيد GM2 تم جمعها في قسم

طب الأطفال في المستشفى العسكري في الرباط.

الحالات المرضية وطرق البحث: من خلال مراجعة الدراسات الموضحة باثنين من التقارير المرضية التي

تم جمعها في قسم طب الأطفال في المستشفى العسكري في الرباط.

النتائج: رضيعان من الذكور، يبلغان من العمر 18 شهر و 13 شهر، لوالدين متقاربين من الدرجة الأولى

، تم ادخالهما الى المستشفى بسبب انحدار نفسي حركي مع رشقات صوتية، بالإضافة الى نقص في التوتر

العضلي المحوري والاختلاجات، تم العثور على بقعة حمراء كرزية شبكية العين لدى كليهما، كما اظهر التصوير

بالرنين المغناطيسي للدماغ ضرر مهادي لدي كلا المريضين، عند حساب نشاط الأنزيم بيتا هيكسوز أمينيداز "ا"

و"ب" في كريات الدم البيضاء كانت قيمته مهملة، تم تشخيص احدي المريضين بداء ساندهوف و الاخر بداء تاي

ساكس، حيث أظهرت الدراسات الجينية طفرة في جين HEXA في حالة تماثل الألائل (NM_000520.6

HEXA : c.533G>A (p. Arg178His))، تطور المرض كان قاتلا في كلا الحالتين.

المناقشة: يمثل داء الغانغليوزيدي GM2 تحديا تشخيصيا حقيقيا لدى أطباء الأطفال. هو مرض تحلل

عصبي نادر جدا ولا تزال التدابير المتخذة أمام هذا المرض عرضية وتلطيفية وليست علاجية، هو مرض قاتل

بحيث أنه يتطور الى الموت المبكر للمريض، ومع ذلك لا تزال الدراسات والاختبارات قائمة للوصول الى

علاجات جديدة.

الخلاصة: داء الغانغليوزيد GM2 هو مرض عصبي خطير و قاتل يتطور بسرعة كبيرة عند الأطفال

الرضع على الرغم من التدابير و العلاجات العرضية المتاحة.



Références



- [1] *Chapter Three - The Biology of Gangliosides*. **Ronald L. Schnaar, et al.** 2019, *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Vol. 76, pp. 113-148. <https://doi.org/10.1016/bs.accb.2018.09.002>.
- [2] *Lysosomal storage diseases*. **Carlos R Ferreira, William A Gahl.** 1-2, 2017, *Transl Sci Rare Dis*, Vol. 2, pp. 1-71. DOI: 10.3233/TRD-160005.
- [3] *Diagnosing Lysosomal Storage Disorders: The GM2 Gangliosidosis*. **Hall, P., et al.** 2014, *Curr. Protoc. Hum. Genet.* <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1716s83>.
- [4] *Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations*. **Daniela Concolino, et al.** 2018, *Italian Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>.
- [5] **BERRADA, Saïd.** LES LIPIDES : STRUCTURE, PROPRIETES ET APPLICATIONS TECHNOLOGIQUES. [En ligne] 5 Mai 2009. <http://biotec.ac-dijon.fr/IMG/pdf/Lipides.pdf>.
- [6] **Arabi, Dr Kheira Meriem.** LIPIDES SIMPLES ET COMPLEXES. 2020-2021.
- [7] **Larcher, C.** Biochimie structurale. Bordeaux : s.n., 2019-2020.
- [8] *Sphingolipids, vehicle for pathogenic agents and cause of genetic diseases*. **Caroline Fasano, Abel Hiol, Jean-Pierre Miolan et Jean-Pierre Niel.** 4, s.l. : médecine sciences, avril 2006,, Vol. 22.
- [9] *Biochimie des Lipides Complexes - Introduction aux Sphingolipides*. bibliomedtv I Cours de Médecine, 2020. <https://www.youtube.com/watch?v=WmiBoTWUi5E>.
- [10] <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=C%C3%A9ramide&action=history>. Céramide. [En ligne] 6 Décembre 2018. 154556051.
- [11] *Gangliosides and Gangliosidosis: Principles of Molecular and Metabolic Pathogenesis*. **Konrad Sandhoff, Klaus Harzer.** s.l. : Society for Neuroscience, 19 June 2013, *Journal of Neuroscience*.
- [12] [https://en.wikipedia.org/wiki/GM2_\(ganglioside\)](https://en.wikipedia.org/wiki/GM2_(ganglioside)). ganglioside. [En ligne] 25 Aout 2022.

- [13] *Animal models of GM2 gangliosidosis: utility and limitations.* **Cheryl A Lawson, Douglas R Martin.** 2016 , Published online: 28 Dec 2022, The application of Clinical Genetics, Vol. 9, pp. 111-120.
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/TACG.S85354?scroll=top&needAccess=true&role=tab>.
- [14] *Lysosomal Glycosphingolipid Storage Diseases.* **Bernadette Breiden, Konrad Sandhoff.** Bonn : s.n., 2019, Annual Reviews, Vol. 88, pp. 464-485.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-013118-111518>.
- [15] *GM2 Gangliosidoses: Clinical Features, Pathophysiological Aspects, and Current Therapies.* **Andrés Felipe Leal, Eliana Benincore-Flórez, Daniela Solano-Galarza, Rafael Guillermo Garzón Jaramillo, Olga Yaneth Echeverri-Peña, Diego A. Suarez, Carlos Javier Alméciga-Díaz and Angela Johana Espejo-Mojica.** 21, Colombia : s.n., 2020, International Journal of Molecular Sciences.
- [16] *New Approaches to Tay-Sachs Disease Therapy.* **Valeriya V. Solovyeva, Alisa A. Shaimardanova, Daria S. Chulpanova, Kristina V. Kitaeva, Lisa Chakrabarti and Albert A. Rizvanov.** [éd.] Anna M. Giudetti. Italy : s.n., 20 November 2018, Frontiers in Physiology, Vol. 9.
- [17] *The structure of gangliosides hides a code for determining neuronal functions.* **Giulia Lunghi, et al.** 12, 2021, FEBS Open Bio, Vol. 11, pp. 3193-3200.
- [18] *Molecular machinery for non-vesicular trafficking of ceramide.* **Kentaro Hanada, et al.** 2003, Nature, Vol. 426, pp. 803–809. <https://doi.org/10.1038/nature02188>.
- [19] *Transfert de gènes dans un modèle murin de la maladie de Sandhoff à l'aide d'un vecteur scAAV9 : intérêt d'une double voie d'administration ?* **Laura Rouvière.** Université Sorbonne Paris, PARIS : s.n., 2019. <https://theses.hal.science/tel-02122925>.
- [20] *New findings on nuclear gangliosides: overview on metabolism and function.* **Robert Ledeen, Gusheng Wu.** 5, 2011, Journal of Neurochemistry, Vol. 116, pp. 714-720.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07115.x>.

