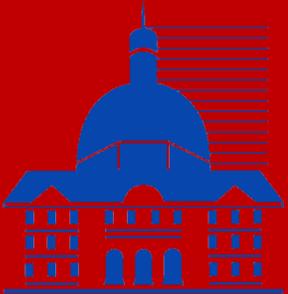


Ambroxol et Gaucher neuronopathique



Yann NADJAR

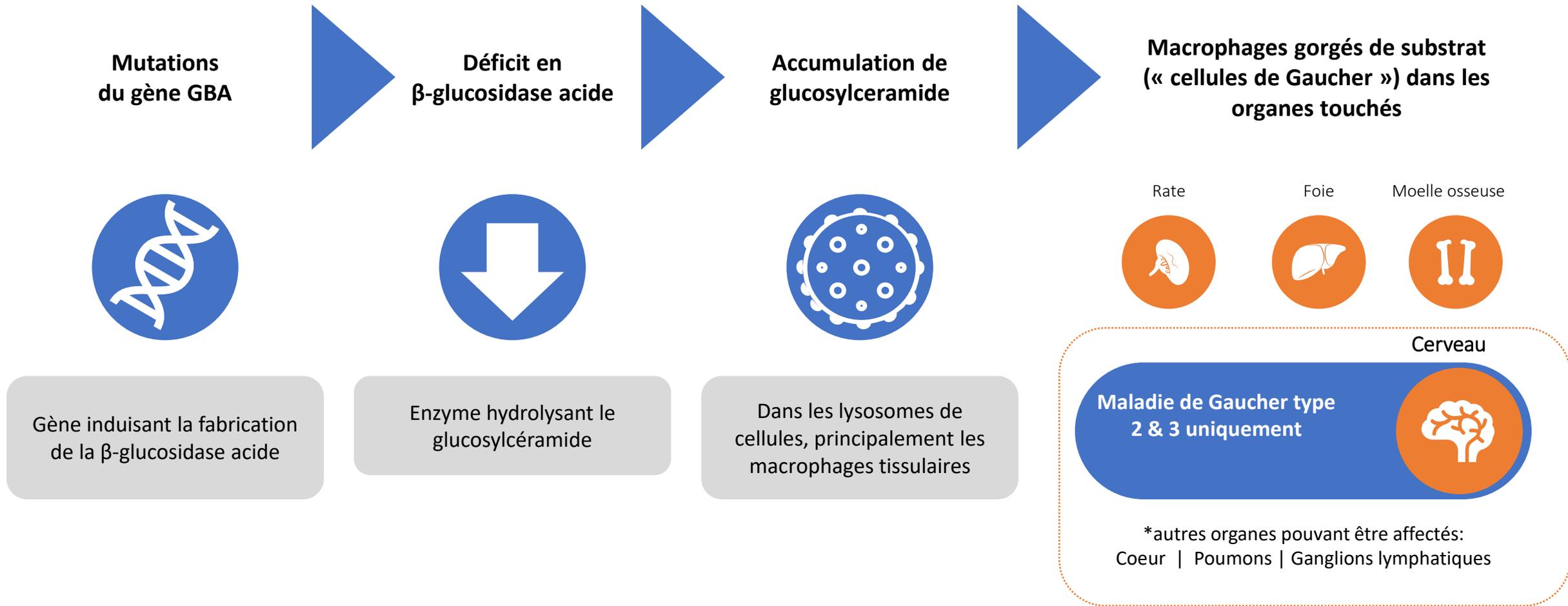
Département de Neurologie Hôpital Pitié-Salpêtrière
UF Neuro-Métabolisme



Centre de Référence des Maladies Métaboliques et Lysosomales Neurologiques

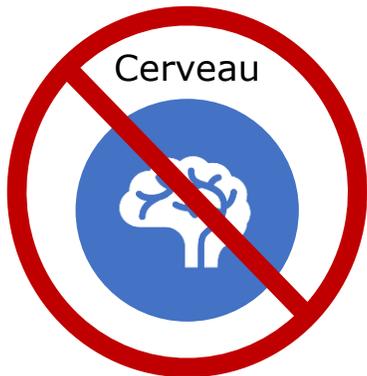
Journée Gaucher 2026

Gaucher neuronopathique (nGD)



Gaucher neuronopathique (nGD)

Aucun traitement approuvé pour traiter les manifestations neurologiques de la MG3



- Aucun traitement actuellement approuvé ne traverse la barrière hémato-encéphalique
- Aucun des traitements actuels n'a d'effet sur les symptômes neurologiques
- Les traitements qui traversent la barrière hémato-encéphalique sont nécessaires pour traiter les manifestations neurologiques

TES approuvés pour les manifestations systémiques de la MG3

Imiglucérase	Approuvé en Europe dont la France (AMM centralisée) pour indication MG3 et MG1
Vélaglucérase	Approuvé dans quelques pays mais pas en Europe pour indication MG3 (uniquement MG1 en Europe)
Taliglucérase	Approuvé dans quelques pays mais pas en Europe

Rate



Foie



Moelle osseuse



Criblage pharmacologique

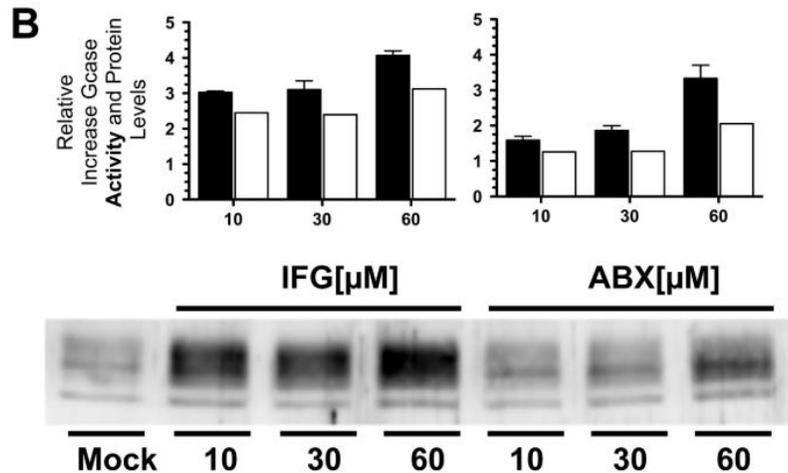
Identification and Characterization of Ambroxol as an Enzyme Enhancement Agent for Gaucher Disease^{*[5]}

Received for publication, April 23, 2009, and in revised form, June 23, 2009. Published, JBC Papers in Press, July 3, 2009. DOI: 10.1074/jbc.M109.012393

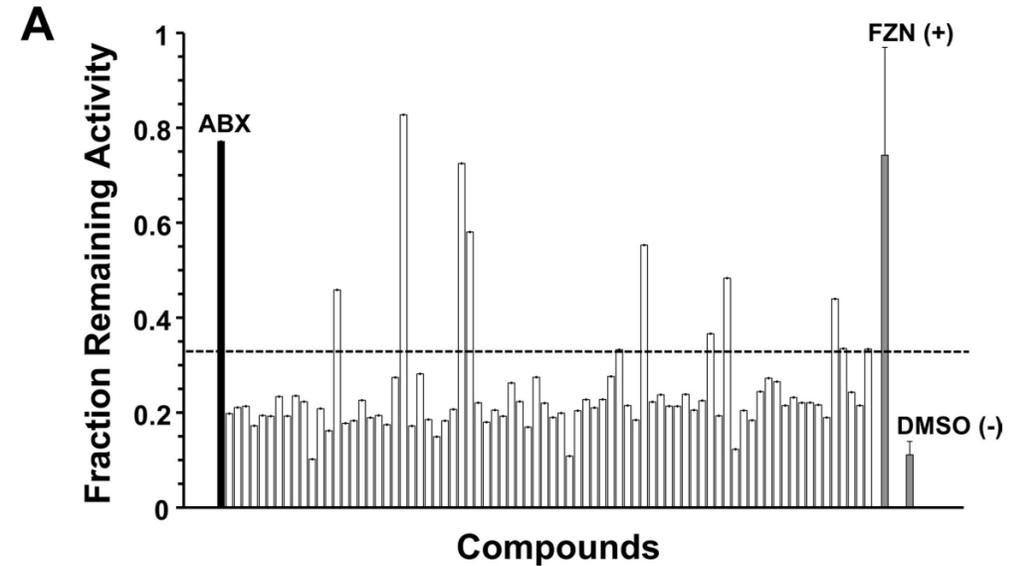
Gustavo H. B. Maegawa^{†§¶1}, Michael B. Tropak[§], Justin D. Buttner[§], Brigitte A. Rigat[§], Maria Fuller^{||}, Deepangi Pandit^{**}, Liangiie Tang^{**}, Gregory J. Kornhaber^{**}, Yoshitomo Hamuro^{**}, Joe T. R. Clarke^{†§¶}, and Don J. Mahuran^{§††2}

From the [†]Division of Clinical and Metabolic Genetics, Department of Paediatrics, and [§]Genetic and Genome Biology Program, Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada, the [¶]Institute of Medical Sciences, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A8, Canada, the ^{||}Lysosomal Diseases Research Unit, SA Pathology at Women's and Children's Hospital, and Department of Pediatrics, University of Adelaide, Adelaide, South Australia 5005, Australia, ^{**}ExSar Corporation, Monmouth Junction, New Jersey 08852, and the ^{††}Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 1L5, Canada

2009



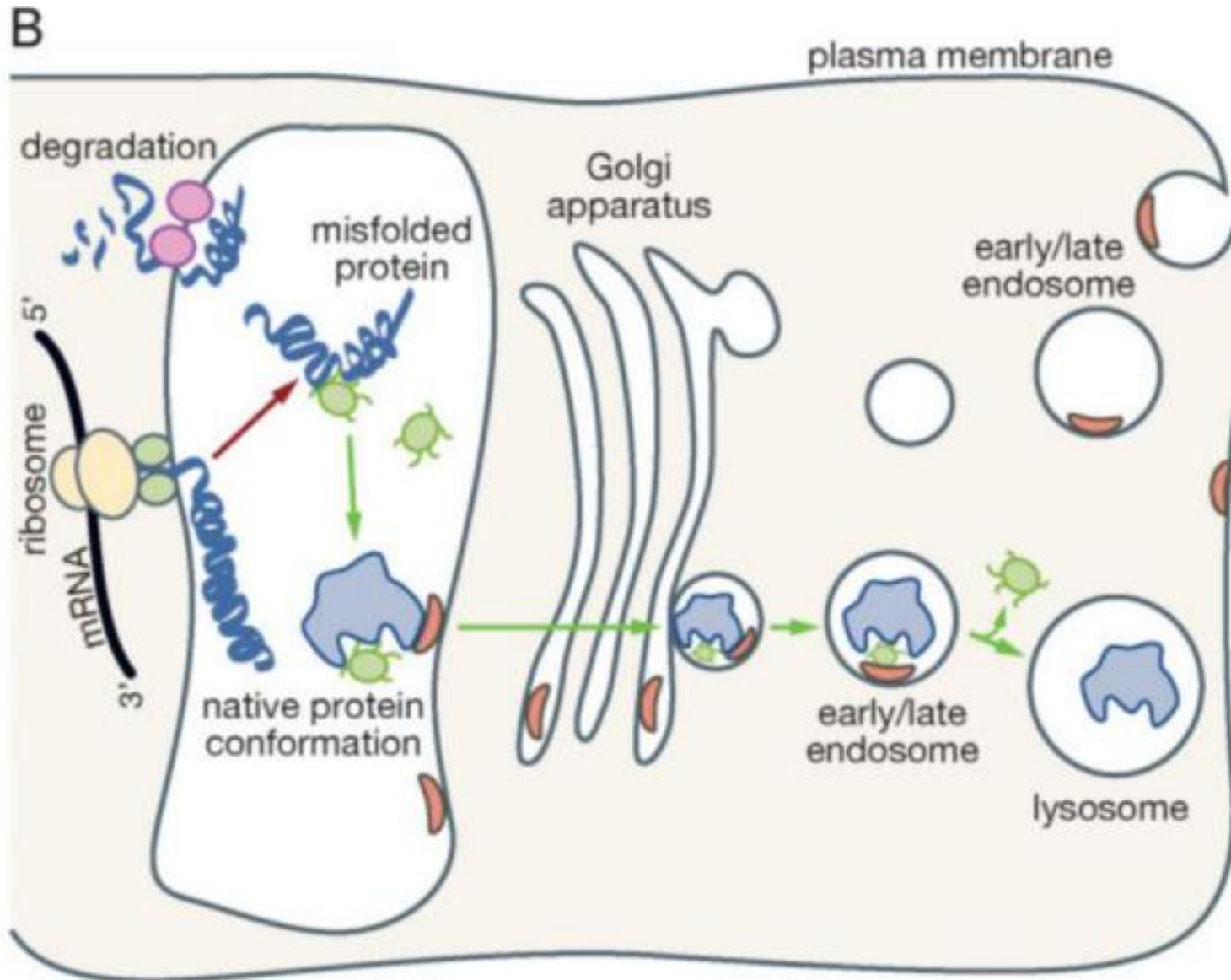
Activité enzymatique (noir) et WB (blanc) sur fibroblastes F213I/L444P



IUPAC Name	Structure	IC ₅₀ pH 4.3	IC ₅₀ pH 5.6	IC ₅₀ pH 6.7
Trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-aminocyclohexanol (Ambroxol)		NI (1100) ^a	31	8.1

Inhibiteur mixte
Non inhibiteur à pH acide

Mécanisme d'action comme molécule chaperonne



Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics

RCP Ambroxol 2022 (cp 60mg, 120mg /j en 2 prises, adulte)

- L'ambroxol possède des **propriétés mucokinétiques et expectorantes**.
- Traitement des troubles de la sécrétion bronchique de l'adulte, notamment au cours des affections bronchiques aiguës et des épisodes aigus des bronchopneumopathies chroniques.
- **Seule CI : hypersensibilité**
- Aucun symptôme spécifique de surdosage n'a été rapporté chez l'homme.
- Des cas de **réactions cutanées sévères** de type érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/syndrome de Lyell et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) associées à l'administration de chlorhydrate d'ambroxol ont été rapportés.
- Pharmacocinétique
 - La **demi-vie d'élimination est d'approximativement 10 heures**
 - **Élimination hépatique**
 - La **biodisponibilité** absolue après la prise d'un comprimé à 30 mg a été de 79 %
 - Le **volume de distribution apparent** après l'administration orale a été estimé à 552 l.
- Données de sécurité pré-clinique
 - **L'indice de toxicité aiguë du chlorhydrate d'ambroxol est faible**
 - **Dans les études de toxicité chronique, les doses orales de 150 mg/Kg/jour (souris, 4 semaines), 50 mg/Kg/jour (rat, 52 et 78 semaines), 40 mg/Kg/jour (lapin, 26 semaines) et 10 mg/Kg/jour (chien, 52 semaines) ont été les doses sans effet nocif observé (NOAEL).**

Ambroxol forte dose chez les patients nGD

Clinical and preclinical insights into high-dose ambroxol therapy for Gaucher disease type 2 and 3: A comprehensive systematic review

Bibiche den Hollander^{a,b,c,d}, Hoang Lan Le^{d,e}, Eleonora L. Swart^e, Hennie Bikker^f, Carla E.M. Hollak^g, Marion M. Brands^{a,b,c,d,h,*}

^a Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Pediatrics, Emma Children's Hospital, Meibergdreef 9, Amsterdam, the Netherlands

^b Amsterdam UMC, Emma Center for Personalized Medicine, Amsterdam, the Netherlands

^c United for Metabolic Diseases, the Netherlands

^d Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Inborn Errors of Metabolism, Amsterdam, the Netherlands

^e Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Meibergdreef 9, Amsterdam, the Netherlands

^f Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Human Genetics, Meibergdreef 9, Amsterdam, the Netherlands

^g Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Endocrinology and Metabolism, Meibergdreef 9, Amsterdam, the Netherlands

^h Amsterdam Reproduction & Development Research Institute, Amsterdam, the Netherlands

Forte dose : 30 mg/kg/j, soit 1800mg par jours (900mg 2*/j) chez un adulte de 60 kgs.

