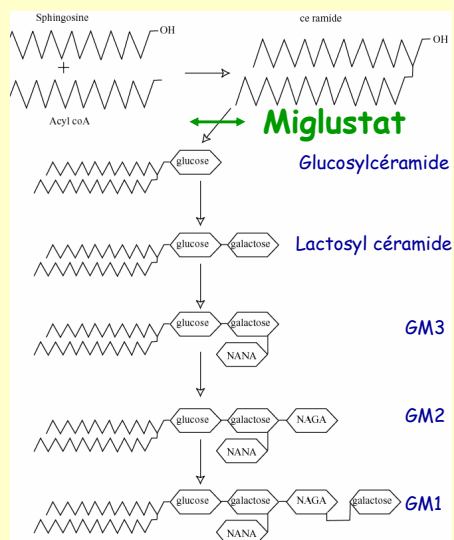
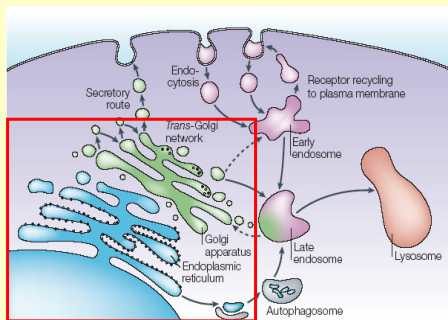


Place des inhibiteurs dans les gangliosidoses

Dr Frédéric Sedel

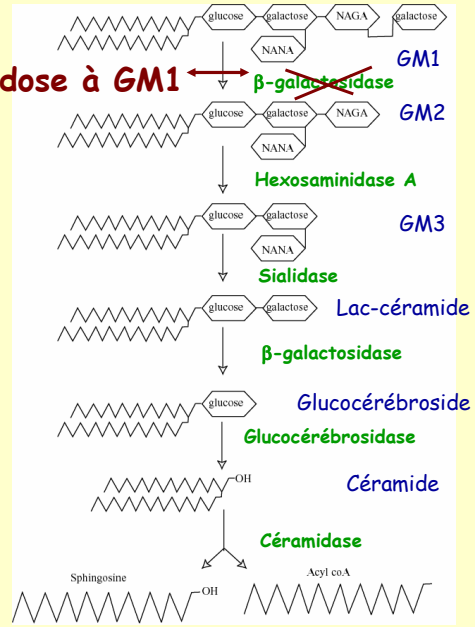
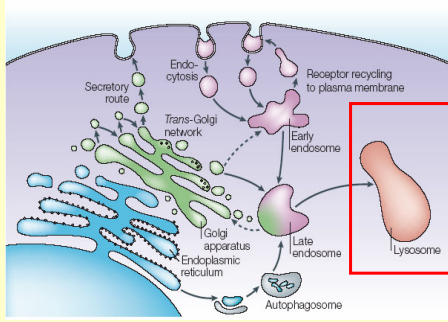
- Fédération des maladies du système nerveux Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- Centre de référence « maladies lysosomales à expression neurologique»

Voie de synthèse des gangliosides



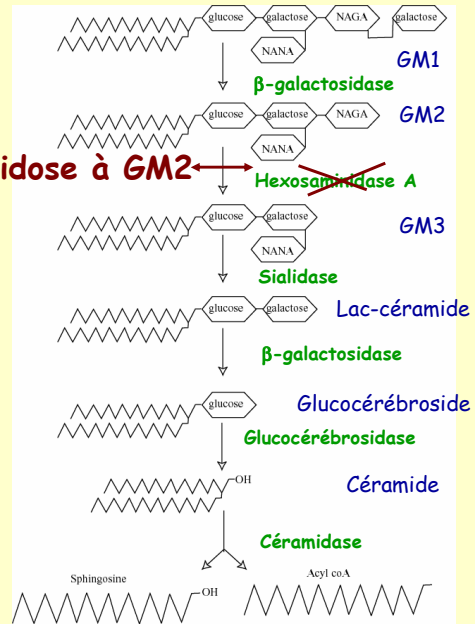
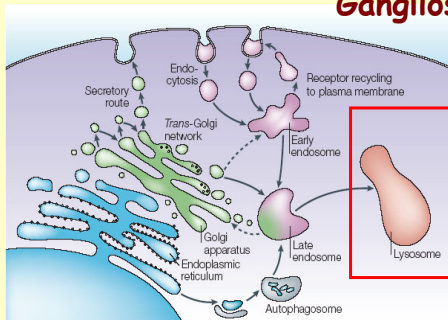
Voie de dégradation des gangliosides