- [21] *Natural history study of glycan accumulation in large animal models of GM2 gangliosidosis.* **Catlyn Cavender, et al.** 2, 2020, PLoS ONE, Vol. 15.
- [22] *Hexosaminidase assays.* **Wendeler, M., Sandhoff, K.** 8, 2009, Glycoconjugate Journal, Vol. 26, pp. 945-952.
- [23] *Crystal Structure of Human β -Hexosaminidase B: Understanding the Molecular Basis of Sandhoff and Tay–Sachs Disease.* **Brian L.Mark, Don J.Mahuran, Maia M.Cherney, DalianZhao, SpencerKnapp, Michael N.G.James.** [éd.] I. Wilson. 5, 11 April 2003, Journal of molecular biology, Vol. 327, pp. 1093-1109.
- [24] *Lending a helping hand, screening chemical libraries for compounds that enhance β -hexosaminidase A activity in GM2 gangliosidosis cells.* **Michael B. Tropak, Don Mahuran.** 19, 2007, The FEBS Journal, Vol. 274, pp. 4951-4961.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.06040.x>.
- [25] *Crystal Structure of β -Hexosaminidase B in Complex with Pyrimethamine, a Potential Pharmacological Chaperone.* **Katherine S. Bateman, et al.** 2011, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 54, pp. 1421-1429. <https://doi.org/10.1021/jm101443u>.
- [26] **Ramani PK, Parayil Sankaran B.** Tay-Sachs Disease. [En ligne] 31 October 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564432/>.
- [27] *N-Acetyl- β -glucosaminidases in human spleen.* **D.Robinson et Stirling, JL.** 3, 01 April 1968, Biochemical Journal, Vol. 107.
- [28] *Direct Determination of the Substrate Specificity of the α -Active Site in Heterodimeric β -Hexosaminidase A.* **Yongmin Hou, Roderick Tse, and Don J. Mahuran.** 13, Toronto : s.n., 1 January 1996, Biochemistry, Vol. 35, pp. 3963-3969.
- [29] *Purification and Characterization of an Activator Protein for the Degradation of Glycolipids GM2 and GA2 by Hexosaminidase A.* **Ernst CONZELMANN, Konrad SANDHOFF.** 2, Berlin : s.n., 1979, Biological chemistry, Vol. 360, pp. 1837-1850. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1979.360.2.1837>.

- [30] **Roy A. Gravel, et al.** *The GM2 Gangliosidoses*. [éd.] et al David L. Valle. s.l. : McGraw Hill, 2019.
- [31] *Tay-Sachs Disease / THD / Hex A / Hexosaminidase A*. Biotech Review, 2019.
- [32] *The biochemistry of HEXA and HEXB gene mutations causing GM2 gangliosidosis*. **Mahuran, Don J.** 2, 22 February 1991, Biochimica and Biophysica Acta, Vol. 1096, pp. 87-94.
- [33] *Distinct progression patterns of brain disease in infantile and juvenile gangliosidoses: Volumetric quantitative MRI study*. **Igor Nestrasil, et al.** 2, 2017, Molecular Genetics and Metabolism, Vol. 123, pp. 97-104.
- [34] *Barney Sachs and the History of the Neuropathologic Description of Tay-Sachs Disease*. **Perl, Daniel P.** New York : s.n., 3 January 2001, Vol. 44, pp. 11-23.
- [35] *What is Tay-Sachs Disease?* **Smith, Yolanda.** Australia : s.n., 2019, News Medical life science.
- [36] *Family Form of Idiocy: Generally Fatal, and Associated with Early Blindness (amaurotic Family Idiocy)*. **B. Sachs, J. Nerv. Ment. Dis.** 21 (1896) 475^479. 2, 1896, Journal of Nervous and Mental Disease, Vol. 23, pp. 475-479.
- [37] *Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant*. **W, Tay.** s.l. : Arch Neurol, Janvier 1969, Trans Ophthal Soc UK, Vol. 20, p. 104.
- [38] *Tay Sachs Disease*. **NORD, National Organization for Rare Disorders.** Danbury : s.n., 2021.
- [39] *Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis*. **Maria Begona-cachon Gonzalez, Eva Zaccarotto and Timothy Martin Cox.** 2, Cambridge, UK : Bentham Science Publishers, 2018, Vol. 18, pp. 68-69.
- [40] *The glycolipids of the brain of Tay-Sachs disease. The chemical structure of a globoside and main ganglioside*. **Makita A., Yamakawa T.** December 1963, Vol. 33, pp. 361-368.

