

## **139 B. Sandhoff (GM 2 type2)**

### **Synonymes :**

Gangliosidose GM2, type 2

Gangliosidose GM 2, variante O

Déficiences en hexosaminidase A et B

Nom le plus couramment utilisé :

La maladie de Sandhoff

### **Introduction**

La maladie de Sandhoff est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il suffit de penser à la transformation des aliments dans l'estomac : pour pouvoir utiliser les protéines, les graisses et les sucres, de gros morceaux de nourriture doivent être transformés en petits morceaux. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Pour chaque étape de la décomposition de ces morceaux d'aliments, il faut des substances spéciales qui rendent cela possible : ce sont les enzymes. Tout comme les aliments dans l'estomac, la dégradation des substances se fait également dans chaque cellule du corps. Il s'agit généralement de substances provenant du sang qui ne sont plus nécessaires (par exemple, des cellules sanguines devenues trop vieilles). Là aussi, les enzymes font le travail de décomposition. Si une enzyme présente un problème, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule. Si cela donne lieu à des plaintes, nous appelons cela une maladie métabolique.

### **Contexte**

La maladie de Tay Sachs et la maladie de Sandhoff sont des variantes d'une maladie lysosomale de surcharge : la GM2. Les deux maladies sont indissociables l'une de l'autre sur la base des symptômes. Le docteur Sandhoff a montré en 1968 que la maladie de Sandhoff se distingue biochimiquement de la maladie de Tay Sachs. Dans la maladie de Sandhoff, il y a non seulement un défaut dans l'enzyme hexosaminidase A, mais aussi dans l'hexosaminidase B.

### *Maladies lysosomales de surcharge*

Les lysosomes font partie des cellules humaines. Ce sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les molécules sont décomposées. Il s'agit de vieilles parties de cellules cassées ou, par exemple, de parties de virus ou de bactéries qui ont été détruites par l'organisme. Dans ces lysosomes, les grosses molécules sont coupées en plus petits morceaux, après quoi elles sont réutilisées par la cellule. Les 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des molécules qu'ils doivent décomposer. Dans un lysosome, il existe des dizaines d'enzymes actives, chacune effectuant une étape spécifique dans la découpe d'une substance. Si une enzyme est manquante ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut être effectuée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'accumulation lysosomale : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome.

Cela a des conséquences pour la cellule et, en fin de compte, pour les organes et le corps.

### *Sphingolipides*

Le groupe des maladies de surcharge lysosomale peut être subdivisé en fonction du type de substance indésirable qui s'accumule dans les lysosomes. Dans les sphingolipides, il s'agit d'un certain type de graisse. Celles-ci s'accumulent dans les lysosomes, ce qui rend les cellules extrêmement grosses et mousseuses au microscope. La composition exacte de ces cellules de mousse diffère et est souvent caractéristique d'une certaine maladie.

#### *L'enzyme défectueuse dans la maladie de Sandhoff*

La maladie de Sandhoff est causée par des défauts dans les enzymes hexosaminidase A et hexosaminidase B. Il y a une erreur dans le code génétique pour un composant d'enzyme qui est un élément de base pour les deux enzymes.

#### *Rareté*

La maladie de Sandhoff est une maladie très rare : environ un enfant sur 400 000 naît vivant.

#### **Symptômes**

La maladie de Sandhoff est causée par un manque d'activité des enzymes hexosaminidase A et hexosaminidase B. Cela entraîne l'accumulation de certaines graisses (gangliosides) dans le cerveau. Cette accumulation a de graves conséquences, dont les premiers signes se manifestent entre le troisième et le sixième mois de la vie. Les symptômes cliniques sont très similaires à ceux de la maladie de Tay Sachs. Des formes plus tardives sont également connues, mais elles sont très rares.

#### *Variante classique de la maladie de Sandhoff*

Les enfants atteints de la maladie de Sandhoff naissent normalement, mais présentent souvent les premiers symptômes de leur maladie dès l'âge de quelques mois. Les premiers signes diffèrent d'un patient à l'autre. Il y a souvent un retard dans le développement mental et moteur, le développement de la marche et de la parole étant souvent le premier à être affecté. Les enfants touchés sont agités et ont moins de contact visuel. Ils sont aussi souvent léthargiques et boîtent à cause d'un manque de tension musculaire.