Gangliosidose à GM1



Voie de dégradation des gangliosides

Gangliosidose à GM2



Gangliosidose à GM1 (déficit en β galactosidase)

Rôles de la β -galactosidase:

1. Dégradation des gangliosides (GM1)
2. Dégradation des mucopolysaccharides (Kérotane sulfate)
3. Dégradation des oligosaccharides

2 phénotypes (+ formes intermédiaires)

1. Gangliosidose à GM1
2. Maladie de Morquio type B

Sévérité=corrélée au taux enzymatique résiduel

Gangliosidose à GM1: formes cliniques

Type 1 (infantile):

- Début qq mois \gg décès après qq années
- Détérioration neurologique
- Macula rouge cerise
- Dymorphie faciale
- Hépatosplénomégalie
- Dysplasies squelettiques

Type 2 (juvénile) et Type 3 (chronique/adulte):

- Dysplasies osseuses (vertèbres et hanches)
- Dystonie
- Sd Parkinsonien
- Dysarthrie
- Détérioration cognitive (modérée)

Mlle D., 32 ans

Parents non apparentés, 2 frères et une soeur en bonne santé.

Naissance à terme normale. Marche à 10 mois

Vers 2 ans : tendance à poser la pointe du pied avant le talon.

Evolution très lentement progressive associant :

- Ralentissement du gestes, de la parole, de l'écriture.
- Dystonie généralisée
- Troubles intellectuels modérés
- Cyphoscoliose

Scolarité normale jusqu'à 10 ans.

SRT et gangliosidose à GM1

1) modèles animaux:

-Naturels: chats, chiens, moutons, veau

-Souris β -Gal $^{-/-}$: modèle de forme infantile
(Hahn et al., Hum Mol Genet, 1997)

- Accumulation précoce de GM1, GA1 dans le SNC
- Anomalies neuropath identiques aux formes infantiles
- Signes neurologiques apparaissent à l'âge adulte (tremblement, ataxie, marche anormale)

2) SRT chez la souris β -Gal $^{-/-}$:

NB-DGJ (Kasperzyk et al., J Neurochem, 2004 et J Lipids Res, 2005)

Avantages: pas de perte de poids ni troubles digestifs

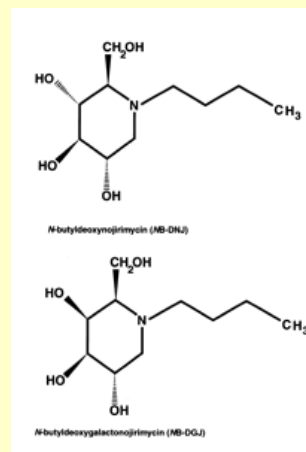
Traitement entre P2 et P15:

Diminution de la c° de gangliosides GM1 (40%)

Pas d'anomalies du développement

-Limite: pb des lésions squelettiques et viscérales dans la forme infantile

3) formes tardives: pas d'essai en cours (nb trop faible de patients?)



Gangliosidose à GM2

▪ β -hexosaminidases:

• 2 isoformes:

• Hex A: 1 sous unité α codée par HEXA et une sous unité β codée par HEXB

• Hex B: 2 sous unités β

• Dégradation des gangliosides (Hex A) et des oligosaccharides/mucopolysaccharides (HexA, Hex B)

▪ Gangliosidose à GM2:

• Déficit en hexosaminidase A ($\alpha\beta$) (Tay Sachs et variant B1: mutations du gène HEXA)

• Déficit en hexosaminidases A ($\alpha\beta$) + B ($\beta\beta$) (Sandhoff: mutation du gène HEXB)