- [41] *Deficient hexosaminidase activity in an exceptional case of Tay-Sachs disease with additional storage of kidney globoside in visceral organs.* **K Sandhoff, U Andreae, H Jatzkewitz.** 2, 1968, *Pathologia Europaea*, Vol. 3, pp. 278-285.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5688464/>.
- [42] *Variation of β -N-Acetyl Hexosaminidase pattern in Tay-Sachs Disease.* **K Sandhoff.** 4, 1969, *FEBS Letters*, Vol. 4, pp. 351-354.
<https://core.ac.uk/download/pdf/82354341.pdf>.
- [43] **R. Saouab, M. Mahi ,R. Abilkacem ,H. Boumdin ,S. Chaouir ,O. Agader ,T.Amil &A. Hanine.** *Un rapport de cas de la maladie de Sandhoff.* Hôpital Militaire Mohamed 5, Rabat, Maroc : s.n., 10 décembre 2010.
- [44] *AB variant of infantile GM2 gangliosidosis: deficiency of a factor necessary for stimulation of hexosaminidase A-catalyzed degradation of ganglioside GM2 and glycolipid GA2.* **E Conzelmann, K Sandhoff.** 8, 1978, *PNAS* , Vol. 75, pp. 3979-3983. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.8.397>.
- [45] *The chemical structure of normal human brain and Tay-Sachs gangliosides.* **Svennerholm, Lars.** 5, 27 November 1962, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 9, pp. 436-441.
- [46] *Tay-Sachs Disease: Generalized Absence of a Beta-D-N-Acetylhexosaminidase Component.* **O'BRIEN, SHINTARO OKADA AND JOHN S.** 3894, 15 August 1969, Vol. 165, pp. 698-700.
- [47] *Hexosaminidase-A and Hexosaminidase-B: Studies in Tay-Sachs' and Sandhoff's Disease.* **BEUTLER, S. K. SRIVASTAVA & E.** California : s.n., 16 February 1973, *Nature*, p. 463.
- [48] *Isolation of cDNA clones coding for the beta subunit of human beta-hexosaminidase.* **B F O'Dowd, F Quan, H F Willard et al.** 4, USA : s.n., 1 February 1985, Vol. 82, pp. 1184-1188.

- [49] *cDNA clone for the alpha-chain of human beta-hexosaminidase: deficiency of alpha-chain mRNA in Ashkenazi Tay-Sachs fibroblasts.* **Proia, R Myerowitz and R L.** USA : s.n., 1 September 1884, Proc. Natl. Acad. Sci., pp. 5394-5398.
- [50] *Molecular heterogeneity in the infantile and juvenile forms of Sandhoff disease (O-variant GM2 gangliosidosis).* **B FO'Dowd, M H Klavins, H F Willard, R Gravel, J A Lowden, D J Mahuran.** 27, 25 September 1986, Journal of Biological chemistry, Vol. 261, pp. 12680-12685.
- [51] *Different Mutations in Ashkenazi Jewish and Non-Jewish French Canadians with Tay-Sachs Disease.* **HOGIKYAN, RACHEL MYEROWITZ AND NORMAN D.** 4758, 27 June 1986, Science, Vol. 232, pp. 1646-1648.
- [52] *The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase.* **Myerowitz, R.** 35, December 1988, Journal of Biological chemistry, Vol. 263, pp. 18587-18589.
- [53] *Identification of an altered splice site in Ashkenazi Tay-Sachs disease.* **E. Arpaia, A. Dumbrille-Ross, T. Maler, K. Neote, M. Tropak, C. Troxel, J. L. Stirling, J. S. Pitts, B. Bapat, A. M. Lamhonwah, D. J. Mahuran, S. M. Schuster, J. T. R. Clarke, J. A. Lowden & R. A. Gravel.** 5 May 1988, Nature, pp. 85-86.
- [54] *Evidence for two cDNA clones encoding human GM2-activator protein.* **Nagarajan, S, et al.** 3, 15 March 1992, Biochemical Journal, Vol. 282, pp. 807-813.
- [55] *Isolation and expression of a full-length cDNA encoding the human GM2 activator protein.* **Be iXie, Beth Mc Innes, Kuldeep Neote, Anne-Marie Lamhonwah, Don Mahuran.** 3, 28 June 1991, Vol. 177, pp. 1217-1223.
- [56] *A mutation in the gene of a glycolipid-binding protein (GM2 activator) that causes GM2-gangliosidosis variant AB.* **Maria Schrödera, Doris Schnabela, Kunihiro Suzukib, Konrad Sandhoff.** 1-2, 23 September 1991, Vol. 290, pp. 1-3.

- [57] *A Cys138-to-Arg substitution in the GM2 activator protein is associated with the AB variant form of GM2 gangliosidosis.* **B Xie, W Wang, and D J Mahuran.** 5, May 1992, PMC, Vol. 50, pp. 1046-1052 .
- [58] *The Major Defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs Disease Is an Insertion in the Gene for the at-Chain of beta Hexosaminidase.* **Costigan, Rachel MyerowitzS and F. Christine.** 35, USA : s.n., 15 December 1988, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol. 263, pp. 18587-18589.
- [59] *Tay-Sachs Disease and HEXA Mutations Among Moroccan Jews.* **Michal Kaufman, ,Julia Grinshpun-Cohen,,Mazal Karpas,,** Tel Aviv : s.n., 1997, Human mutation.
- [60] *Sandhoff Disease.* **Changrui Xiao, Cynthia Tifft , Camilo Toro.,** University of Washington, Seattle : GeneReviews, 2022, GeneReviews® [Internet].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579484/#sandhoff.Resources>.
- [61] *A rare case of Sandhoff disease: two in the same family.* **S. Lakshmi, G. Fatima Shirly Anitha, S. Vinoth.** 1, Chengalpattu Medical College, Chengalpattu, Tamil Nadu,India : International Journal of Contemporary Pediatrics, January-March 2015, Vol. 2.
- [62] *Sandhoff Disease.* s.l. : <https://rarediseases.org/rare-diseases/sandhoff-disease/>, 2020, National Organization for Rare Disorders.
- [63] *GM2 gangliosidosis AB variant: first case of late onset and review of the literature.* **Ganne B, et al.** 4 August 2022, Neurological Sciences , Vol. 43, pp. 6517-6527.
- [64] *Natural History of Infantile GM2 Gangliosidosis.* **BLEY, et al.** 5, Massachusetts : s.n., 14 August 2011, Official Journal of the American Academy of Pediatrics, Vol. 128, pp. 1233-1241.
- [65] *GM2 gangliosidosis in a UK study of children with progressive neurodegeneration: 73 cases reviewed.* **NICHOLAS J SMITH, et al.** 24 November 2011, DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY, Vol. 54, pp. 176-182.