Regarding the safety assessment, all patients tolerated ambroxol doses up to a maximum of 35 mg/kg/day. The study identified **11 mild to moderate drug-related adverse events in five patients**, such as hypouricemia, productive cough, increased sputum, transient proteinuria, vomiting, and erythema at the gastrostomy site (Table S3). All patients fully recovered, and **no serious adverse drug events** were reported.

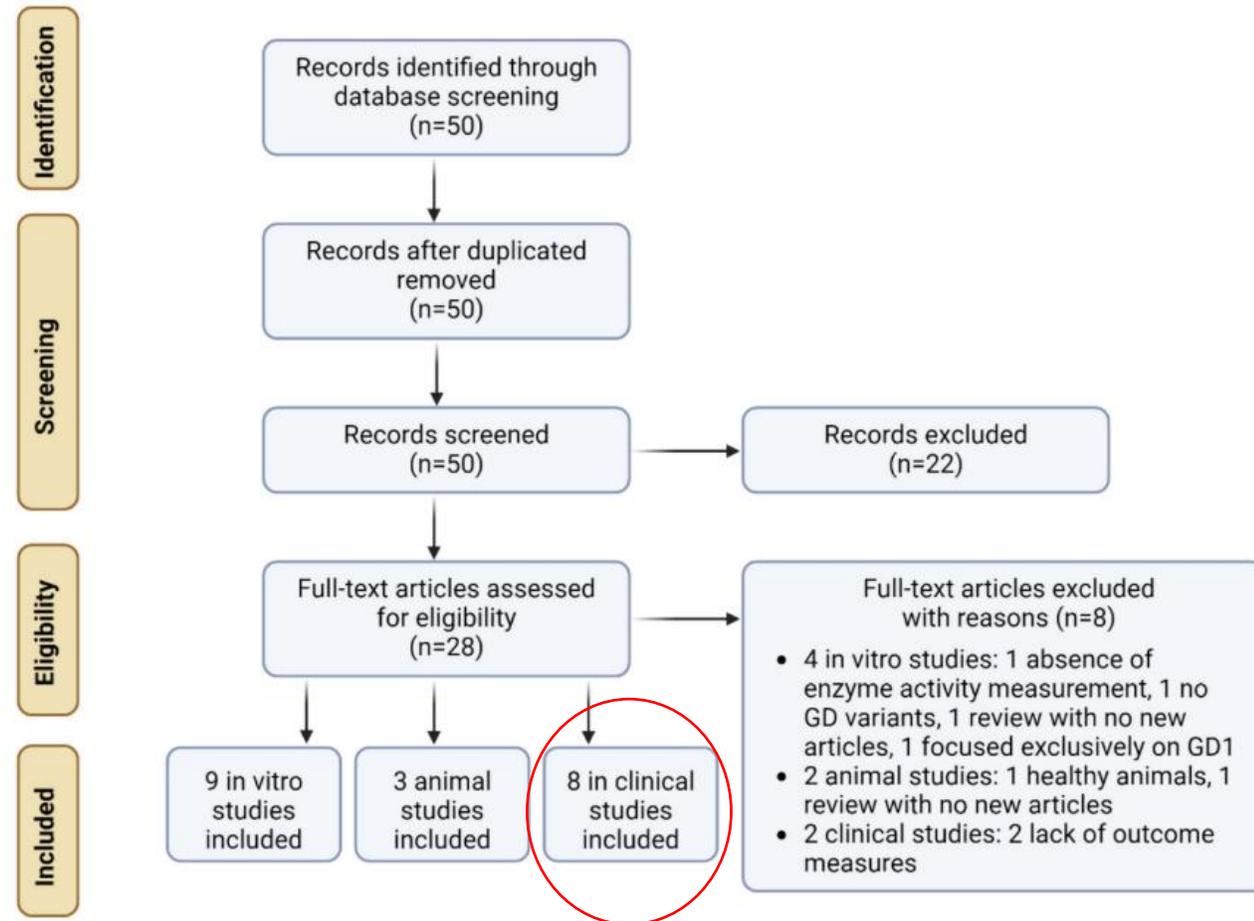


Fig. 2. Flow chart illustrating the systematic review process.

Etude avec long suivi de 10 ans (Hwang)

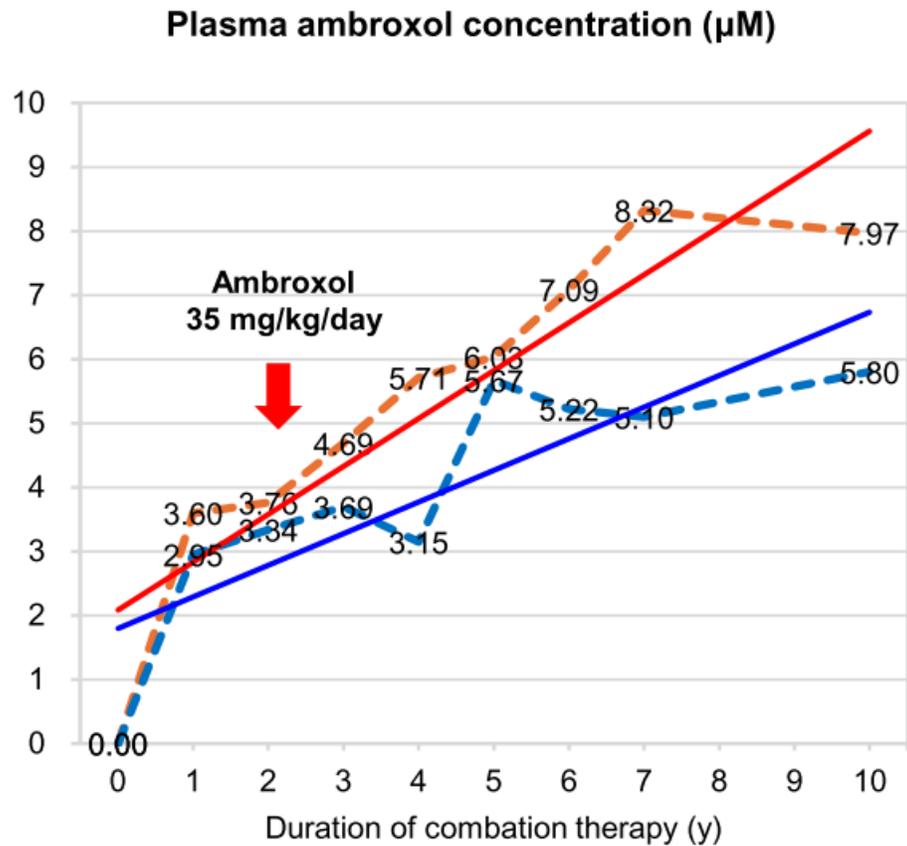
A 10-year follow-up of high-dose ambroxol treatment combined with enzyme replacement therapy for neuropathic Gaucher disease

Soojin Hwang^{1,2} , Hyunwoo Bae¹, Ji-Hee Yoon¹ 
 Dohyung Kim¹, Hyo-Sang Do³ , Sun Hee Heo³, Soyoung Kim³ 
 Han-Wook Yoo⁴ , Majdolen Istaiti⁵ , Ari Zimran⁵ 
 Beom Hee Lee^{1,2} 

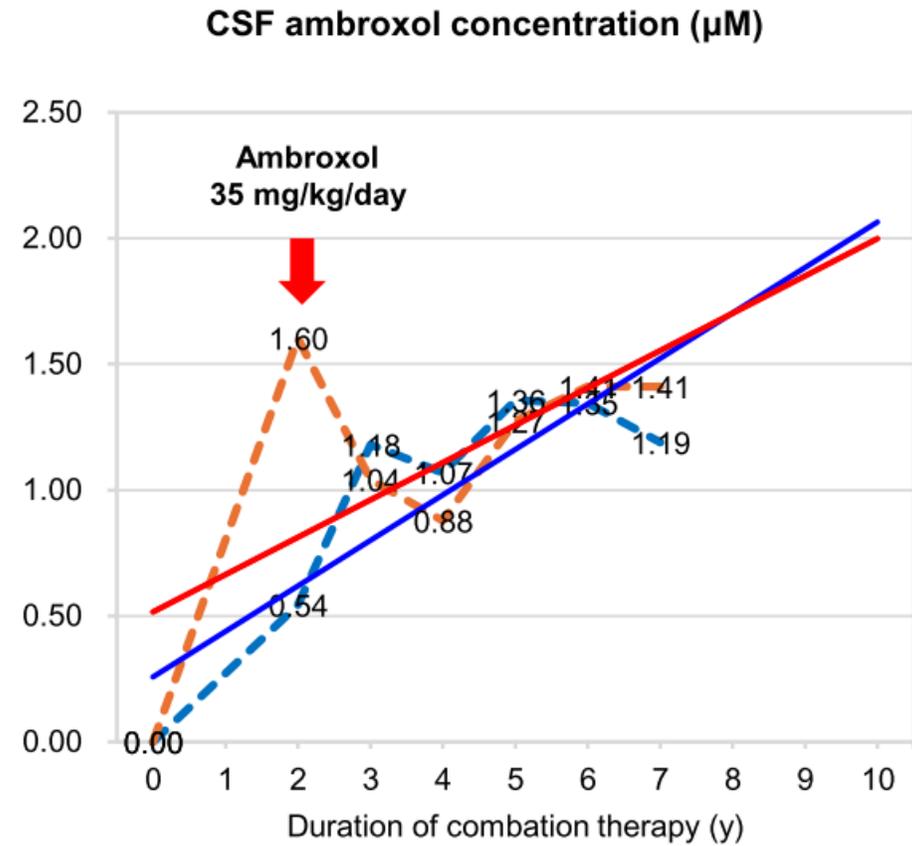
(A)

	No.	Sex	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	Genotype	Age of onset (y)	Age at neurological symptom onset (y)	Presenting symptoms	Age of ERT (y)	Initiation age for ambroxol therapy (y)	mSST scores at initiation	Functional independence at initiation	Duration of combination therapy (y)	Current dose (mg/kg/d)
EMP Mild group	1	F	26	160	51	N227S/P210fsX21	10	10	Hepatosplenomegaly, myoclonus, GTC seizure, intellectual disability	11	16	8	Minimal dependency Walk alone	10	35
	2	F	28	158	48	F252I/L483P	3	13	Hepatosplenomegaly, myoclonus, ataxia, intellectual disability	4	18	7	Minimal dependency Walk alone	10	35
EMP (n=4)	3	F	39	158	63	N227S/R296Q	24	24	Hepatosplenomegaly, myoclonus, GTC seizure, intellectual disability	32	33	9.5	Minimal dependency Walk alone	6	35
	4	F	27	160	46	L483P/L483P	1	25	Hepatosplenomegaly, pancytopenia, absence/GTC seizure	3	25	4	Minimal dependency Walk alone	2	35
EMP Severe group	5	F	32	166	55	N227S/R296Q	10	10	Hepatosplenomegaly, myoclonus, GTC seizure, intellectual disability	16	22	14	Severe dependency Walk with support	10	35
EMP (n=2)	6	F	28	155	45	N227S/R296Q	9	10	Hepatosplenomegaly, Thrombocytopenia, myoclonus, GTC seizure, intellectual disability	13	18	20	Severe dependency Walk with support Gastrostomy	10	35

Passage BHE (Hwang)



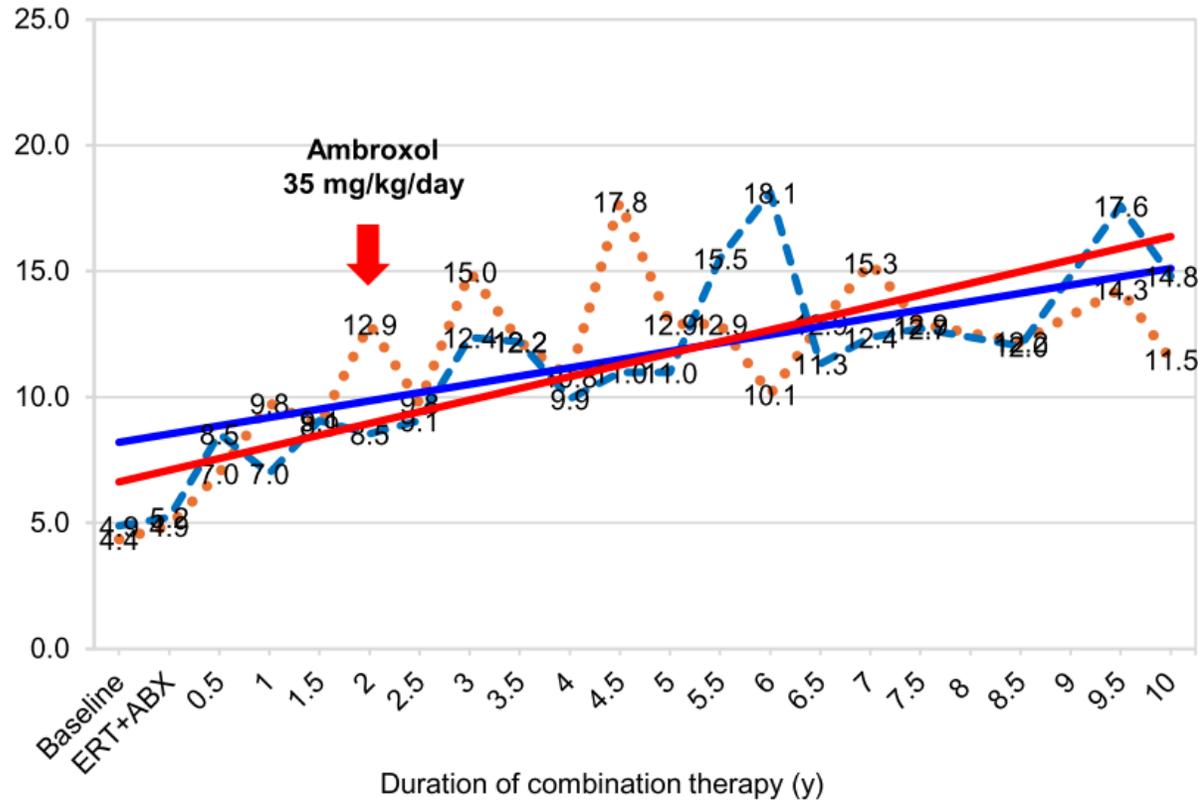
B



Activité Gcase leucocytaire (Hwang)



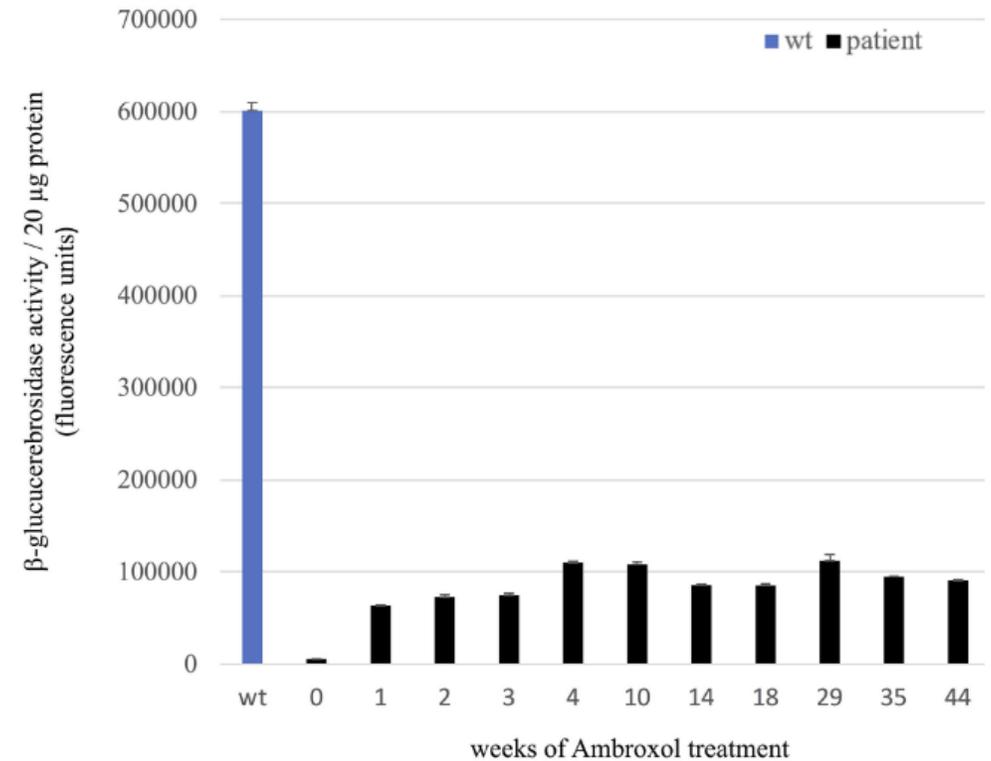
GCase activity (% of normal)



Patient blood lymphocytes

Promising Effect of High Dose Ambroxol Treatment on Neurocognition and Motor Development in a Patient With Neuropathic Gaucher Disease 2

Charlotte Aries^{1*}, Benjamin Lohmöller^{1*}, Stephan Tiede^{1,2}, Karolin Tauber^{1,2}, Guido Hartmann⁴, Cornelia Rudolph¹ and Nicole Muschol^{1*}



25mg/kgs

Activité GCase

De X 2.1 à 3,5

Table 3. Pharmacokinetics and biochemical efficacy of ambroxol at 25 mg/kg/day.

Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
GCase activity in lymphocytes, nmol/mg protein/h (% of control)									
Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx
3.2 (13.7)	10.1 (43.0)	5.8 (24.7)	12.5 (53.2)	7.1 (30.1)	24.7 (105.0)	4.3 (18.1)	14.2 (60.3)	23.6 ⁴ (100.6)	34.0 (145.0)

Control ($n = 68$) 23.5 ± 5.3

Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study

Aya Narita¹, Kentarou Shirai¹, Shinji Itamura¹, Atsue Matsuda¹, Akiko Ishihara², Kumi Matsushita², Chisako Fukuda³, Norika Kubota⁴, Rumiko Takayama⁵, Hideo Shigematsu⁵, Anri Hayashi⁶, Tomohiro Kumada⁶, Kotaro Yuge⁷, Yoriko Watanabe⁷, Saori Kosugi⁸, Hiroshi Nishida⁸, Yukiko Kimura⁸, Yusuke Endo⁹, Katsumi Higaki¹⁰, Eiji Nanba¹⁰, Yoko Nishimura¹, Akiko Tamasaki¹, Masami Togawa¹, Yoshiaki Saito¹, Yoshihiro Maegaki¹, Kousaku Ohno¹ & Yoshiyuki Suzuki¹¹

Parfois absence de réponse, sans facteur explicatif clair

Evolution clinique (Hwang)

(C)

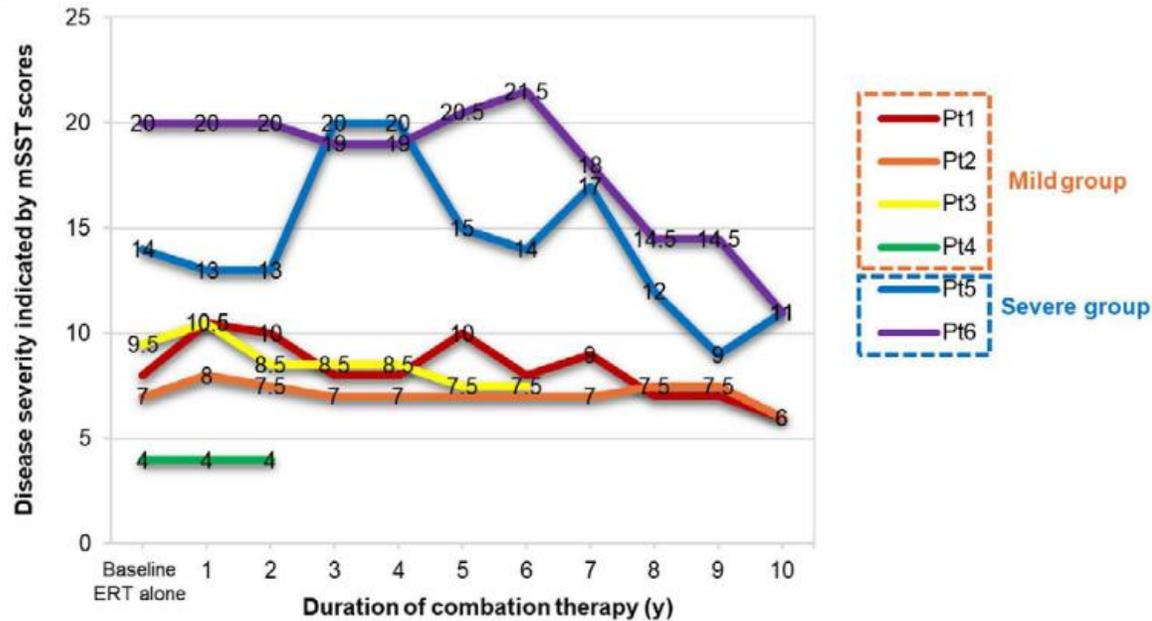
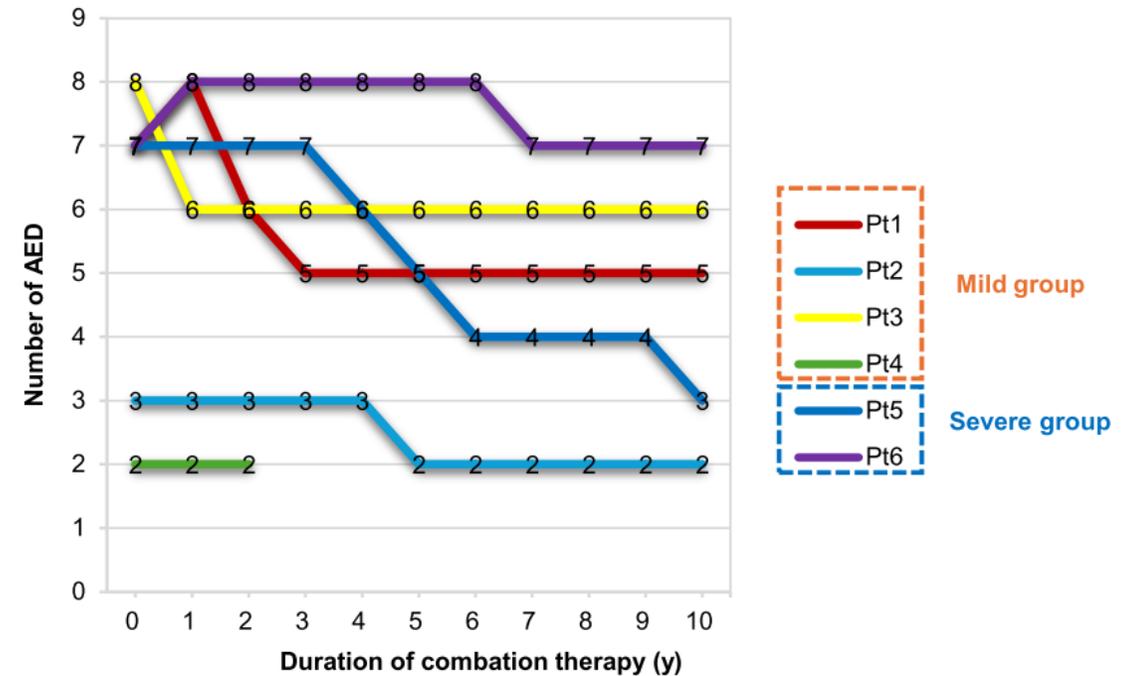


Figure S1. Anti-epileptic drugs administered throughout ambroxol treatment.



“The seizure frequency decreased from 5.5 to 1.0 per 2 weeks in the total patient population, with the mild group achieving seizure absence.”

Lyso-GL1 dans le LCR

Diminution de 12 à 37%

Table 3. Pharmacokinetics and biochemical efficacy of ambroxol at 25 mg/kg/day.

	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx	Baseline	Post-Tx
CSF GlcSph levels, pg/mL	18.2	16.1	26.6	15.0	49.1	30.4	635	533 ¹	146	118
Control (n = 37)	<10.0									

The effects of treatment were analyzed at the following times: patient 1, month 36; patients 2 and 3, month 12; patient 4, month 24; and patient 5, month 6.

¹The timing of assessment was month 12.

²The CSF trough concentration of ambroxol was calculated from each patient's penetration rate.

³The penetration rate of ambroxol was calculated as the peak CSF value/peak serum value × 100 (%).

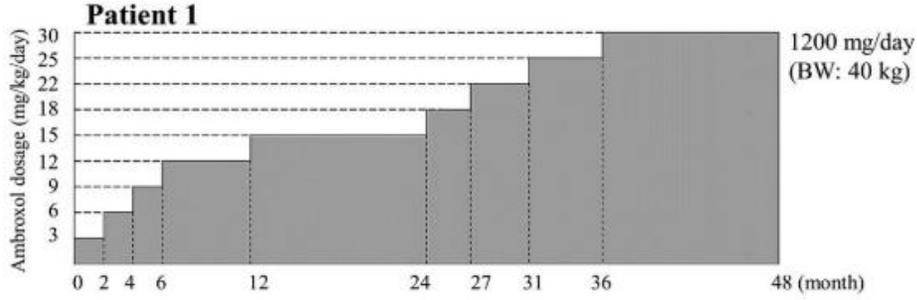
⁴Enzyme activity after bone marrow transplantation (see text).

Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study

Aya Narita¹, Kentarou Shirai¹, Shinji Itamura¹, Atsue Matsuda¹, Akiko Ishihara², Kumi Matsushita², Chisako Fukuda³, Norika Kubota⁴, Rumiko Takayama⁵, Hideo Shigematsu⁵, Anri Hayashi⁶, Tomohiro Kumada⁶, Kotaro Yuge⁷, Yoriko Watanabe⁷, Saori Kosugi⁸, Hiroshi Nishida⁸, Yukiko Kimura⁸, Yusuke Endo⁹, Katsumi Higaki¹⁰, Eiji Nanba¹⁰, Yoko Nishimura¹, Akiko Tamasaki¹, Masami Togawa¹, Yoshiaki Saito¹, Yoshihiro Maegaki¹, Kousaku Ohno¹ & Yoshiyuki Suzuki¹¹

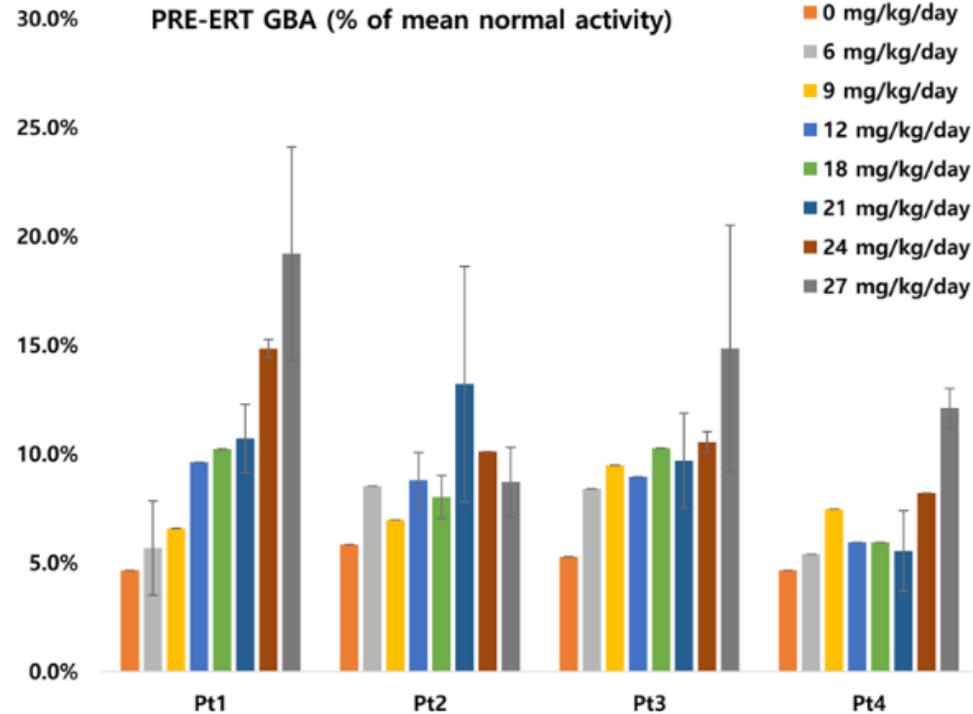
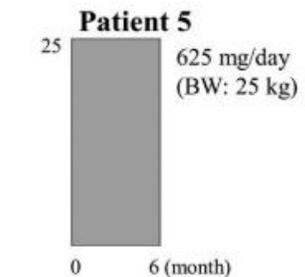
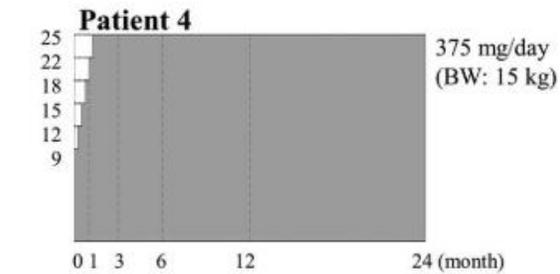
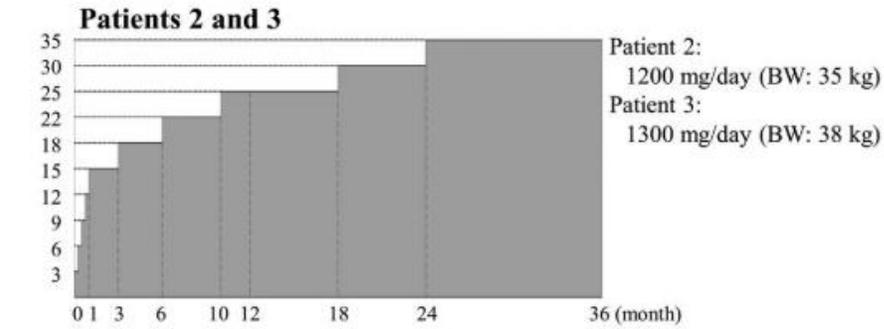
Aussi diminution du lyso-GL1 plasmatique

Lyso-GL1 dans le LCR



Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study

Aya Narita¹, Kentarou Shirai¹, Shinji Itamura¹, Atsue Matsuda¹, Akiko Ishihara², Kumi Matsushita², Chisako Fukuda³, Norika Kubota⁴, Rumiko Takayama⁵, Hideo Shigematsu⁵, Anri Hayashi⁶, Tomohiro Kumada⁶, Kotaro Yuge⁷, Yoriko Watanabe⁷, Saori Kosugi⁸, Hiroshi Nishida⁸, Yukiko Kimura⁸, Yusuke Endo⁹, Katsumi Higaki¹⁰, Eiji Nanba¹⁰, Yoko Nishimura¹, Akiko Tamasaki¹, Masami Togawa¹, Yoshiaki Saito¹, Yoshihiro Maegaki¹, Kousaku Ohno¹ & Yoshiyuki Suzuki¹¹



ORIGINAL RESEARCH

Pharmacologic properties of high-dose ambroxol in four patients with Gaucher disease and myoclonic epilepsy

Yoon-Myung Kim,¹ Mi-Sun Yum,² Sun Hee Heo,³ Taeho Kim,³ Hee Kyung Jin,⁴ Jae-sung Bae,¹ Go Hun Seo,² Arum Oh,² Hee Mang Yoon,⁵ Hyun Taek Lim,⁷ Hyo-Won Kim,⁸ Tae-Sung Ko,² Hyeong-Seok Lim,² Mark J Osborn,¹⁰ Jakub Tolar,¹⁰ Claudia Cozma,¹¹ Arndt Rolfs,^{11,12} Ari Zimran,¹³ Beom Hee Lee,^{2,14} Han-Wook Yoo^{2,14}