Parfois, un patient apprend à ramper et à s'asseoir. Avec le temps, cependant, il perd à nouveau ces compétences. Ils disparaissent généralement à l'âge de 10 à 12 mois, mais cela peut varier. Le déclin moteur et mental se poursuit généralement rapidement par la suite. Les crises d'épilepsie, dues à l'altération du système nerveux central, commencent généralement à l'âge d'un an, mais peuvent aussi survenir plus tard.

Sur la rétine de leurs yeux, on peut parfois voir une tache rouge cerise claire (la "tache rouge cerise"). Tout comme leurs capacités motrices, leur vision se détériore également. Ils voient moins bien et finissent souvent par devenir aveugles.

La détérioration totale conduit souvent à un état végétatif, généralement à partir de la deuxième année de vie.

Un enfant atteint de la forme classique de la maladie de Sandhoff meurt généralement avant la troisième année de vie. La pneumonie, causée par une respiration superficielle ou l'impossibilité de tousser, est souvent la cause directe du décès. Il existe également des formes dites à apparition tardive, où le diagnostic est posé plus tard dans l'enfance. Le diagnostic est alors souvent établi à la suite d'un retard de développement mental et/ou moteur. Cependant, ces formes plus tardives présentent généralement des symptômes à l'âge du jeune enfant. Cela indique qu'il existe également dans ce groupe des formes dans

lesquelles la progression de la maladie est plus lente et les patients peuvent survivre jusqu'à l'âge de 15 ans et parfois même de 20 ans.

### **Diagnostic**

Le diagnostic est établi sur la base des symptômes. Le diagnostic peut être confirmé en examinant l'activité de l'enzyme hexosaminidase A et B. Les jeunes patients atteints de la maladie de Sandhoff n'ont aucune activité enzymatique mesurable. Les patients présentant une variante plus tardive ont une activité pouvant atteindre 4 % de la normale.

Grâce à la recherche génétique, il est possible de détecter le défaut exact du gène. Cela peut être nécessaire pour le dépistage prénatal lors d'une grossesse ultérieure.

### **Traitement**

Dans la plupart des cas, il n'existe aucun traitement pour arrêter les effets de la maladie de Sandhoff. Le traitement vise généralement à combattre les symptômes de la maladie, afin de permettre aux patients de vivre le plus agréablement possible, le plus longtemps possible.

Avec le miglustat (Zavesca), une substance qui inhibe la production de matériaux d'empilement (thérapie de réduction du substrat), des tentatives ont été faites pour combattre la maladie, mais les résultats obtenus jusqu'à présent ne sont pas convaincants. S'il n'y a pratiquement pas encore de dommages neurologiques, les patients peuvent parfois bénéficier d'une transplantation de cellules souches allogéniques : des cellules souches sanguines saines provenant d'un donneur sont données au patient. Ces cellules saines peuvent en partie pénétrer dans le cerveau et y libérer des enzymes. L'expérience de ce traitement est encore limitée.

Les autres méthodes de traitement possibles sont la thérapie de remplacement d'enzymes, la réduction améliorée du substrat et la thérapie génique. Des études sur les cellules montrent que l'enzyme elle-même peut pénétrer dans les cellules. Jusqu'à présent, cependant, les résultats de la thérapie enzymatique de substitution pour les formes de maladies d'accumulation lysosomales qui affectent également le cerveau n'ont pas été concluants. Il semble peu probable que cette forme de thérapie apporte une solution. Une autre évolution est celle de la réduction du substrat : en inhibant partiellement la production des sphingolipides, il y a moins de surcharge. Chez les animaux, il semble qu'une meilleure survie puisse être obtenue par des moyens qui inhibent cette production. Cependant, le miglustat, un agent oral qui peut partiellement passer la barrière hémato-encéphalique, est expérimenté avec prudence. Les premières observations n'ont encore montré aucun avantage, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires.

### **Hérédité**

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".