- [66] *GM2 gangliosidoses in Spain: Analysis of theHEXA and HEXB genes in 34 Tay–Sachs and 14 Sandhoff patients.* **Laura Gort, et al.** Spain : s.n., 10 July 2012, Gene, Vol. 506, pp. 25-30.
- [67] *Clinical presentation and outcome in infantile Sandhoff disease: a case series of 25 patients from Iranian neurometabolic bioregistry with five novel mutations.* **Ali Reza Tavasoli, et al.** 130, Iran : s.n., 2018, Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol. 13, pp. 1-8.
- [68] *GM2 gangliosidoses: evaluation of clinical, biochemical and genetic findings of patients with three novel mutations.* **Berrak Bilginer Gürbüz, et al.** 3, Turkey : s.n., 2021, Cukurova Medical Journal, Vol. 46, pp. 1201-1207.
- [69] *Clinical Presentation and Genetic heterogeneity Including Two Novel variants in Sri Lankan Patients With infantile Sandhoff Disease.* **Siddiqa Ozaal, et al.** Sri Lanka : s.n., 27 October 2022, Child Neurology Open, Vol. 9, pp. 1-5.
- [70] *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).* **Groupe hospitalo-universitaire de l'Est Parisien, APHP.** 27 October 2021, Maladies rares Hérititaires du Métabolisme.
- [71] *Gangliosidoses à GM2 : maladie de Tay-sachs et maladie de Sandhoff.* **Dr.Bénédicte HÉRON, Dr.Gilles BAGOU , Dr.** Paris : s.n., février 2013.
- [72] *Late-onset Tay–Sachs disease.* **Andrew W Barritt, et al.** 5, 2017, NEUROLOGICAL RARITIES, Vol. 17, pp. 1-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2017-001665>.
- [73] *HEXA Disorders.* **Camilo Toro, et al.** Seattle : s.n., March 11, 1999 (Update: October 1, 2020), GeneReviews, pp. 1-23.
- [74] *Infantile Sandhoff's Disease With Peripheral Neuropathy.* **Anuj Jain, Ashok Kohli and Deepak Sachan.** 6, 2010, PEDIATRIC NEUROLOGY, Vol. 42, pp. 459-461.

- [75] *Hyaluronidase 1 and β -Hexosaminidase Have Redundant Functions in Hyaluronan and Chondroitin Sulfate Degradation.* **Lara Gushulak, et al.** 20, May 2012, Journal of Biological Chemistry, Vol. 287, pp. 16689-16697.
- [76] **William L. Nyhan, Georg F. Hoffmann.** *ATLAS OF INHERITED METABOLIC DISEASES.* Fourth édition. 2020. pp. 662-669.
- [77] *633 Maladie de Tay-Sachs : à propos d'un cas.* **H. Maarif, et al.** 1, Casablanca : s.n., 1 April 2009, Journal Français d'Ophtalmologie, Vol. 32, p. 1S189.
- [78] **Hägström, Mikael.** WikiJournal of Medicine. [En ligne] 25 July 2014. https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_Mikael_Hägström_2014.
- [79] *GM2-Gangliosidosis (Sandhoff and Tay Sachs disease): Diagnosis and Neuroimaging Findings (An Iranian Pediatric Case Series).* **Parvaneh KARIMZADEH, et al.** 3, Iran : s.n., 2014, Iranian Journal of Child Neurology, Vol. 8, pp. 55-60.
- [80] *The Natural History of Juvenile or Subacute GM2 Gangliosidosis: 21 New Cases and Literature Review of 134 Previously Reported.* **Gustavo H. B. Maegawa, et al.** 5, November 2006, PEDIATRICS, Vol. 118, pp. 1550-1562.
- [81] *Early cardiac involvement in an infantile Sandhoff disease case with novel mutations.* **Hsiu-Fen Lee, Ching-Shiang Chi, Chi-Ren Tsai,.** 2, 2017, Brain and Development, Vol. 39, pp. 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.09.006>.
- [82] *Prevalence and Clinical Outcome of Mitral-Valve Prolapse.* **Lisa A. Freed, et al.** 1999, The New England Journal of Medicine, Vol. 341, pp. 1-7. DOI: 10.1056/NEJM199907013410101.
- [83] **Genevaz, Delphine.** *Gangliosidoses à GM2 .* [orphanet] Massy France : VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES, 2017.