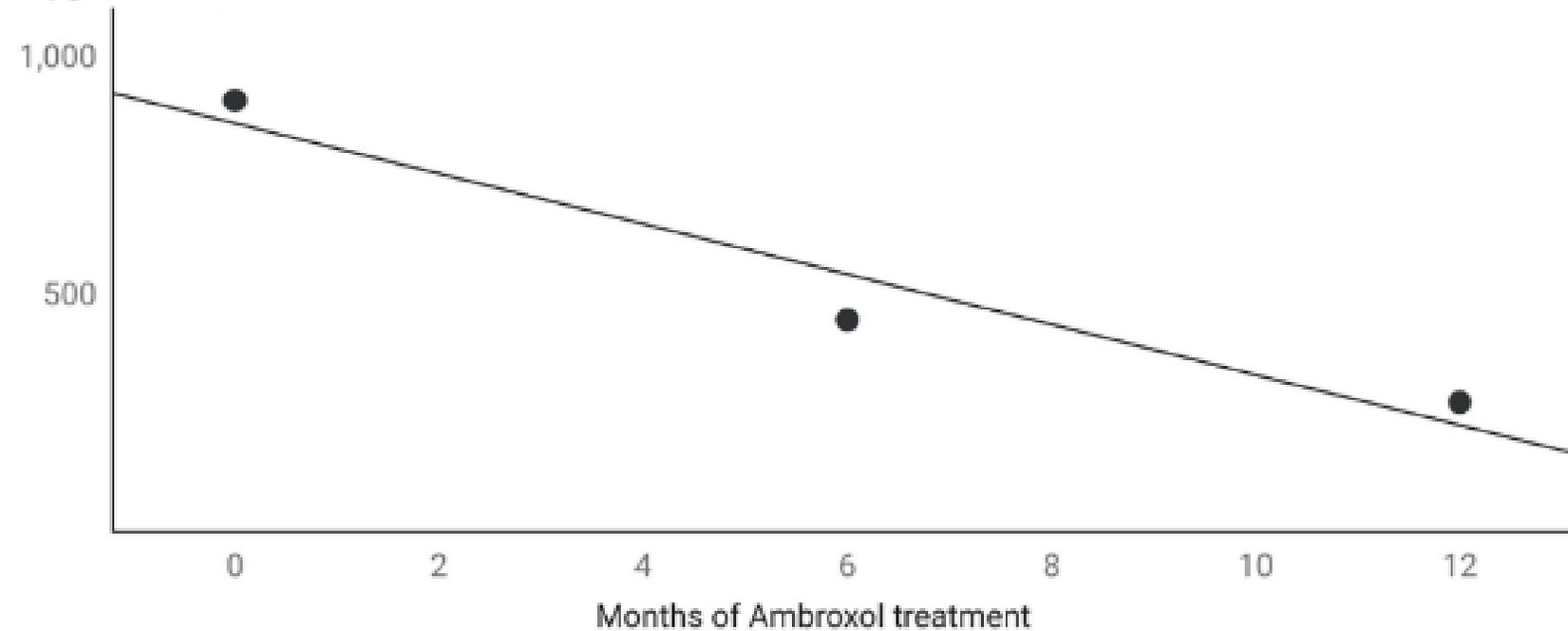
Lyso-GL1 dans le LCR

Promising Effect of High Dose Ambroxol Treatment on Neurocognition and Motor Development in a Patient With Neuropathic Gaucher Disease 2

Charlotte Aries¹, Benjamin Lohmöller¹, Stephan Tiede^{1,2}, Karolin Täuber^{1,2}, Guido Hartmann⁴, Cornelia Rudolph¹ and Nicole Muschol^{1}*

Lyso-GL1 in CSF

in pg/ml



Ambroxol spécialité pharmaceutique



Ambroxol-ratiopharm
75 mg Hustenlöser...
25,21 €
apohealth.de
+ 0,60 € de frais de port



Ambroxol AL 75 retard
Hartkapseln zur...
12,21 €
apohealth.de
+ 2,40 € de frais de port



Ambroxol-ratiopharm
30 mg Hustenlöser...
9,45 €
apohealth.de
+ 2,40 € de frais de port



Ambroxol-ratiopharm
60 mg Hustenlöser...
8,56 €
apohealth.de
+ 2,40 € de frais de port



Ambroxol 0,6% sans
sucre 100ml
3,87 €
Pharmacie des Rochettes
+ 3,99 € de frais de port
3 07 € / 100ml



PHYTOXIL TOUX -
Sirop 94 ml - Dispositif...
8,15 €
Amazon.fr
+ 3,99 € de frais de port



Ambroxol-ratiopharm
75 mg Hustenlöser...
12,33 €
apohealth.de
+ 2,40 € de frais de port



Ambroxol AL 30 mg
Tabletten zur...
13,62 €
apohealth.de
+ 2,40 € de frais de port



Ambroxol 0,6%
2,70 €
Grande Pharmacie d'Am...
+ 2,90 € de frais de port

Max 0,6% pour la solution buvable
Max 30mg pour cp

30 mg/kg/j
Adulte de 60 kgs : 1800mg/j soit 60 cp/j
Enfant de 15 kgs (4 ans) : 450 mg/j soit 75mL/j

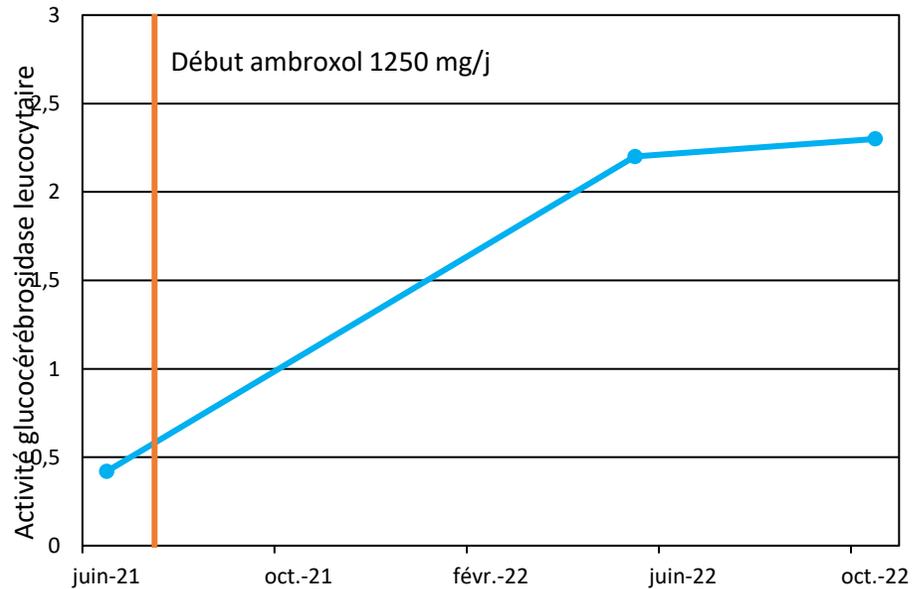
Préparations magistrales

- Gélules de 250mg
- Solution orale à 12%



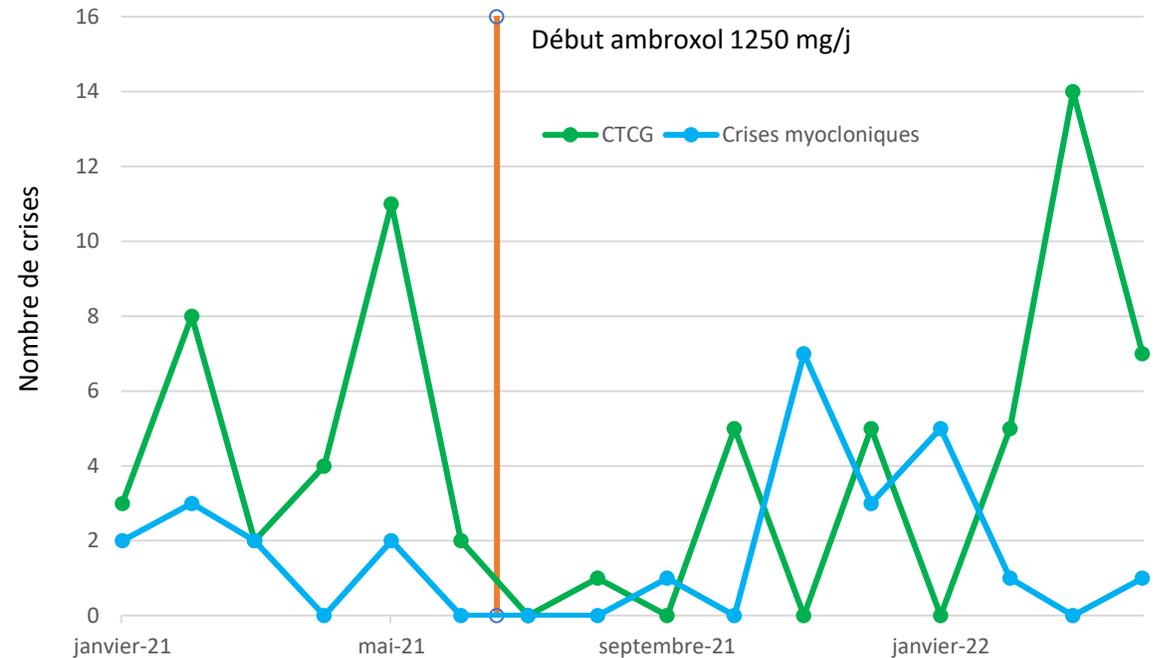
1 patient sous ambroxol

Patient de 46 ans, Gaucher 1 adulte puis Gaucher 3 sur épilepsie, puis EMP avec atteinte cognitive sévère.



Lyso-GL1 LCR a priori détectable

	LysoGb1 (nmol/L)	LysoGb1 (pg/mL)
Control 1	0,021	9,702
Control 2	0,027	12,474
Patient	0,056	25,872

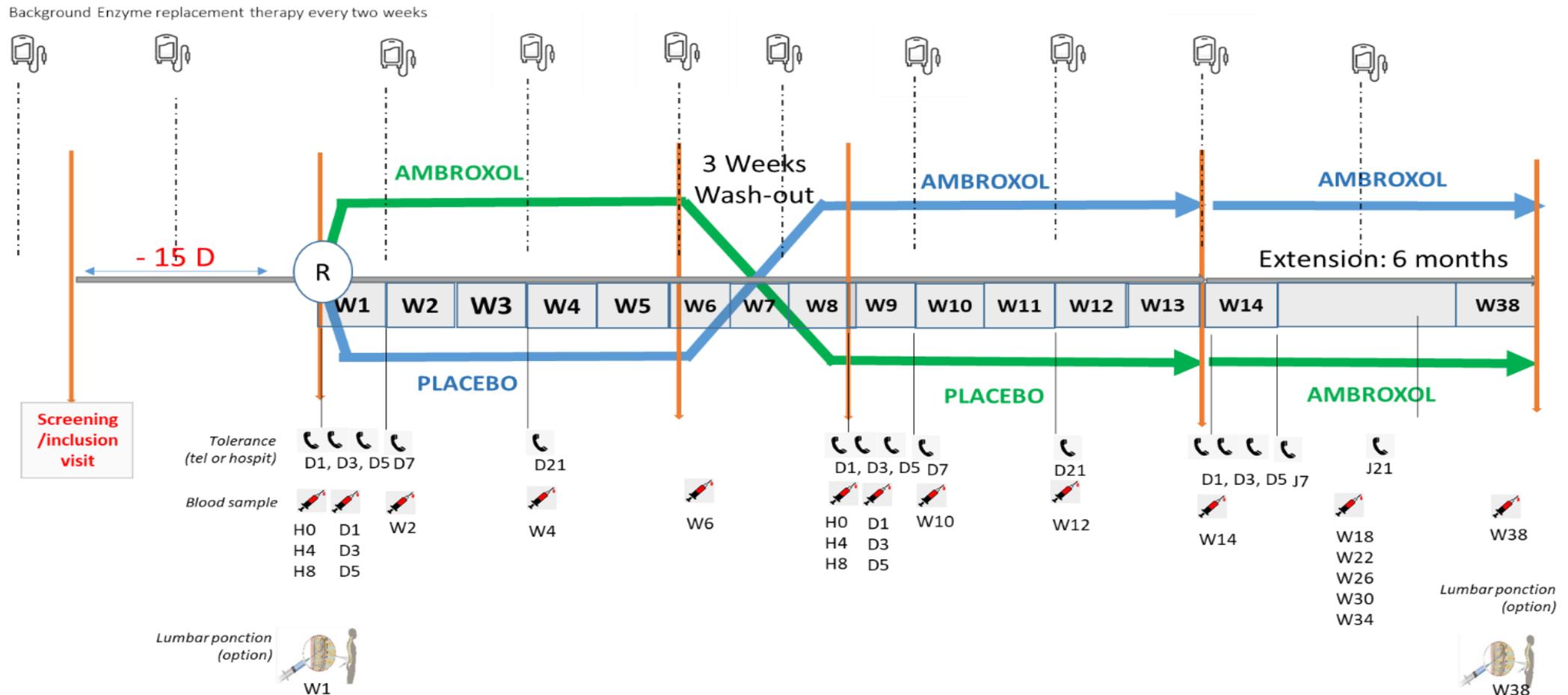


Pas d'effets secondaires

Tentative PHRC 2024

Ambroxol peu utilisé au moins en France car aucune étude robuste

Cross-over puis phase d'extension
CJP : augmentation Gcase leucocytaire
Réponse individuelle biochimique



Protocole d'introduction de l'arimoclomol ?

- Ambroxol en préparation magistrale avec posologie cible à 30mg/kg, commencer à 15mg/kg le premier mois peut-être
- En pré ambroxol : prévoir 3 dosages de Gcase et lysoGL1 (donc sur 6 semaines) prélevés juste avant la perfusion d'enzymothérapie.
- Après avoir débuté l'ambroxol : dosage Gcase et lysoGL1 chaque 2 semaines avant perfusion sur 3 mois (donc 1 mois mi dose, 2 mois dose pleine).
- Bilan standard régulier pour surveillance toxicité ambroxol
- Dans l'idéal PL avant/après pour lysoGL1 (après = 6 mois)
- Echelles cliniques adaptées avant traitement

Merci pour votre écoute

Merci à

Magali PETTAZZONI

Foudil LAMARI

Someya BEKRI

Equipe de l'URC PSL (Lisa BELIN, Anne RADEN, Edouard JANUEL)

Pharmacologie (Bernard DO, Agnes BELLANGER, Louise-Laure MARIANI)

Cliniciens Anaïs BRASSIER, Bénédicte HERON, Fabrice CAMOU



Regarding the safety assessment, all patients tolerated ambroxol doses up to a maximum of 35 mg/kg/day. The study identified 11 mild to moderate drug-related adverse events in five patients, such as hypouricemia, productive cough, increased sputum, transient proteinuria, vomiting, and erythema at the gastrostomy site (Table S3). All patients fully recovered, and no serious adverse drug events were reported.

