

139 A. Tay-Sachs (GM2 type 1)

Synonymes :

Gangliosidose GM2, type 1
Gangliosidose GM2, variante B
Déficiency en hexosaminidase A
Déficit de l'HEXA
Nom le plus couramment utilisé :
La maladie de Tay-Sachs

Introduction

La maladie de Tay-Sachs est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une substance particulière ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit potentiellement important est trop peu ou parfois pas du tout formé. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

La maladie de Tay-Sachs et la maladie de Sandhoff sont des variantes d'une maladie de surcharge lysosomale : la gangliosidose GM2. La maladie porte le nom de deux médecins. Le premier, l'ophtalmologue britannique Warren Tay, a décrit le premier patient présentant la tache rouge sur la rétine caractéristique de Tay-Sachs en 1881. Des années plus tard, le neurologue américain Bernard Sachs a été le premier à décrire les changements dans les cellules corporelles des patients de la Tay-Sachs. Il a également été le premier à constater l'hérédité de la maladie.

De nombreux patients atteints de la maladie de Tay-Sachs sont d'origine juive d'Europe de l'Est. Mais la maladie se manifeste également en dehors de cette communauté.

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, une cinquantaine d'enzymes sont 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 de surcharge 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 d'accumulation 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 Tay-Sachs

La maladie de Tay-Sachs est causée par un défaut de l'enzyme hexosaminidase A.

Rareté

La maladie de Tay-Sachs est fréquente chez les Juifs ashkénazes d'Europe centrale et orientale. Un juif ashkénaze sur trente est porteur de la maladie et, dans la population juive, elle touche un nouveau-né sur 3 900. Le dépistage ciblé avant la naissance dans ces populations a permis de réduire considérablement le nombre d'enfants nés avec la maladie de Tay-Sachs. En Belgique, l'incidence de la maladie de Tay-Sachs est encore très sporadique.

Symptômes

La maladie de Tay-Sachs est causée par un manque d'activité de l'enzyme hexosaminidase A. Cela entraîne l'accumulation de certaines graisses (gangliosides) dans le cerveau. Cette accumulation a de graves conséquences, dont les premiers signes apparaissent généralement entre le troisième et le cinquième mois de la vie. Il existe également des formes plus tardives de la maladie. Celles-ci sont beaucoup plus rares.

Variante classique de la maladie de Tay-Sachs

Les enfants atteints de la maladie de Tay-Sachs naissent normalement, mais présentent souvent les premiers symptômes de leur maladie dès l'âge de quelques mois. Les premiers signes varient d'un patient à l'autre. Il y a souvent un retard dans le développement mental et moteur. Les enfants touchés sont agités et ont moins de contact visuel. Ils sont aussi souvent léthargiques et boîtent à cause de 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. Ensuite, le déclin moteur et mental se poursuit très rapidement. Les crises d'épilepsie, dues à l'altération du système nerveux central, commencent généralement à l'âge d'un an.

Dans leurs yeux, on peut voir une tache rouge cerise claire (la "tache rouge cerise"). Tout comme leurs capacités motrices, la vision du patient se détériore également. Les enfants 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 maladie de Tay-Sachs meurt généralement à un jeune âge. La pneumonie, causée par une respiration superficielle ou l'incapacité de tousser, ou l'épilepsie non traitable sont souvent des causes de décès.

Tay-Sachs juvénile

Dans la rare variante juvénile de la maladie de Tay-Sachs ou de Bernheimer-Seitelberger, les symptômes apparaissent plus tard que dans la variante classique de la maladie de Tay-Sachs. En effet, l'activité enzymatique de l'hexosaminidase A est légèrement plus élevée. En conséquence, des troubles de la coordination se manifestent entre la deuxième et la sixième

année de vie, suivis d'une démence progressive, d'une perte de la parole et d'une spasticité croissante avant la dixième année de vie. En général, la perte de vision survient à un stade beaucoup plus tardif que dans la variante classique de Tay-Sachs. Un stade végétatif est généralement atteint à l'âge de 10-12 ans, suivi par la mort quelques années plus tard.

Tay-Sachs adulte

Certains patients atteints de la maladie de Tay-Sachs n'en ressentent les symptômes que plus tard dans leur vie, généralement entre 15 et 30 ans. Les premiers symptômes sont la maladresse et de subtils changements de comportement.

Plus tard, les patients développent d'autres problèmes neurologiques, comme une faiblesse musculaire, des crampes, des troubles de la coordination et des difficultés d'élocution.

Certains patients développent également des problèmes mentaux, tels que des pertes de mémoire, des difficultés de compréhension et une baisse des résultats scolaires. Ils peuvent présenter des changements de comportement, notamment une diminution de l'attention et des changements de personnalité, ainsi que des psychoses et des dépressions.

Cette forme de Tay-Sachs est encore inconnue, ce qui rend difficile l'établissement d'un pronostic sur l'espérance de vie.

Diagnostic

Le diagnostic est établi sur la base des symptômes. Le diagnostic peut être confirmé par l'examen de l'activité de l'enzyme hexosaminidase-A. Les patients infantiles, atteints de la forme classique de la maladie de Tay-Sachs, 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

Il n'existe actuellement aucun traitement connu pour arrêter les effets de la maladie de Tay-Sachs. Tout vise à combattre les symptômes de la maladie, à faire en sorte que les patients vivent le plus agréablement possible, le plus longtemps possible.

Il existe peu de rapports sur les effets de la thérapie de déprivation du substrat avec le Zavesca® chez les jeunes enfants atteints de la maladie de Tay-Sachs. Des recherches sont également en cours sur l'effet de ce traitement chez les adultes atteints de la forme tardive de la maladie. Dans cette forme de thérapie, le médicament en question tente de réduire la production de la substance, qui ne peut être décomposée en cas de Tay-Sachs. Les effets de ce traitement semblent jusqu'à présent décevants, surtout chez les jeunes enfants. Les autres méthodes de traitement sur lesquelles on fonde des espoirs pour l'avenir sont la thérapie enzymatique de substitution et la thérapie génique, dans laquelle l'enzyme ou le gène manquant doit être inséré. Pour l'instant, tout cela est encore un avenir lointain.

Hérédité

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