- [84] *Next-generation DNA sequencing of HEXA: a step in the right direction for carrier screening.* **Jodi D. Hoffman, et al.** 4, 2 August 2013, *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, Vol. 1, pp. 260-268.
- [85] *Detection of Tay-Sachs Disease Carriers among Individuals with Thermolabile Hexosaminidase B.* **Leah Peleg, B. Goldman.** 2, 1994, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Vol. 32, pp. 65--69.
- [86] **Kunihiko Suzuki.** *Enzymic diagnosis of sphingolipidoses.* [éd.] Victor Ginsburg. 1978. pp. 456-488. Vol. 50.
- [87] *Decreased T2 signal in the thalami may be a sign of lysosomal storage disease.* **Taina Autti, et al.** 3 March 2007, *Paediatric Neuroradiology*, Vol. 49, pp. 571-578.
- [88] *Infantile Sandhoff disease with ventricular septal defect: a case report.* **Jamal Khaled Sahyouni, et al.** 317, United Arab Emirates : s.n., 25 August 2022, *Journal of Medical Case Reports*, Vol. 16. <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03550-0>.
- [89] *Proton MR spectroscopy in three children with Tay-Sachs disease.* **Kubilay Aydin, et al.** Istanbul : s.n., 2005, *Pediatr Radiol* , pp. 1081-1085. DOI 10.1007/s00247-005-1542-3.
- [90] *Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability.* **Nicola De Stefano, et al.** 6, 1995, *Annals of Neurology*, Vol. 38, pp. 901-909. <https://doi.org/10.1002/ana.410380610>.
- [91] *Thalamic T2 hypointensity: a diagnostic clue for Tay–Sachs disease.* **Olcay Gungor, et al.** Turkey : s.n., 27 August 2015, *Acta Neurol Belg.*
- [92] atelier lysosome. *SFEIM.* [En ligne] 2018. https://www.sfeim.org/IMG/pdf/06-2018SFEIM_-_Atelier_4_-CR_atelier_lyosome.pdf.
- [93] *Prenatal Diagnosis of Tay-Sachs Disease.* **Jinglan Zhang, et al.** New York : s.n., 01 December 2018, *Prenatal Diagnosis*, Vol. 1885, pp. 233-250.

- [94] *Identification of mutations in HEXA and HEXB in Sandhoff and Tay-Sachs diseases: a new large deletion caused by Alu elements in HEXA.* **Hassan Dastsooz, et al.** 2018, Hum Genome Var, Vol. 5, pp. 1-8. <https://doi.org/10.1038/hgv.2018.3>.
- [95] *Thirty two novel nsSNPs May effect on HEXA protein Leading to TaySachs disease (TSD) Using a Computational Approach.* **Tebyan A. Abdelhameed, et al.** Sudan : s.n., 2019, cold spring harbor laboratory.
- [96] **National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.** Ideogram human chromosome 15. [En ligne] 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/tools/gdp/>.
- [97] Human Chromosom 15. *Wikimédia.* [En ligne] 2014. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chromosome_15.jpeg.
- [98] *Crystallographic Structure of Human b-Hexosaminidase A: Interpretation of Tay-Sachs Mutations and Loss of GM2 Ganglioside Hydrolysis.* **M. Joanne Lemieux, et al.** 2006, JMB, Vol. 359, pp. 913-929. doi:10.1016/j.jmb.2006.04.004.
- [99] *The frequency of Tay-Sachs diseasecausing mutations in the BrazilianJewish population justifies a carrier screening program.* **Roberto Rozenberg, Lygia da Veiga Pereira.** 4, São Paulo : s.n., 2001, Medical Journal, Vol. 119, pp. 146-149.
- [100] *A deletion involving Alu sequences in the beta-hexosaminidase alpha-chain gene of French Canadians with Tay-Sachs disease.* **R Myerowitz, N D Hogikyan,.** 32, 1987, Journal of Biological Chemistry, Vol. 262, pp. 15396-15399. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)47738-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)47738-1).
- [101] *Molecular analysis of the HEXA gene in Italian patients with infantile and late Onset Tay-Sachs disease: detection of fourteen novel alleles.* **Anna Lisa E. Montalvo, et al.** 3, 2005, Human Mutation, Vol. 26, p. 282. <https://doi.org/10.1002/humu.9363>.
- [102] *Tay-Sachs Disease: Two Novel Rare HEXA Mutations from Pakistan and Morocco.* **Bibi Farah, et al.** 5, 2021 2021, Klinische Pädiatrie, Vol. 233, pp. 226-230. DOI: 10.1055/a-1371-1561.

- [103] *Genotype-phenotype correlation of gangliosidosis mutations using in silico tools and homology modeling.* **Li Ou, et al.** 2019, MGM Reports, Vol. 20.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100495>.
- [104] *Phenotype prediction for mucopolysaccharidosis type I by in silico analysis.* **Li Ou, Michael J. Przybilla and Chester B. Whitley,** 2017, Orphanet Journal of Rare Diseases. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0678-1>.
- [105] *Identification of novel missense HEXB gene mutation in Iranian-child with juvenile Sandhoff disease.* **Reza Ebrahimzadeh-Vesal, et al.** 2007, Meta Gene, Vol. 12, pp. 83-87.
- [106] **Reference, Genetics Home.** Wikimedia Commons.
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hexb.jpg>. [En ligne] 2008.
- [107] *The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies.* **Peter D. Stenson, et al.** 2017, Human Genetics, Vol. 136, pp. 665–677.
- [108] *Novel homozygous HEXB mutation identified in a consanguineous Iranian pedigree with Sandhoff disease.* **Zahra Rahmani, et al.** Iran : s.n., 23 January 2020, Research Square, pp. 1-14.
- [109] *GM2-Gangliosidosis, AB Variant: Clinical, Ophthalmological, MRI, and Molecular Findings.* **Deborah Renaud, Michael Brodsky.** 2015, JIMD Reports, Vol. 25, pp. 83-86.
- [110] *GM2 gangliosidosis AB variant: novel mutation from India – a case report with a review.* **Jayesh Sheth, et al.** 88, India : s.n., 2016, BMC Pediatrics, Vol. 16, pp. 1-5.
- [111] *Twenty-year outcome analysis of genetic screening programs for Tay-Sachs and beta-thalassemia disease carriers in high schools.* **J. J. Mitchell, et al.** 4, October 1996, Am J Hum Genet, Vol. 59, pp. 793-798.