Pharmacologic properties of high-dose ambroxol in four patients with Gaucher disease and myoclonic epilepsy

Yoon-Myung Kim,¹ Mi-Sun Yum,² Sun Hee Heo,³ Taeho Kim,³ Hee Kyung Jin,⁴ Jae-sung Bae,⁵ Go Hun Seo,² Arum Oh,² Hee Mang Yoon,⁶ Hyun Taek Lim,⁷ Hyo-Won Kim,⁸ Tae-Sung Ko,² Hyeong-Seok Lim,⁹ Mark J Osborn,¹⁰ Jakub Tolar,¹⁰ Claudia Gomez,¹¹ Annetta Delfino,^{11,12} Adi Zivman,¹³ Debra H. Lee,^{2,14}

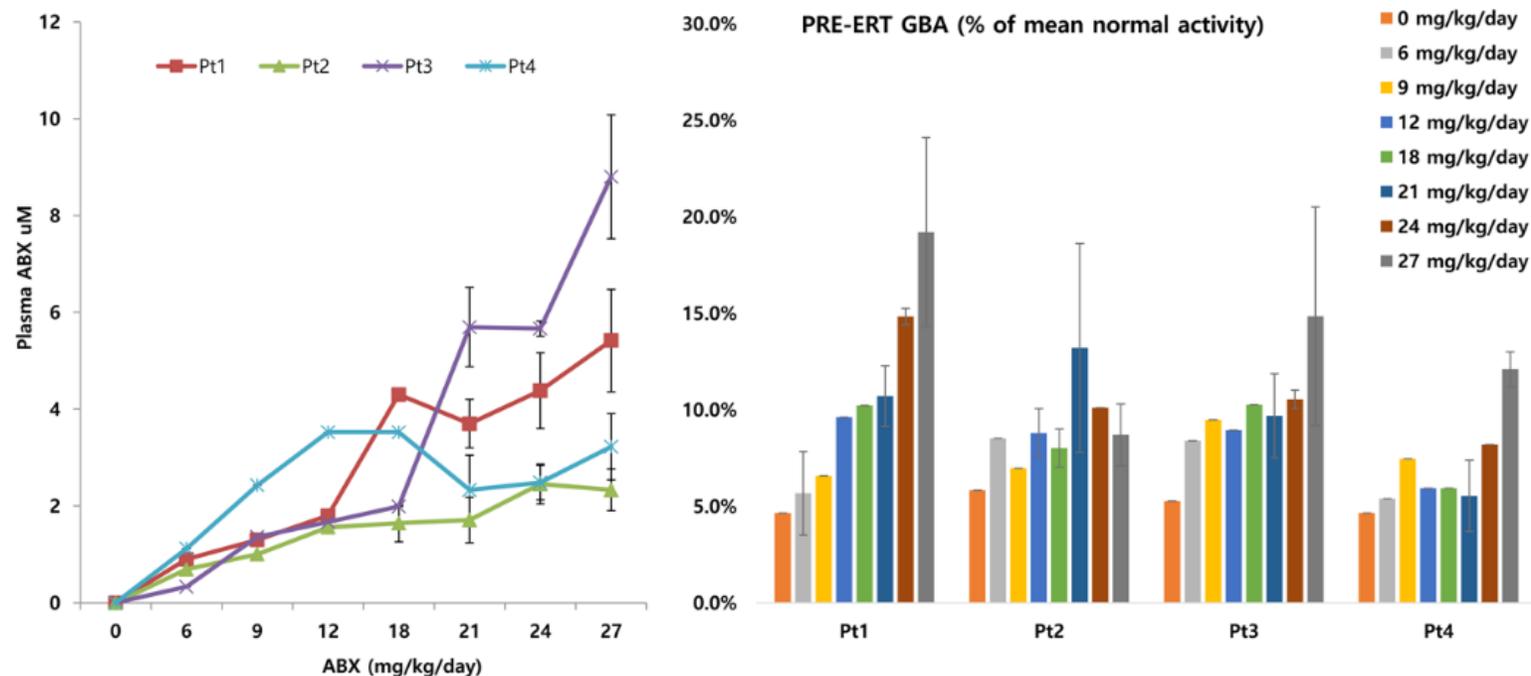


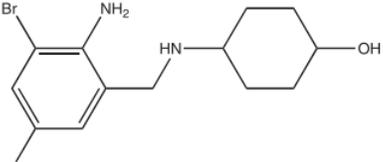
Figure 2 ABX plasma concentration along with the enhancement of residual glucocerebrosidase activity in four patients with neuronopathic Gaucher disease (Pt1–4) receiving combined treatment with high-dose ambroxol and ERT. ABX, ambroxol; ERT, enzyme replacement therapy.

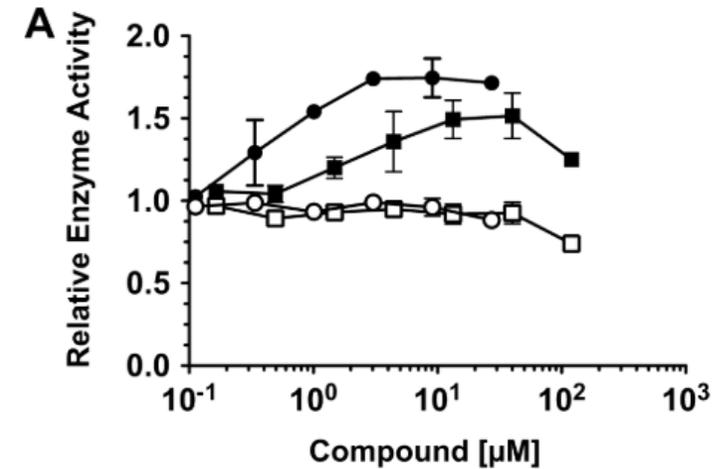
Identification and Characterization of Ambroxol as an Enzyme Enhancement Agent for Gaucher Disease^{*[5]}

Received for publication, April 23, 2009, and in revised form, June 23, 2009. Published, JBC Papers in Press, July 3, 2009, DOI 10.1074/jbc.M109.012393

Gustavo H. B. Maegawa^{1,5,*1}, Michael B. Tropak⁵, Justin D. Buttner⁵, Brigitte A. Rigat⁵, Maria Fuller¹, Deepangi Pandit^{**}, Liangi Tang^{**}, Gregory J. Kornhaber^{**}, Yoshitomo Hamuro^{**}, Joe T. R. Clarke^{1,5,4}, and Don J. Mahuran^{5,1,2}

From the ¹Division of Clinical and Metabolic Genetics, Department of Paediatrics, and ⁵Genetic and Genome Biology Program, Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario M5G 1X8, Canada, the ⁴Institute of Medical Sciences, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 1A8, Canada, the ²Lysosomal Diseases Research Unit, SA Pathology at Women's and Children's Hospital, and Department of Pediatrics, University of Adelaide, Adelaide, South Australia 5005, Australia, ^{**}ExSar Corporation, Monmouth Junction, New Jersey 08852, and the ³Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto, Ontario M5G 1L5, Canada

IUPAC Name	Structure	IC ₅₀ pH 4.3	IC ₅₀ pH 5.6	IC ₅₀ pH 6.7
Trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-amino-cyclo-hexanol (Ambroxol)		NI (1100) ^a	31	8.1



Meilleure réponse entre 5 et 60 microM

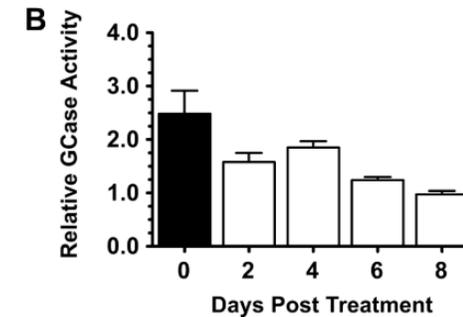


FIGURE 3. Determination of the levels of enhanced GCCase activity and the length of its retention after treatment of N3705/N3705 GD-1 fibroblast cell line with ABX. A, relative GCCase (filled circles, IFG-treated; or squares, ABX-treated) and Hex (open circles, IFG-treated; or squares, ABX-treated) activities (y axis, 1 = no change from untreated cells) of cells treated with various concentrations of each drug (x axis). B, GD-1 cells were grown in media containing 60 µM ABX for 5 days (black rectangle) and then in normal media for the 2–8-day chase (open rectangles), and the relative GCCase activity was determined. Bars represent S.E.

Effet après 5 jours incubation, et persistant après changement de milieu jusque J8

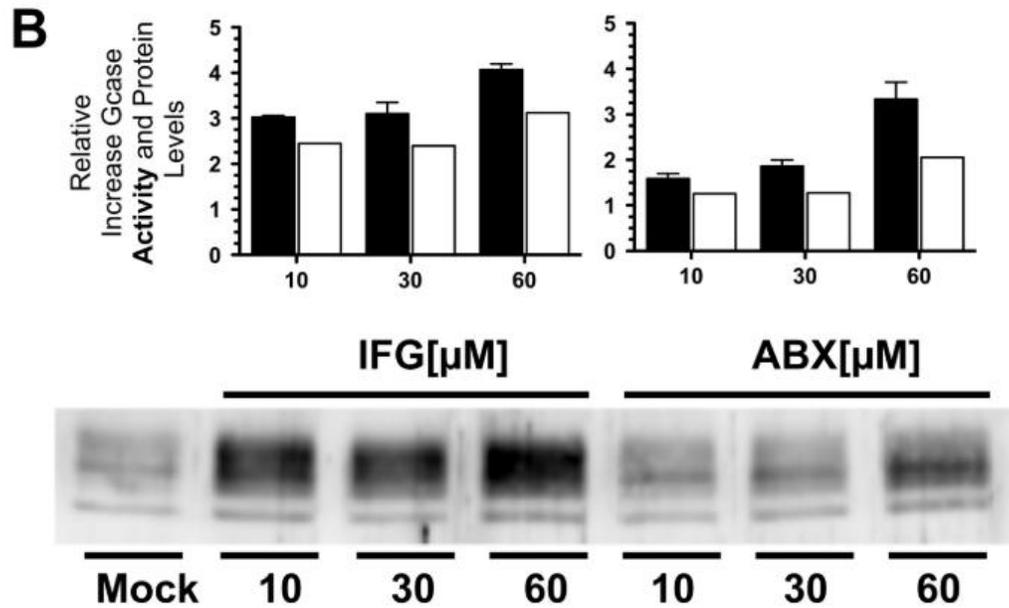
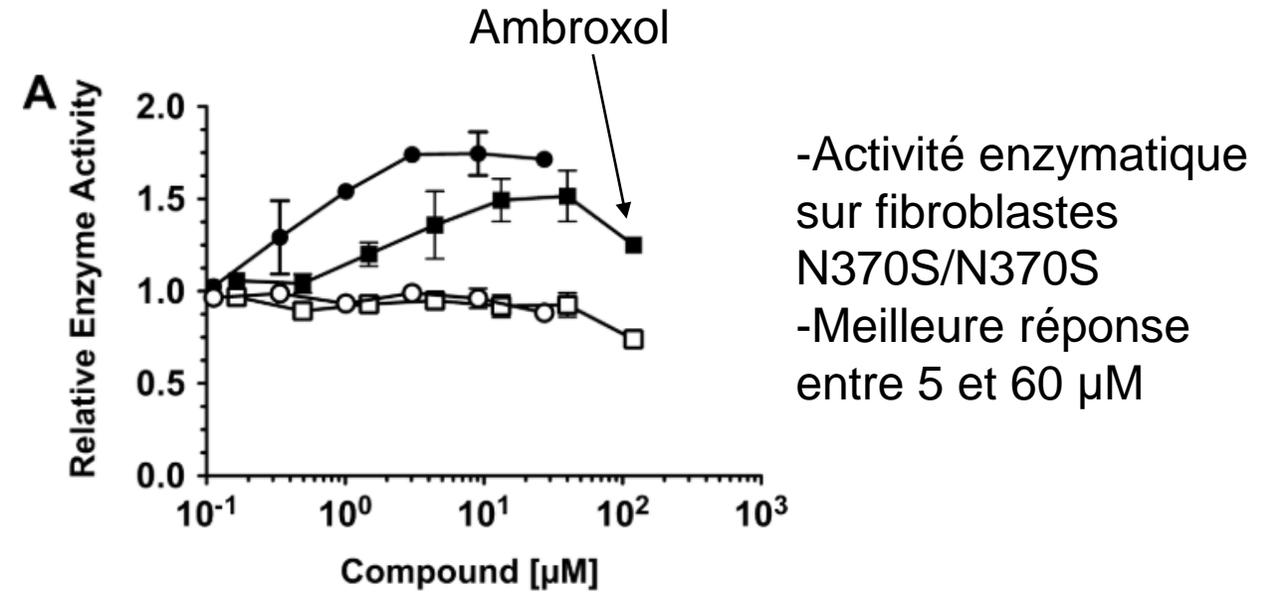


FIGURE 4. Comparison of the levels of enhanced GCase activity and protein in GD-1 and GD-2/3 fibroblasts treated with either ABX or IFG. *A*, N370S/N370S GD-1 fibroblasts treated with IFG (left panels) or ABX (right panels). *B*, F213I/L444P GD-2/3 fibroblasts treated with IFG (left panels) or ABX (right panels). In both N370S and F213I mutant cell lines, ABX generated comparable levels of enhancements of both GCase enzyme activity (black rectangles) and protein levels (open rectangles), derived from densitometry scans of the Western blot below the graphs, to those obtained at equivalent concentrations of IFG. In the Western blot panels, Mock represents the untreated cell lines. Bars represent S.E.



Promising Effect of High Dose Ambroxol Treatment on Neurocognition and Motor Development in a Patient With Neuropathic Gaucher Disease 2

Charlotte Aries^{1*}, Benjamin Lohmöller^{1*}, Stephan Tiede^{1,2}, Karolin Täuber^{1,2}, Guido Hartmann⁴, Cornelia Rudolph¹ and Nicole Muschol^{1*}

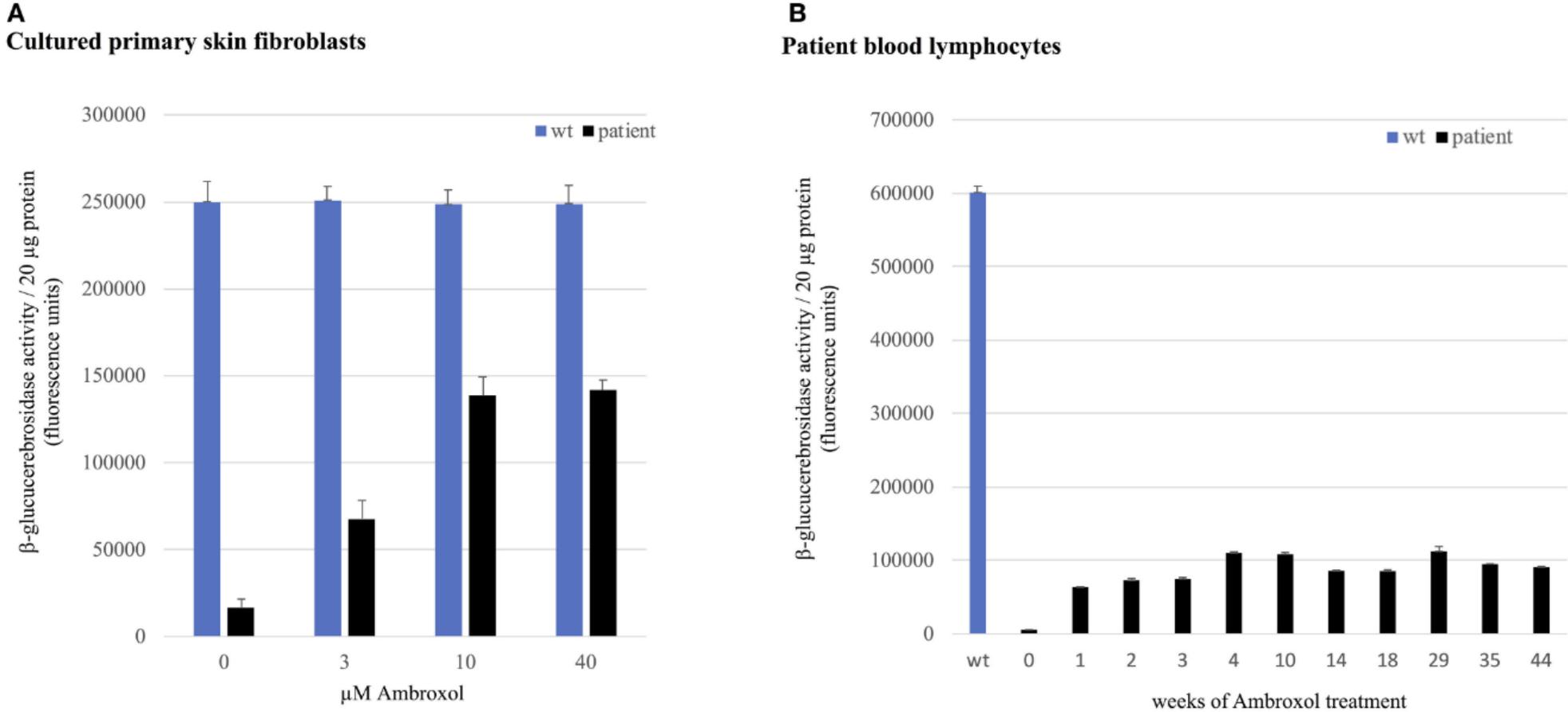
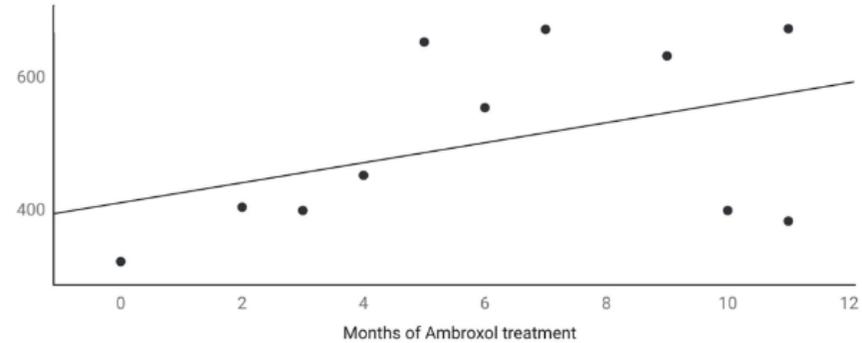


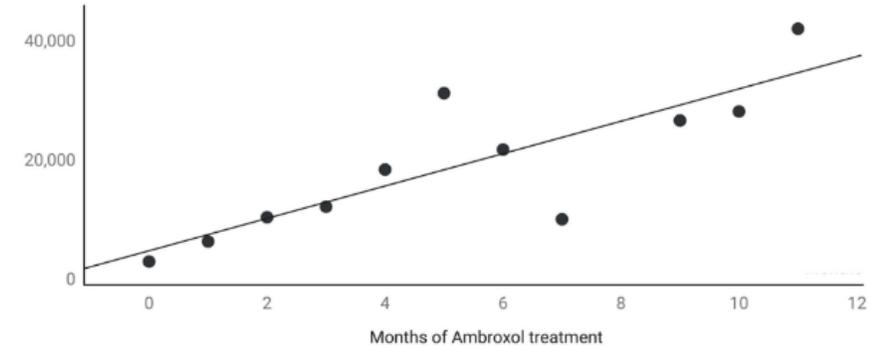
FIGURE 3 | GCase activity in skin fibroblasts and lymphocytes. GCase activity in **(A)** patient's primary skin fibroblasts compared to healthy donor cells (wild-type, wt) and **(B)** in patient lymphocytes compared to healthy donor cells (wt) at weeks 0–44 of ambroxol treatment.