• Déficit en activateur du GM2 (mutation du gène GM2A): variant AB

Gangliosidose à GM2: formes cliniques

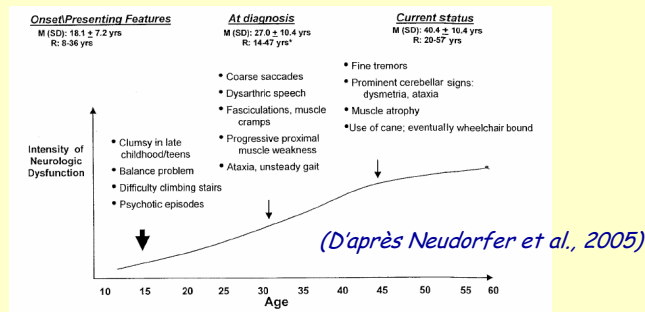
1) Forme infantile (début avant 1 an, décès avant 4 ans)

- Régression psychomotrice
- Troubles visuels (macula rouge cerise)
- Crises d'épilepsie
- Rigidité, macrocéphalie progressive

2) Forme tardive subaiguë (début avant 10 ans, décès avant 20 ans)

- Ataxie
- Régression des acquisitions
- Démence
- Spasticité/crises d'épilepsie
- Troubles visuels (macula rouge cerise, atrophie optique, rétinite pigmentaire)

3) Forme tardive chronique (début jusqu'à l'âge adulte)



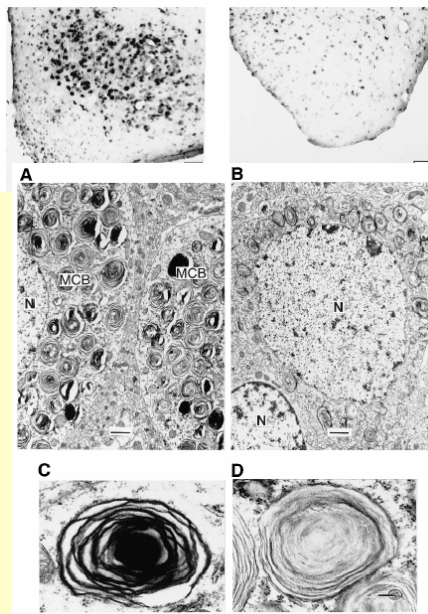
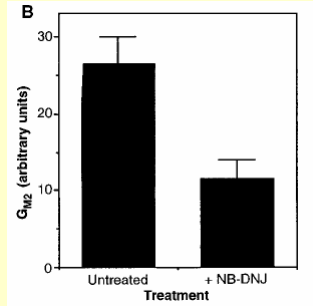
Signes fréquents	Autres signes+ rares
<ul style="list-style-type: none"> -atteinte du motoneurone (90%) -syndrome cérébelleux (75%) -syndrome pyramidal (75%) -troubles psychiatriques (50%) -dystonie 	<ul style="list-style-type: none"> - paralysie supra nucléaire -neuropathie sensitive douloureuse (rare) -troubles neurovégétatifs (séborrhée, dysautonomie) -Démence

SRT et gangliosidose à GM2

Modèle animaux:

- Mutants naturels: Chats (Sandhoff), chiens, moutons, cochon
- Souris *GM2A*^{-/-}
- Souris double mutante *HEXA*^{-/-}/*HEXB*^{-/-}
- Souris Tay Sachs (*HEXA*^{-/-}): Signes biochimiques (accumulation de GM2) et neuropathologiques mais pas de troubles neurologiques.
- Souris Sandhoff (*HEXB*^{-/-}): Accumulation GM2+neurodégénérescence

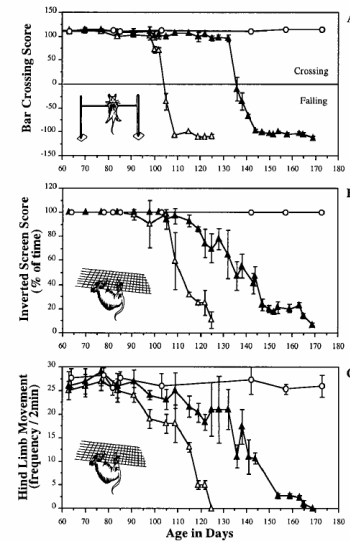
Miglustat/souris Tay Sachs (Pratt et al., Science, 1997)



Miglustat/souris Sandhoff (Jeyakumar et al., PNAS, 1999)

	Souris HEB ^{-/-}	Souris HEB ^{-/-} +Miglustat p.o. (entre 3 et 6 semaines post Natal)
Age moyen du début des signes neurologiques	65 jours	100 jours
Age moyen du décès	125 jours	170 jours