- [112] *Tay-Sachs Disease— Carrier Screening, Prenatal Diagnosis, and the Molecular Era: An International Perspective, 1970 to 1993.* **Michael Kaback, et al.** 19, 17 November 1993, JAMA, Vol. 270, pp. 2307-2315.
- [113] *Tay-Sachs Disease Carrier Screening: A 21-Year Experience.* **Gypsyamber D'Souza, et al.** 3, 6 Juillet 2004, Genetic testing, Vol. 4, pp. 257-263.
- [114] **Majda, HALBAOUI.** Maladie de Niemann Pick: Expérience de service d'hématologie. Marrakech : s.n., 19 Janvier 2022. p. 36.
- [115] *High frequency of type 1 GM1 gangliosidosis in southern Brazil.* **Marcia HA Severini, CD Silva, A Sopelsa, JC Coelho, R Giugliani.** Ireland : s.n., 1999, Clinical Genetics, Vol. 56, pp. 168-169.
- [116] *The Clinical and Molecular Spectrum of GM1 Gangliosidosis.* **Laila Arash-Kaps, et al.** December 2019, The journal pediatrics, Vol. 215, pp. 152-158.
- [117] *A first CLN6 variant case of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis caused by a homozygous mutation in a boy from China: a case report.* **Guilian Sun, et al.** 177, 2018, BMC Medical Genetics, Vol. 19, pp. 1-5. doi: 10.1186/s12881-018-0690-x.
- [118] **Pr Alfred KOHLSCHÜTTER.** Céroïde-lipofuscinose neuronale infantile. *Orphanet.* [En ligne] Dernière mise à jour : 2010. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79263#:~:text=La%20c%C3%A9ro%C3%AFde%20lipofuscinose%20neuronale%20infantile,de%20toutes%20les%20fonctions%20psychomotrices..
- [119] *Alpers-Huttenlocher Syndrome.* **Hannah R. Rose, and Yasir Al Khalili.** 2022, StatPearls [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082010/>.
- [120] *Galactosialidosis: A Unique Disease with Significant Clinical Implications During Perioperative Anesthesia Management.* **Friedhoff, Robert J. MD, et al.** 1, 2003, Anesthesia & Analgesia, Vol. 97, p. 53. DOI: 10.1213/01.ANE.0000067408.60247.C5.

- [121] *Niemann-Pick type A disease with new mutation: a case report.* **Fatemeh Aghamahdi, Matineh Nirouei, Shahram Savad.** IRAN : s.n., 2022, Journal of Medical Case Report. doi: 10.1186/s13256-022-03486-5..
- [122] *Identification of a homozygous deletion of the NEU1 gene in a patient with type II sialidosis presenting isolated fetal ascites and central nervous system hypoplasia.* **G Mitsiakos, et al.** 4, 2019, Vol. 23, pp. 169-171.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32742167/>.
- [123] *Lipidoses lysosomales.* **Héron, B.** 1, Janvier 2017, EM Consulte-Pédiatrie, Vol. 12.
- [124] *A prospective natural history study of Krabbe disease in a patient cohort with onset between 6 months and 3 years of life.* **Nicolas Bascou, Anthony De Renzo, Michèle D Poe, Maria L Escolar.** 126, Pittsburgh : s.n., 9 August 2018, Orphanet Journal of Rare Diseases, Vol. 13, pp. 1-17.
- [125] *Globoid Cell Leukodystrophy (Krabbe's Disease): Update.* **Kunihiko Suzuki, et al.** 9, September 2003, Journal of Child Neurology, Vol. 18, pp. 595-603.
- [126] **Mr Otman Bouzouba, Pr Abilkassim Rachid.** *Maladie de Canavan ou Acidurie N-Acétyl Aspartique.* Rabat : s.n., 2017.
- [127] *Aspects cytologiques des maladies des surcharge lysosomale.* **Micheline Maier-Redelsperger, Odile Fenneteau.** Paris : s.n., 8 Avril 1998, Revue française des laboratoires, Vol. 303, pp. 31-35.
- [128] *HEXB gene in toy poodles with GM2 gangliosidosis variant 0 (Sandhoff disease).* **Mohammad M.Rahman, et al.** 3, 2012, The Veterinary Journal, Vol. 194, pp. 412-416.
- [129] *Mouse models of Tay–Sachs and Sandhoff diseases differ in neurologic phenotype and ganglioside metabolism.* **Kazunori Sango, et al.** 1995, Nature Genetics, Vol. 11, pp. 170–176.

- [130] *Dramatically Different Phenotypes in Mouse Models of Human Tay-Sachs and Sandhoff Diseases.* **Daniel Phaneuf, et al.** 1, 1996, Human Molecular Genetics, Vol. 5, pp. 1-14.
- [131] *Murine Sialidase Neu3 facilitates GM2 degradation and bypass in mouse model of Tay-Sachs disease.* **Volkan Seyrantepe, et al.** 2018, Experimental Neurology, Vol. 299, pp. 26-41.
- [132] *Spontaneous appearance of Tay-Sachs disease in an animal model.* **B J Zeng, et al.** 1-2, 9 August 2008, Vol. 95, pp. 59-65. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.06.010.
- [133] **Berger Dietmar.** Une voie métabolique au carrefour de plusieurs maladies rares. [En ligne] 16 Octobre 2020. <https://www.sanofi.com/fr/science-et-innovation/recits/une-voie-metabolique-au-carrefour-de-plusieurs-maladies-rares>.
- [134] *FROM CYTASES TO LYSOSOMES.* **C DEDUVE.** 1964, Fed Proc. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14209796/>.
- [135] *The cellular pathology of lysosomal diseases.* **Timothy M Cox, M Begoña Cachón-González.** 2, 2011, The Journal of Pathology, Vol. 226, pp. 241-254. <https://doi.org/10.1002/path.3021>.
- [136] *Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency — Macrophage-Targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease.* **Norman W. Barton, et al.** 23 May 1991, The New England Journal of Medicine, Vol. 324, pp. 1464-1470. DOI: 10.1056/NEJM199105233242104.
- [137] *Intravenous injection of purified hexosaminidase A into a patient with Tay-Sachs disease.* **W G Johnson, et al.** 2, March 1973, Birth Defects Orig Artic Ser, Vol. 9, pp. 120-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4611523/>.
- [138] *Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Diseases: Lessons from 20 Years of Experience and Remaining Challenges.* **R.J. Desnick, and E.H. Schuchman.** 2012, Annual Review of Genomics and Human Genetics , Vol. 13, pp. 307-335. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090711-163739>.