A**Lyso-GL1 in DBS**

in ng/ml

**B****Chitotriosidase in plasma**

activity in nmol/ml/h

**C****Lyso-GL1 in CSF**

in pg/ml

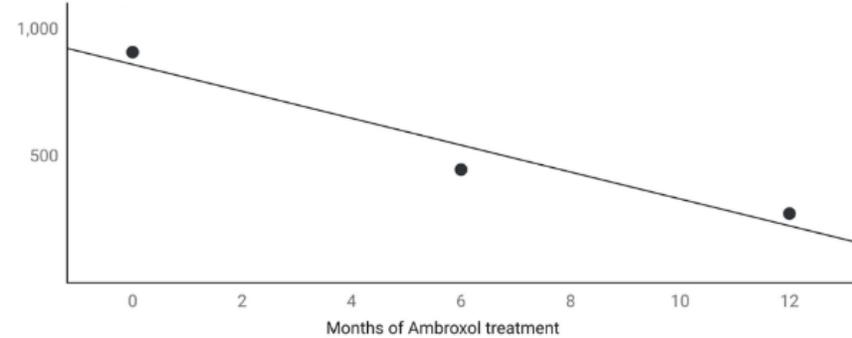
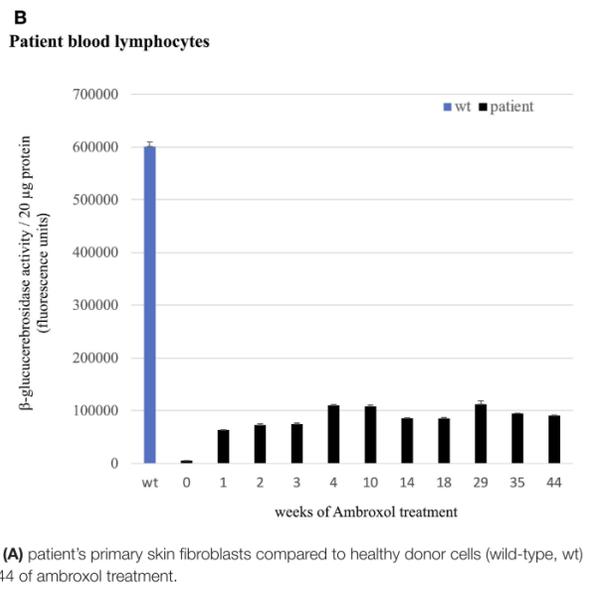


FIGURE 2 | Lyso-GL1 in DBS, Chitotriosidase in plasma and Lyso-GL1 in CSF. Continuous increase of Lyso-GL1 in DBS **(A)** and Chitotriosidase in plasma **(B)** over 12 months of ambroxol monotherapy and in contrast a continuous decrease of Lyso-GL1 in CSF **(C)** over 12 months of ambroxol monotherapy and another 12 months of combination of ambroxol and ERT.

Promising Effect of High Dose Ambroxol Treatment on Neurocognition and Motor Development in a Patient with Neuropathic Gaucher

Charlotte Aries^{1†}, Benjamin Lohmöller^{1†}, Stephan T. Guido Hartmann², Cornelia Rudolph¹ and Nicole M.



Activity in (A) patient's primary skin fibroblasts compared to healthy donor cells (wild-type, wt) 0-44 of ambroxol treatment.

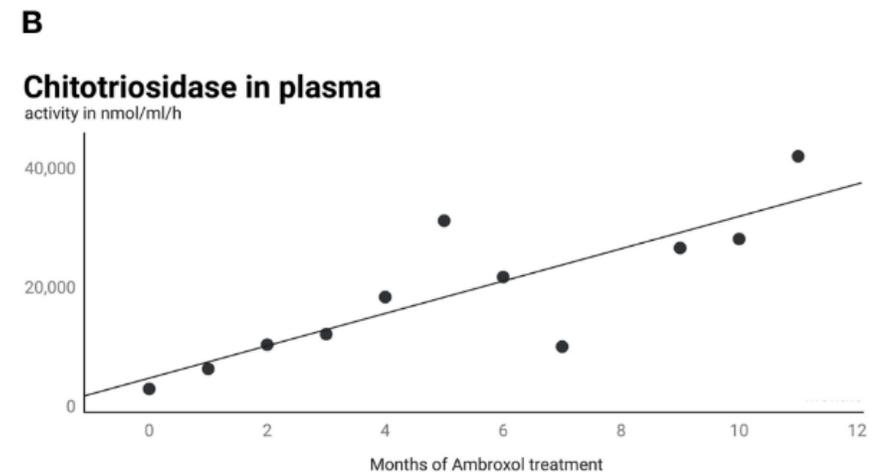
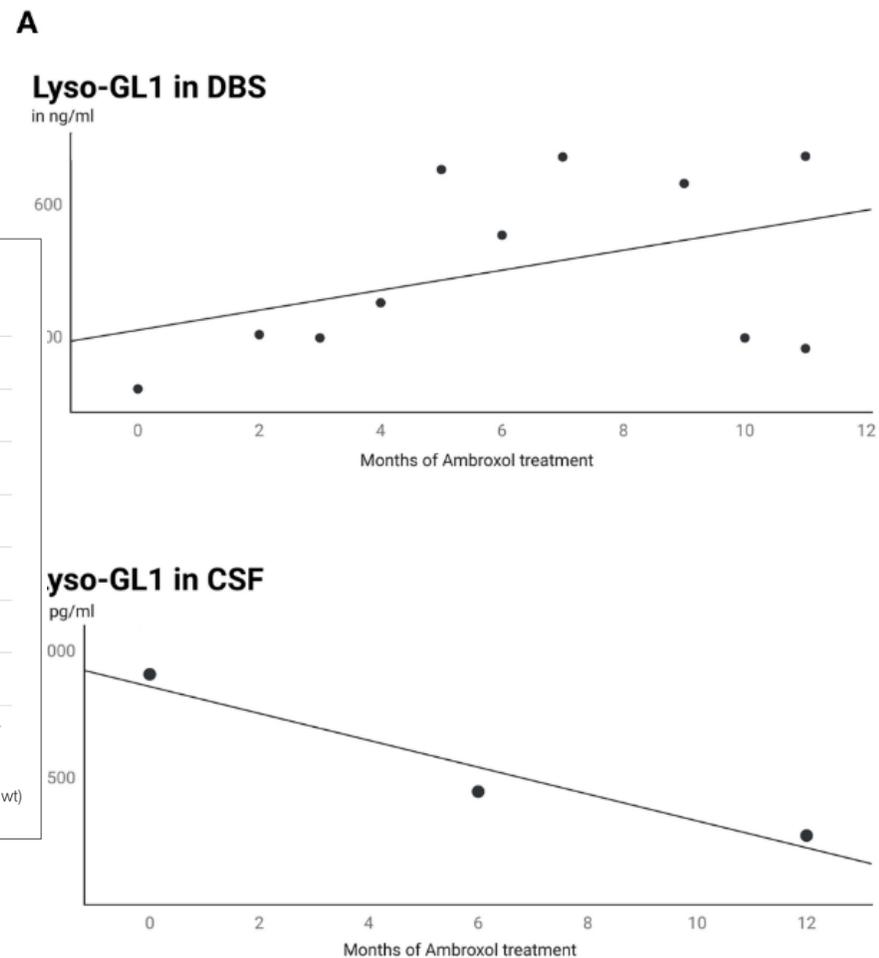


FIGURE 2 | Lyso-GL1 in DBS, Chitotriosidase in plasma and Lyso-GL1 in CSF. Continuous increase of Lyso-GL1 in DBS (**A**) and Chitotriosidase in plasma (**B**) over 12 months of ambroxol monotherapy and in contrast a continuous decrease of Lyso-GL1 in CSF (**C**) over 12 months of ambroxol monotherapy and another 12 months of combination of ambroxol and ERT.

LCR après 6 mois à
25mg/kgs par jour

Qu'est ce que le Gaucher neuronopathique ?

The definition of neuronopathic Gaucher disease

Raphael Schiffmann¹ | Jeff Seigny² | Arndt Rolfs³ | Elin Haf Davies⁴ |
Ozlem Goker-Alpan⁵ | Magy Abdelwahab⁶ | Ashok Vellodi⁷ | Eugen Mengel⁸
Elena Lukina⁹ | Han-Wook Yoo¹⁰ | Tanya Collin-Histed¹¹ | Aya Narita¹² |
Tama Dinur¹³ | Shoshana Revel-Vilk¹³ | David Arkadir¹⁴ | Jeff Szer¹⁵ |
Michael Wajnrajch¹⁶ | Uma Ramaswami¹⁷ | Ellen Sidransky¹⁸ |
Aimee Donald¹⁹ | Ari Zimran^{13,14}

Car manifestations neurologiques extrêmement hétérogènes

Tout patient Gaucher avec manifestations neurologiques
ET « gaze palsy »(ex vidéo)

« gaze palsy » = paralysie supranucléaire du regard
= saccade oculaire lente

Exclusion Gaucher + Parkinson, Gaucher + neuropathie
périphérique etc...

**The neurological manifestations of Gaucher disease type 1:
the French Observatoire on Gaucher disease (FROG)**

P. Chérin • C. Rose • C. de Roux-Serratrice • D. Tardy • D. Dobbelaere • B. Grosbois •
E. Hachulla • R. Jaussaud • R.-M. Javier • E. Noël • P. Cleron • A. Hartmann

2010

Qu'est ce que le Gaucher neuronopathique ?

Idée sous jacente :

Gaze palsy = biomarqueur clinique corrélé à l'accumulation cérébrale de GL-1/lyso-GL1

Brain glucosylsphingosine levels in patients with Gaucher disease and parkinsonism

Sample	Glucosylsphingosine (ng/mg protein)
Patient 4	1.3
Patient 15	0.6
Patient 17	0.4
Type 1 Gaucher disease ($n = 3$)	0.9–1.4 (mean 1.1)
Type 2 Gaucher disease ($n = 8$)	24–437 (mean 142)
Type 3 Gaucher disease ($n = 4$)	14–32 (mean 23)
Controls ($n = 9$)	0.04–1.2 (mean 0.63)

Gaucher neuropathique chez l'adulte (type 3)

Phénotype clinique neurologique extrêmement hétérogène de l'adulte +
Certaines spécificités extra-neurologiques.

« Adulte » : 2 formes

- Début pédiatrique puis passage à l'âge adulte
- Début à l'âge adulte

1/ Saccades horizontales lentes

2/ Trouble moteur très hétérogène : myoclonies, ataxie cérébelleuse, spasticité, tremblement, apraxie.

Pouvant retentir sur différentes fonctions : *marche, utilisation des MS, parole, déglutition.*

3/ Epilepsie très hétérogène : crise tonico cloniques, myocloniques, etc....

4/ Atteinte cognitive

Avec atteinte isolée initiale possible (?)

Spécificités extra-neurologiques.

- Opacités vitréennes chez 5/30 patients p.L483P/p.L483P (p.L444P/p.L444P)
- Calcifications aorte et valves aortiques et mitrale chez patients p.D448H/p.D448H (D409H/D409H; GD3c)
- Opacités cornéennes chez GD3c
- Cyphoscoliose et scoliose
- Infiltrat pulmonaire alvéolaire

Gaucher neuropathique chez l'adulte (type 3)

Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry

Anna Tylki-Szymańska · Ashok Vellodi · Amal El-Beshlawy · J. Alexander Cole · Edwin Kolodny
2010

131 patients avec Gaucher + manifestations neurologiques

Manifestations neurologiques :
-Avant 2 ans chez 47% (n=61)
-Après 2 ans chez 41% (n=54)

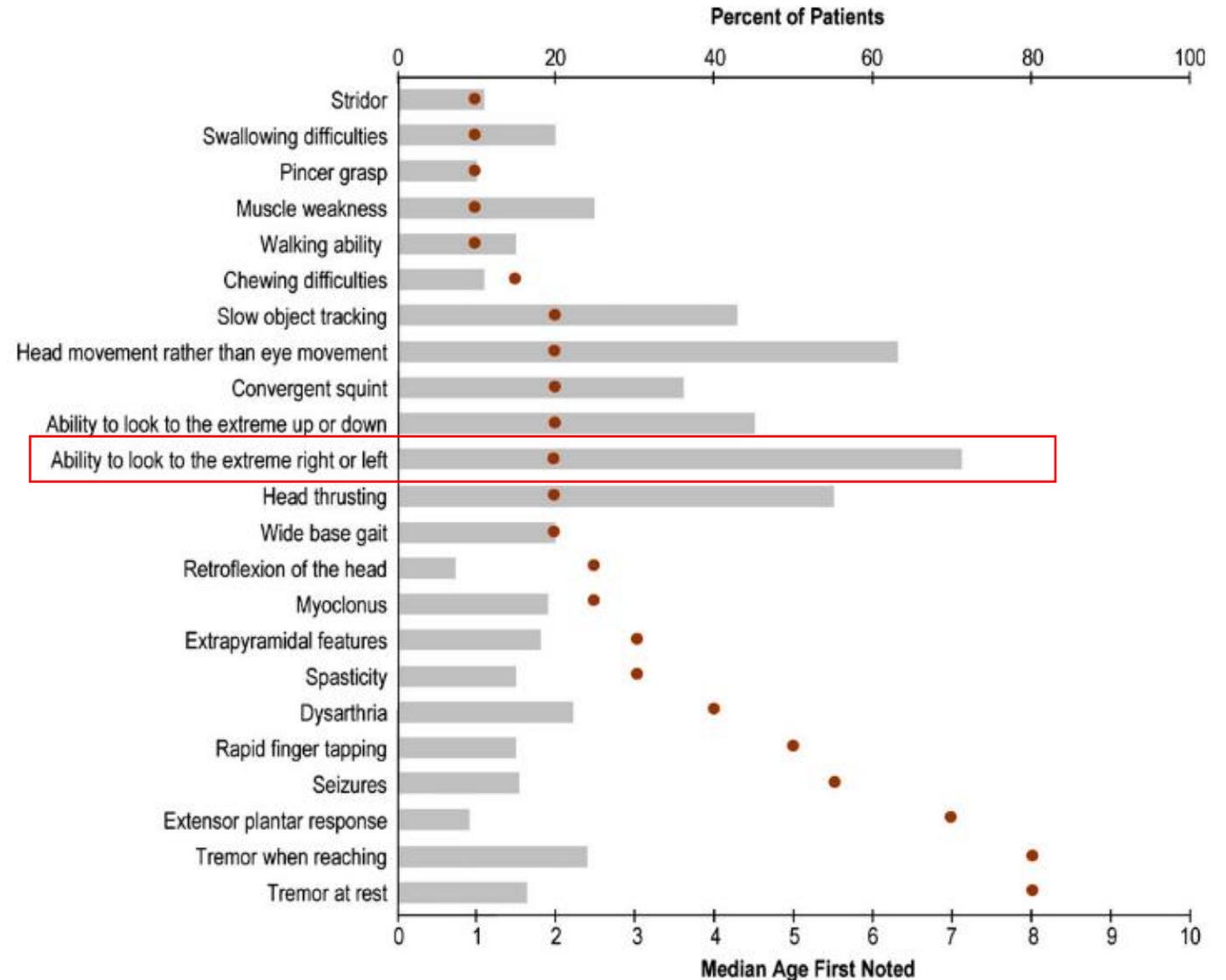


Fig. 1 The percentage of patients (bars) enrolled in the Neurological Outcomes Subregistry with neurological manifestations and the median age (dots) at which those symptoms first occurred