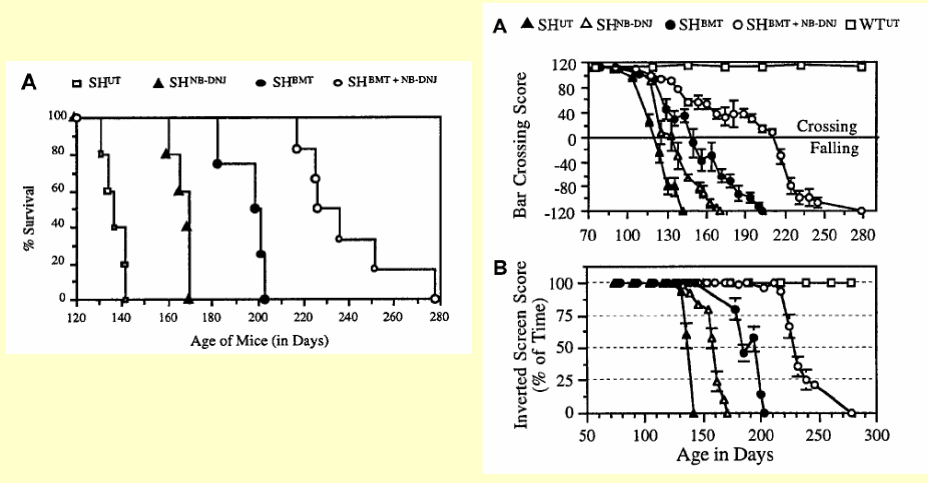
Miglustat: 2,4 ou 4,8 gr/kg/j



Miglustat+Greffe de moelle/souris Sandhoff

(Jeyakumar et al., Ann Neurol, 2004)

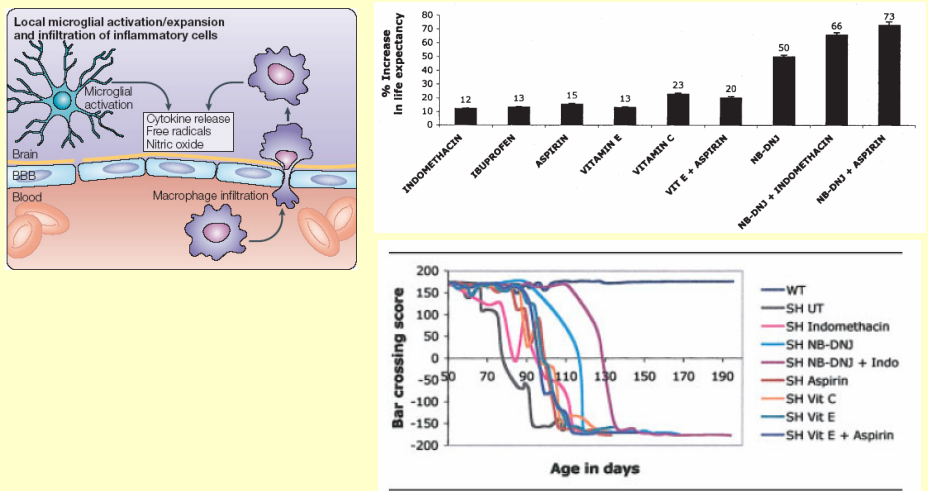
Greffe à 10-16 jours PN, Miglustat de S10 à S11 (600mg/kg/j)



Miglustat+AINS /souris Sandhoff

(Jeyakumar et al., Ann Neurol, 2004)

Miglustat 600 mg/kg/j S3 à S12+/- autres tt à partir de S7-S12



Essai du miglustat dans la gangliosidose à GM2 chez l'homme (Tay Sachs tardif)

Etude sur 30 patients (âge moyen 38 ans): 20 ont reçu du miglustat (200mgX3/j), 10 aucun traitement.

Durée 24 mois

Résultats en attente.....

Conclusions

1) SRT et gangliosidose à GM1:

- Faisabilité démontrée chez la souris dans la forme précoce
- NB-DGJ au lieu du NB-DNJ?
- Prescription compassionnelle dans les formes tardives?

2) SRT et gangliosidose à GM2:

- Faisabilité ++ dans formes tardives
- Formes précoces greffe de moelle osseuse?
- Associer AINS?