- [139] *The impact of the immune system on the safety and efficiency of enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorders.* **A. Broomfield, et al.** 16 February 2016, *J Inherit Metab Dis*, Vol. 39, pp. 499–512. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9917-1>.
- [140] **US.FOOD & DRUG ADMINISTRATION.** FDA approves first treatment for a form of Batten disease. [En ligne] 27 April 2017. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-form-batten-disease>.
- [141] *FDA orphan drug designations for lysosomal storage disorders – a cross-sectional analysis.* **Sven F. Garbade, et al.** 8 April 2020, *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230898>.
- [142] *Substrate reduction therapy.* **Frances M Platt, Mylvaganam Jeyakumar.** 2008, *Acta Paediatr*, Vol. 97, pp. 88-93. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00656.x.
- [143] *Synthesis, Processing, and Function of N-Glycans in N-Glycoproteins.* **Erhard Bieberich, et al.** 2023, *Adv Neurobiol*, Vol. 29, pp. 65-93. doi: 10.1007/978-3-031-12390-0_3.
- [144] *Translational Aspects of Sphingolipid Metabolism in Renal Disorders.* **Alaa Abou Daher, et al.** 12, 2017, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18122528>.
- [145] *Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy.* **Timothy M. Cox, et al.** 17, 2017, *American Society of Hematology*, Vol. 129, pp. 2375–2383. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-758409>.
- [146] *Novel bicistronic lentiviral vectors correct β -Hexosaminidase deficiency in neural and hematopoietic stem cells and progeny: implications for in vivo and ex vivo gene therapy of GM2 gangliosidosis.* **Francesca Ornaghi, et al.** 2020, *Neurobiology of Disease*, Vol. 134. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104667>.

- [147] *Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin.* **Mylvaganam Jeyakumar, et al.** 11, 1999, PNAS, Vol. 96, pp. 6388-6393. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.11.6388>.
- [148] *The GM2 gangliosidosis: Unlocking the mysteries of pathogenesis and treatment.* **Camilo Toro, Mosufa Zainab, and Cynthia J. Tiffa.** 2021, Neuroscience Letters, Vol. 764. [10.1016/j.neulet.2021.136195](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136195).
- [149] *Restricted ketogenic diet enhances the therapeutic action of N-butyldeoxynojirimycin towards brain GM2 accumulation in adult Sandhoff disease mice.* **Christine A. Denny, et al.** 6, 2010, Journal of Neurochemistry, Vol. 113. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06733.x>.
- [150] *Neurological and cardiac responses after treatment with miglustat and a ketogenic diet in a patient with Sandhoff disease.* **Ives T. Villamizar-Schiller, et al.** 3, 2015, European Journal of Medical Genetics, Vol. 58, pp. 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.12.009>.
- [151] *Bone Marrow Cell Recruitment to the Brain in the Absence of Irradiation or Parabiosis Bias.* **Katrin Kierdorf, et al.** 2013, PLOS ONE. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058544>.
- [152] *Early Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cell Transplantation Does Not Prevent Neurological Deterioration in Mucopolysaccharidosis Type III.* **Lindsey Welling, et al.** 2014, Vol. 18. DOI: [10.1007/8904_2014_350](https://doi.org/10.1007/8904_2014_350).
- [153] *Allogeneic BMT followed by substrate reduction therapy in a child with subacute Tay-Sachs disease.* **J F M Jacobs, et al.** 10, 2005, Vol. 36, pp. 925-926. DOI: [10.1038/sj.bmt.1705155](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705155).
- [154] *HLA testing in the molecular diagnostic laboratory.* **Kathleen Madden, Devon Chabot-Richards,** 2, 2019, Virchows Arch, Vol. 474, pp. 139-147. doi: [10.1007/s00428-018-2501-3](https://doi.org/10.1007/s00428-018-2501-3).

- [155] *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).* **Joe T.R. Clarke, et al.** 1, 2011, *Mol Genet Metab*, Vol. 102, pp. 6-12. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.09.004.
- [156] *Chaperone therapy for GM2 gangliosidosis: effects of pyrimethamine on β -hexosaminidase activity in Sandhoff fibroblasts.* **Elena Chiricozzi, et al.** 1, 2014, *Molecular Neurobiology*, Vol. 50, pp. 159-167. doi: 10.1007/s12035-013-8605-5. Epub 2013 Dec 20..
- [157] *Acetyl-leucine slows disease progression in lysosomal storage disorders.* **Ecem Kaya, et al.** 1, 2021, *Brain Communications*, Vol. 3. doi: 10.1093/braincomms/fcaa148.
- [158] *N-acetyl-L-leucine improves symptoms and functioning in GM2 Gangliosidosis (Tay-Sachs & Sandhoff).* **Kyriakos Martakis, et al.** 2021, medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.24.21264020>.
- [159] *Heat shock response relieves ER stress.* **Yu Liu, and Amy Chang.** 7, 2008, *The EMBO Journal*, Vol. 27, pp. 1049-1059. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.42>.
- [160] **Sena-Esteves, Miguel.** *First gene therapy for Tay-Sachs disease successfully given to two children.* 2022. <https://theconversation.com/first-gene-therapy-for-tay-sachs-disease-successfully-given-to-two-children-176870>.
- [161] *AAV gene therapy for Tay-Sachs disease.* **Terence R. Flotte, et al.** 28, 2022, *Nature Medicine*, pp. 251-259. DOI : <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01664-4>.
- [162] *Adeno-associated virus-mediated expression of β -hexosaminidase prevents neuronal loss in the Sandhoff mouse brain.* **Timothy J. Sargeant, et al.** 22, 2011, *Human Molecular Genetics*, Vol. 20, pp. 4371–4380. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr364>.