A French experience of type 3 Gaucher disease: Phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients

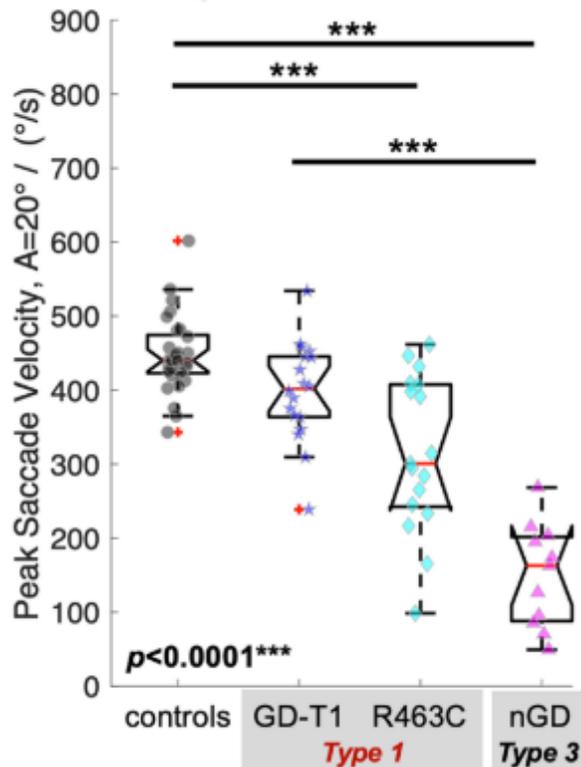
Ichraf Kraoua^a, Frédéric Sedel^{a,b}, Catherine Caillaud^c, Roseline Froissart^d, Jérôme Stirnemann^e, Guy Chaurand^f, Hugues Flodrops^f, Saliha Tari^g, Isabelle Gourfinkel-An^h, Sophie Mathieuⁱ, Nadia Belmatoug^j, Thierry Billette de Villemeur^{c,i,k,*}, Cyril Mignotⁱ

2010

La saccade horizontale en question

The definition of neuronopathic Gaucher disease

Raphael Schiffmann¹ | Jeff Seigny² | Arndt Rolfs³ | Elin Haf Davies⁴ | Ozlem Goker-Alpan⁵ | Magy Abdelwahab⁶ | Ashok Vellodi⁷ | Eugen Mengel⁸ | Elena Lukina⁹ | Han-Wook Yoo¹⁰ | Tanya Collin-Histed¹¹ | Aya Narita¹² | Tama Dinur¹³ | Shoshana Revel-Vilk¹³ | David Arkadir¹⁴ | Jeff Szer¹⁵ | Michael Wajnrajch¹⁶ | Uma Ramaswami¹⁷ | Ellen Sidransky¹⁸ | Aimee Donald¹⁹ | Ari Zimran^{13,14}



Donald, 2020

Autres marqueurs diagnostiques ?

-EEG ?

-Biomarqueurs LCR ?

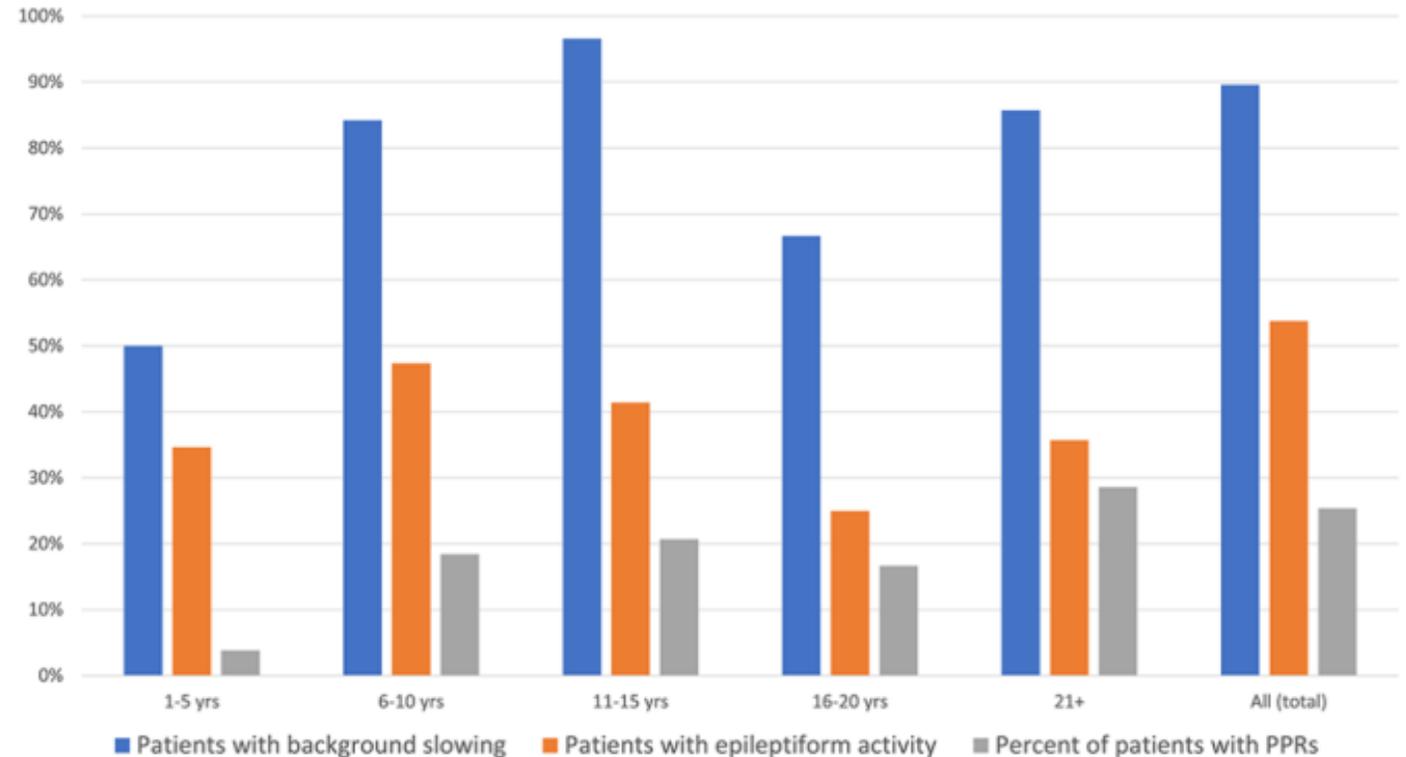
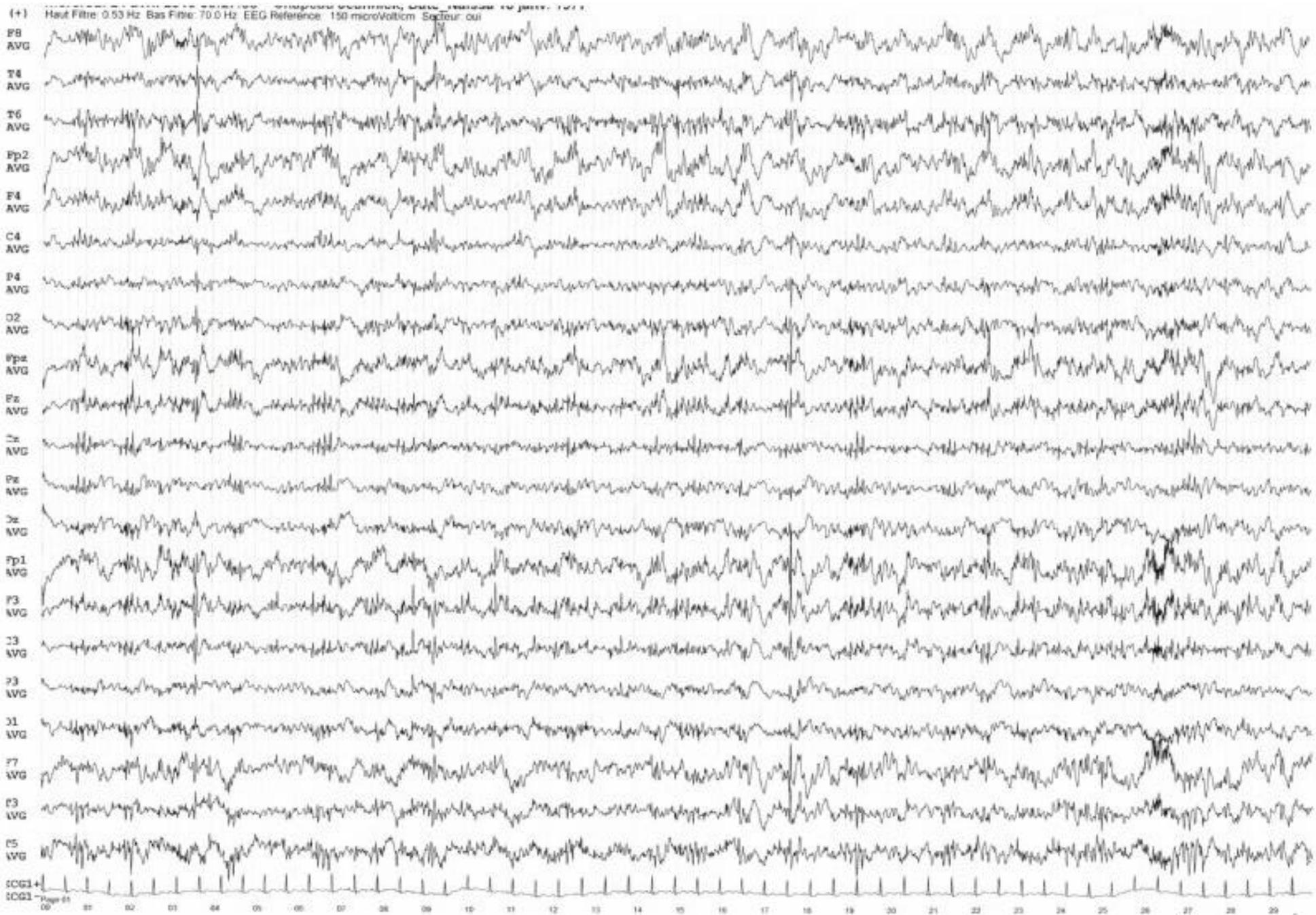


Figure 3:

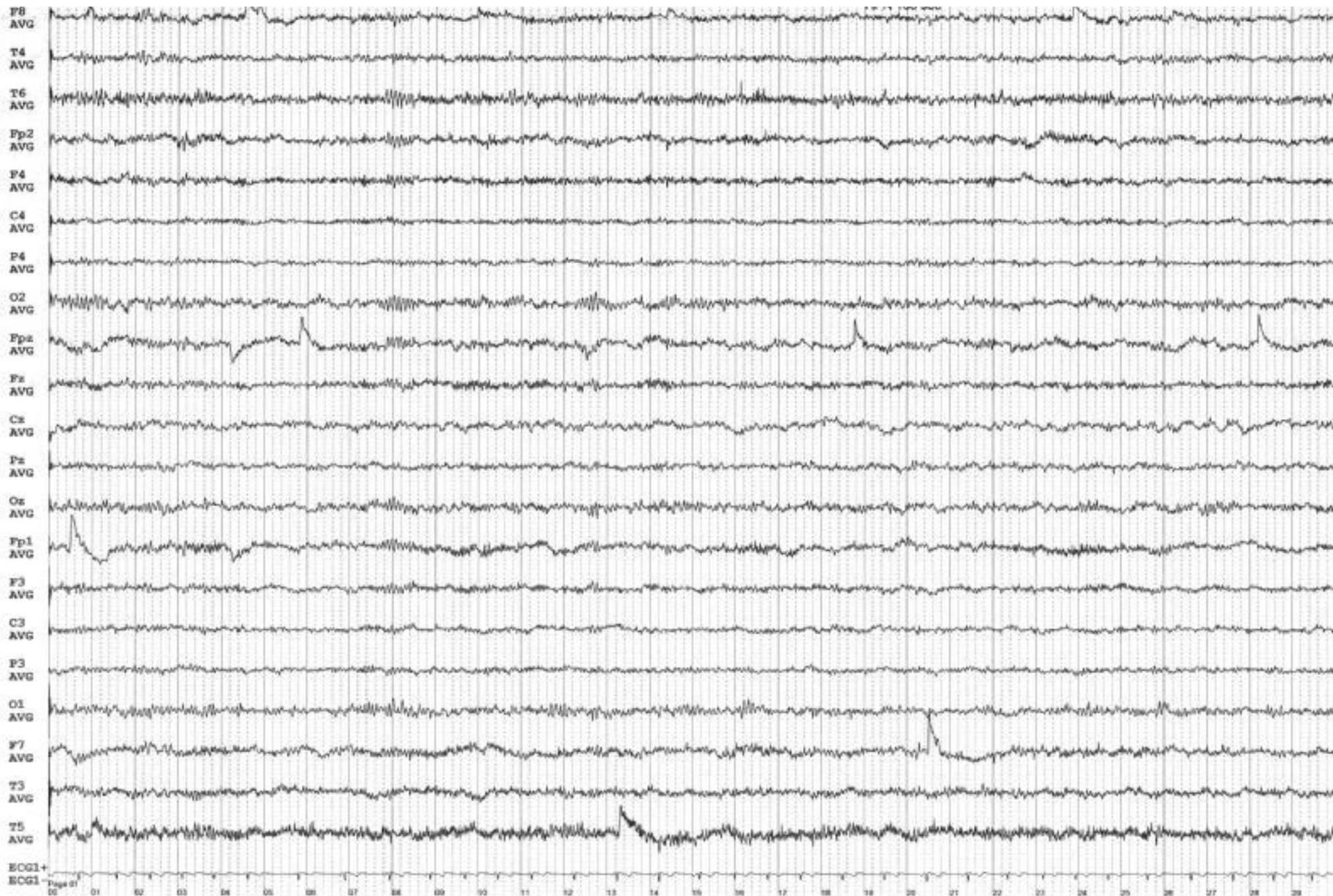
Percentage of total patients in the GD3 cohort with background slowing, epileptiform activity, and photoparoxysmal responses (PPRs) shown at different age intervals.

Poffenberger 2020



Patient B

Patient C



La saccade horizontale en question

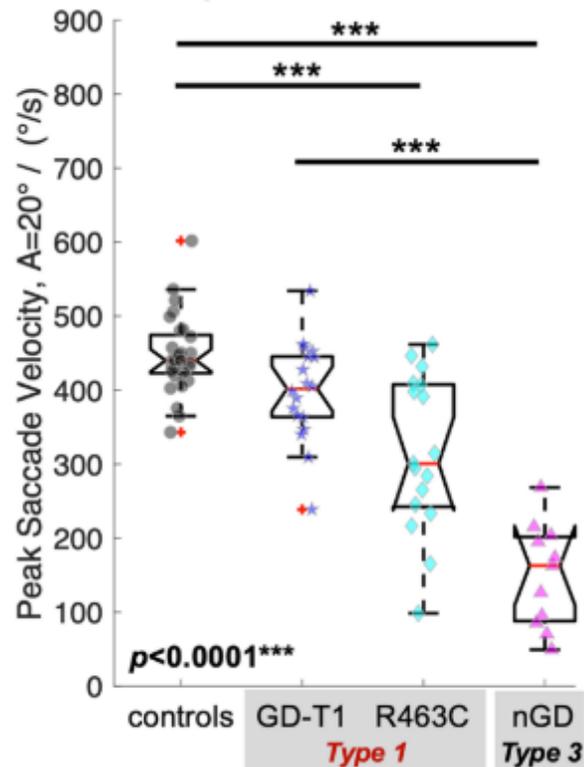
The definition of neuronopathic Gaucher disease

Raphael Schiffmann¹ | Jeff Sevigny² | Arndt Rolfs³ | Elin Haf Davies⁴ |
 Ozlem Goker-Alpan⁵ | Magy Abdelwahab⁶ | Ashok Vellodi⁷ | Eugen Mengel⁸
 Elena Lukina⁹ | Han-Wook Yoo¹⁰ | Tanya Collin-Histed¹¹ | Aya Narita¹² |
 Tama Dinur¹³ | Shoshana Revel-Vilk¹³ | David Arkadir¹⁴ | Jeff Szer¹⁵ |
 Michael Wajnrajch¹⁶ | Uma Ramaswami¹⁷ | Ellen Sidransky¹⁸ |
 Aimee Donald¹⁹ | Ari Zimran^{13,14}

Autres marqueurs diagnostiques ?

-EEG ?

-Biomarqueurs LCR ?



Donald, 2020

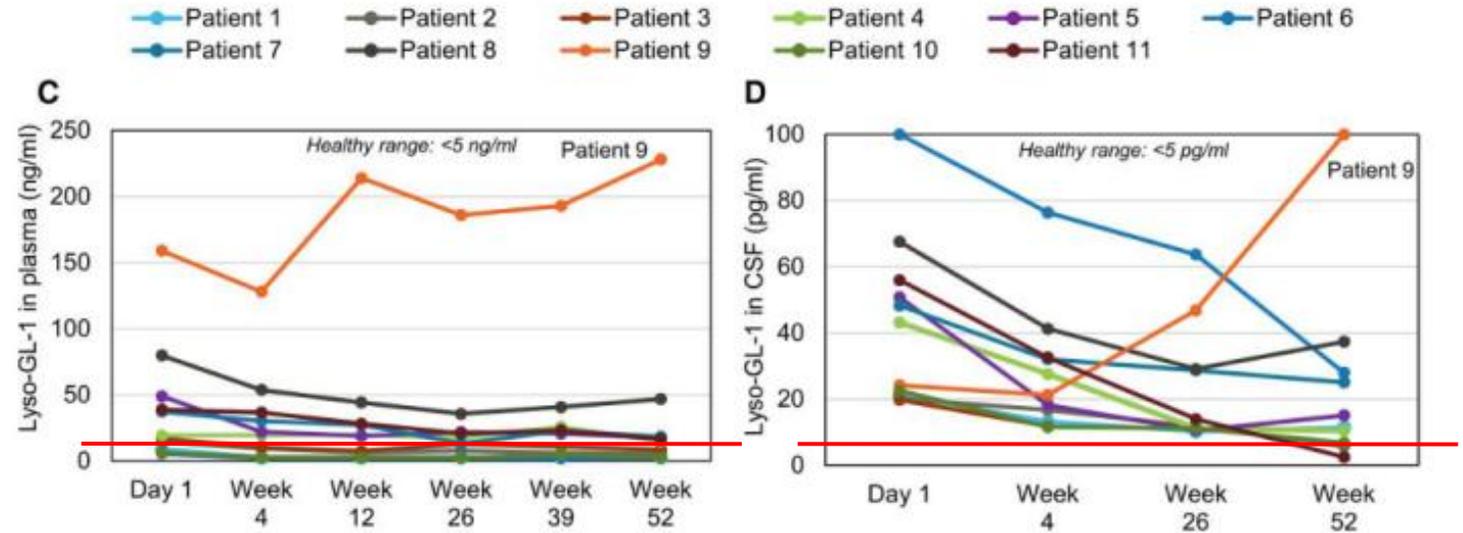


Figure 3 Plasma and CSF concentrations of glucosylceramide (A and B) and glucosylsphingosine (C and D) from baseline to Week 52. LLOQ: plasma glucosylceramide 0.1 µg/ml, CSF glucosylceramide 2.0 ng/ml, plasma glucosylsphingosine 5.0 ng/ml, CSF glucosylsphingosine 5 pg/ml.

Schiffmann 2023

Homme 41 ans (A)

-Développement psycho-moteur normal

-A redoublé la 6^e, échec bac professionnel comptabilité

-**A travaillé** comme homme à tout faire dans un Lycée

-**Début neurologique à 12 ans : épilepsie** avec CGTC et crises partielles complexes avec rupture du contact, puis **myoclonies**, + **sacc lentes horizontales**; **déclin cognitif vers 20 ans**

-**Diagnostic à 27 ans sur suspicion d'EMP, atteinte systémique infra clinique avec uniquement une thrombopénie** (+/- HSMG infra clinique)

-Génotype p.L483P/p.D448H

-ERT jusque 31 ans puis miglustat

-Actuellement : **épilepsie sévère pharmaco-résistante** (Dépakine, gardenal, Zonegran, Fycompa Urbanyl), **plusieurs épisodes d'EME récents**; **trouble équilibre**, tandem impossible, fait chutes en arrière; oscillations au Romberg; **myoclonies** stimulus sensibles (tact, audition) de manière épisodique surtout MS (**ne peut manger seul**); **dysmétrie** et **tremblement intentionnel MS**; **saccades horizontales abolies, mais poursuite oculaire et ROC normaux**; syndrome pyramidal reflexe.

-mRankin 2 au diagnostic, 4 à 41 ans

-**DONC : épilepsie à l'adolescence puis myoclonies avec atteinte oculomotrice et très peu d'atteinte systémique, puis tableau EMP (surtout myoclonies+++)**

Homme 46 ans (B)

-Développement psycho-moteur normal

-Parcours scolaire : BTS assistance technique ingénieur. **A travaillé** dans le service après-vente

-A 31 ans : AVP, **découverte fortuite Gaucher type 1 devant thrombopénie et HMG**

-Génotype p.R296X/p.N227S

-ERT Cerezyme

-**1ere CGTC à 34 ans**, mise sous Dépakine, puis **myoclonies MS à 38 ans**, **aggravation épilepsie qui devient pharmaco résistante**, apparition de **difficultés cognitives**.

-Actuellement : **très cognitif (MOCA 5/30)**, élargissement polygone à la marche, **tandem impossible**, oscillations au Romberg, **myoclonies MS** sans dysmétrie, épilepsie pharmaco-résistante (Dépakine, Epitomax, Keppra, Fycompa, Urbany); **MOC : allongements latence des saccades horizontales avec vitesses limite basse (normale initialement)**

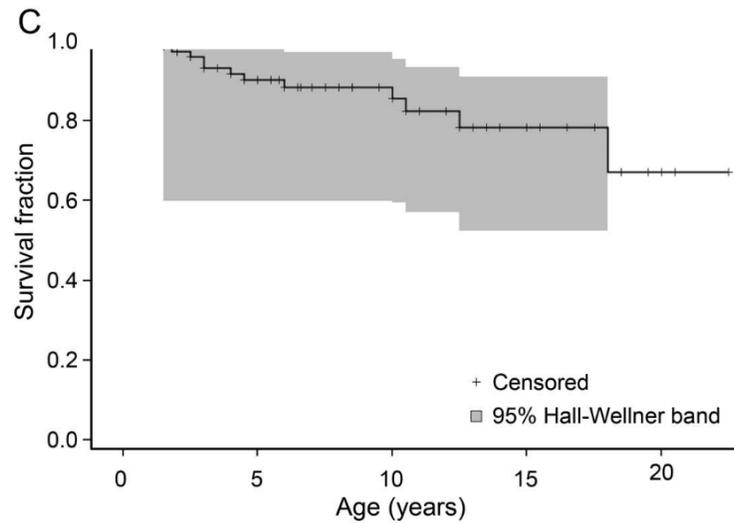
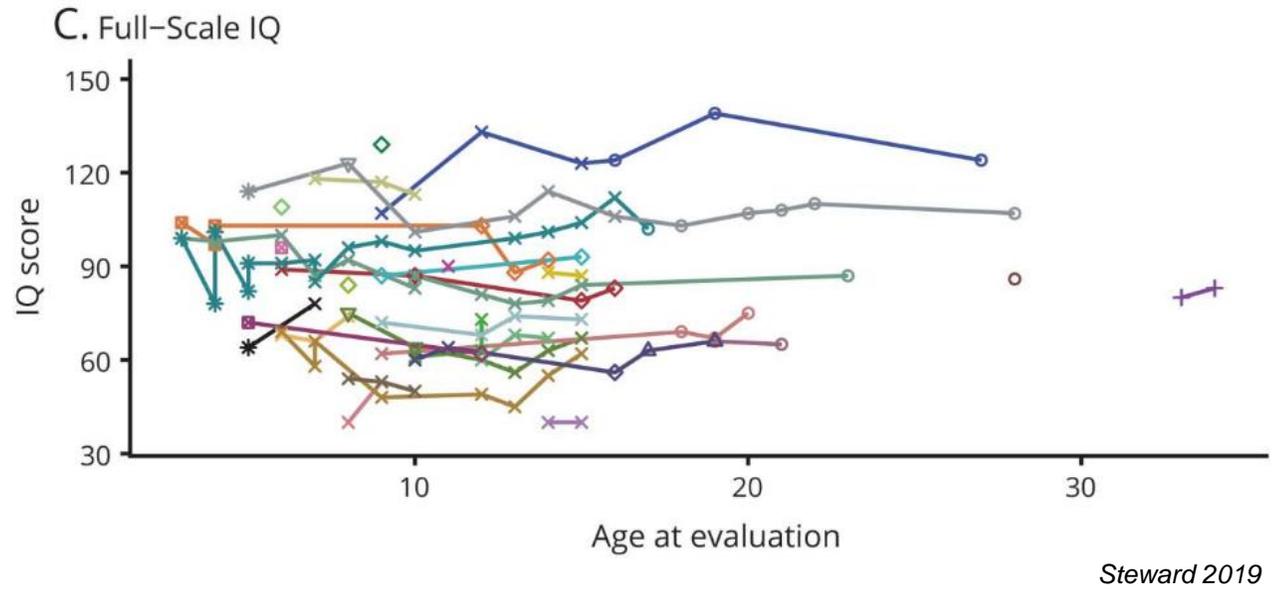
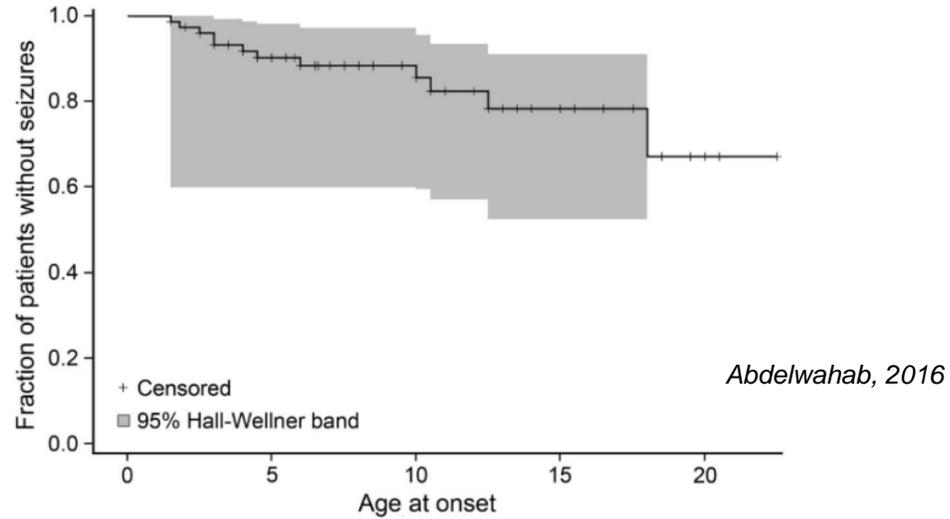
--mRankin 0 au diagnostic, 4 à 46 ans

-**DONC : Gaucher 1 adulte puis Gaucher 3 sur épilepsie sans atteinte oculomotrice**, puis EMP avec **atteinte cognitive sévère**.

Femme 38 ans (C)

- Développement psycho-moteur normal**
- Travaille** comme web designer
- Diagnostic Gaucher type 1 à 3 ans devant HMG et thrombopénie
- Génotype p.L483P/RecTL
- ERT à 7 ans
- Observation de saccades horizontales lentes à 7 ans**
- Possible **crise épileptique motrice** partielle hémicorporelle G à 8 ans
- Crises d'angoisses et manifestations neuro-fonctionnelles** handicapantes (trouble de la déglutition, **sensation** paroxystique d'étouffement).
- Clinique : atteinte oculomotrice typique avec **saccades horizontales ralenties**.
- mRankin à 0 au diagnostic, 1 à 38 ans
- Donc : Gaucher 1 pédiatrique puis Gaucher 3 sur atteinte oculomotrice isolée, aucun déclin neurologique, gênée par des difficultés psychiatriques.**

Evolution



Épilepsie sans myoclonies 7/34
Myoclonies sans épilepsie 3/34
Epilepsie avec myoclonie 7/34
2 patients non testables

Cohorte française

Cohorte Gaucher Neuronopathique France : 37 patients

11 adultes (>15 ans; dont 1 asymptote; 9 familles)

Diagnostic à 9 ans moyenne (0.2-31), 3 au-delà de 15 ans

5/9 avaient un diag type 1 initial.

2 patients diagnostiqués sur symptômes neurologiques isolés

Premiers symptômes neurologiques : OCM (6/9), épilepsie (3/9), cognition (1/9)

2 décès à 58 ans (diag 1 an; grabatation) et 19 ans (diag 1 an; décès brutal).

mRankin au diagnostic	mRankin aux dernières nouvelles	Délai diagnostic / dernières nouvelles	Age aux dernières nouvelles (années)
2	3	15	21
0	0	15	15
2	4	19	45
0	4	15	46
1	6	57	58
0	6	18	19
NC	4	NC	18
0	2	15	15
0	2	33	35
0	1	33	36
1	2	21	40

	0 Aucun symptôme
1	Aucune incapacité significative en dépit des symptômes; capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles.
2	Handicap léger : incapable d'effectuer toutes les activités antérieures, mais capable de s'occuper de ses propres affaires sans assistance.
3	Handicap modéré : nécessitant de l'aide, mais capable de marcher sans assistance*.
4	Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance et incapable de s'occuper de ses propres besoins corporels sans assistance.
5	Handicap sévère : alité, incontinent et nécessitant de l'attention et des soins infirmiers constants.

Conclusion

Modes de diagnostic

- 1/ Examen neurologique dans contexte de diagnostic de Gaucher type 1 (ou de suivi)
- 2/ Plainte neurologique dans contexte de diagnostic de Gaucher type 1 (ou de suivi)
- 3/ Manifestations neurologiques avec paralysie supra-nucléaire horizontale et/ou atteinte systémique évocatrice
- 4/ Tableau neurologique évocateur, surtout le syndrome d'épilepsie myoclonique progressive.

Avec IRM normale ou atrophie (pas d'anomalies de la SB).

Phénotype neurologique très hétérogène

Mode évolutif très hétérogène

Intérêt de meilleurs marqueurs diagnostiques et pronostiques (Lyso-GL1 intra thécal ?)

Possibles traitements à venir

Merci pour votre attention