- [163] *AAV-Mediated Gene Delivery in a Feline Model of Sandhoff Disease Corrects Lysosomal Storage in the Central Nervous System.* **Hannah E. Rockwell, et al.** 2015, American Society for Neurochemistry, pp. 1-13. DOI: 10.1177/1759091415569908.
- [164] *Therapeutic advantages of combined gene/cell therapy strategies in a murine model of GM2 gangliosidosis.* **Davide Sala, et al.** 2022, Molecular Therapy Methods & Clinical Development, Vol. 25, pp. 170-189. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.03.011>.
- [165] *Astellas and Taysha Gene Therapies Announce Strategic Investment to Support Development of Taysha's AAV-based Gene Therapy Programs.* **Inc. Astellas Pharma.** 24 October 2022, Cision PR Newswire. <https://www.prnewswire.com/news-releases/astellas-and-taysha-gene-therapies-announce-strategic-investment-to-support-development-of-tayshas-aav-based-gene-therapy-programs-301656986.html>.
- [166] **Hand in Hand gegen Tay-Sachs und Sandhoff.** Taysha startet Gen-Therapie-Studie in Kanada. *Hand in Hand gegen Tay-Sachs und Sandhoff.* [En ligne] 2021. <http://tay-sachs-sandhoff.de/2021/03/13/taysha-startet-gen-therapie-studie-in-kanada/>.
- [167] **Delphine GENEVAZ.** Gangliosidoses à GM1 et GM2, actualités des études cliniques. *Vaincre les maadies lysosomales.* [En ligne] 2021. <https://www.vml-asso.org/gangliosidoses-a-gm1-et-gm2-actualites-des-etudes-cliniques>.
- [168] *First patient dosed in clinical trial of gene therapy for Tay-Sachs and Sandhoff diseases.* **Miguel Sena-Esteves, and Heather Gray-Edwards.** 2021, UMass Medical School News. <https://www.umassmed.edu/news/news-archives/2021/02/first-patient-dosed-in-clinical-trial-of-gene-therapy-for-tay-sachs-and-sandhoff-disease/>.

- [169] *Sio Gene Therapies Announces Granting of FDA Fast Track Designation for Investigational AXO-AAV-GM2 Gene Therapy in Patients with GM2 Gangliosidosis.* **SIO Gene Therapies.** 11 January 2021, SIO Gene Therapies, pp. 1-2.
<https://investors.sioctx.com/news-releases/news-release-details/sio-gene-therapies-announces-granting-fda-fast-track-0>.
- [170] **SIO Gene Therapy.** Gene Therapy Clinical Trial for. *SIO Gene Therapy.* [En ligne] 2021. <https://sioctx.com/wp-content/uploads/2021/10/AXO-AAV-GM2-Trial-Brochure-Jun2021.pdf>.
- [171] **Azafaros.** Azafaros Presents Positive Clinical and Preclinical Data Supporting Development of Lead Compound AZ-3102 in Lysosomal Storage Disorders at the 18th Annual WORLDSymposium™ Conference. *Azafaros.* [En ligne] 2022.
<https://www.azafaros.com/azafaros-presents-positive-clinical-and-preclinical-data-supporting-development-of-lead-compound-az-3102-in-lysosomal-storage-disorders-at-the-18th-annual-worldsymposium-conference/>.
- [172] **NPUK.** Azafaros Receives FDA's IND Clearance and Fast Track Designation for Lead Asset AZ-3102. *NPUK.* [En ligne] 2023. <https://www.npuk.org/azafaros-receives-fdas-ind-clearance-and-fast-track-designation-for-lead-asset-az-3102/>.
- [173] *Neurite atrophy and apoptosis mediated by PERK signaling after accumulation of GM2-ganglioside.* **María José Virgolini, et al.** 2, 2019, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, Vol. 1866, pp. 225-239.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.10.014>.
- [174] *Natural History of Adult Patients with GM2 Gangliosidosis.* **Marion Masingue, et al.** 4, 2020, *Annals of Neurology*, Vol. 87, pp. 609-617.
<https://doi.org/10.1002/ana.25689>.
- [175] *Cardiac involvement in infantile Sandhoff disease.* **P Venugopalan, and SN Joshi,** 1, 2002, *Journal of Pediatric and Child Health*, Vol. 38, pp. 98-100.
<https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00765.x>.

- [176] *The GM1 and GM2 Gangliosidoses: Natural History and Progress toward Therapy.* **Debra S. Regier, et al.** 1, 2016, *Pediatr Endocrinol Rev.*, Vol. 13, pp. 663-673. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186028/>.
- [177] *Molecular basis of GM1 gangliosidosis and Morquio disease, type B. Structure–function studies of lysosomal β -galactosidase and the non-lysosomal β -galactosidase-like protein.* **John W Callahan.** 2-3, 1999, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, Vol. 1455, pp. 85-103. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(99\)00075-7](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(99)00075-7).
- [178] *Tay-Sachs Disease: Two Novel Rare HEXA Mutations from Pakistan and Morocco.* **Bibi Farah, et al.** 5, *Klinische Pädiatrie*, Vol. 233, pp. 226-230. DOI: 10.1055/a-1371-1561.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل ا لصحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 155

سنة : 2023

داء الغانغليوزيد GM2

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة كنزة الأشقر

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : داء الغانغليوزيد GM2؛ مرض تاي ساكس؛ مرض ساند هوف؛
الأنزيم بيتا-هيكزوزامينيداز "أ" و "ب"؛ بقعة حمراء كرزوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد عمر أكادر أستاذ في طب الأطفال
مدير الأطروحة	السيد رشيد أبي القاسم أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة ماري الكبابري أستاذة في طب الأطفال
عضو	السيدة أمل حسني أستاذة في طب الأطفال
عضو	السيدة سهام الشافعي العلوي أستاذة في علم الوراثة