

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

NEURODEGENERESCENCES AVEC ACCUMULATION INTRACEREBRALE DE FER

(Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation ou NBIA)

Texte du PNDS

Avril 2022

Centre de Référence de Neurogénétique



Membre de la
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM
Projet inter-Filières **BRAIN-TEAM, G2M, DéfiScience**



Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant	6
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	7
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic	9
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	11
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient	13
3.6 Conseil génétique	13
3.7 Diagnostic présymptomatique	14
4 Principaux sous-types de NBIA.....	15
4.1 Neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase (PKAN, Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration, ou anciennement syndrome d'Hallervorden-Spatz) (OMIM #606157 ; ORPHA 157850)	15
4.2 Neurodégénérescence associée à la protéine bêta-propeller (BPAN, Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration) (OMIM #300894 ; ORPHA 329284)	16
4.3 Neurodégénérescence associée à la protéine de membrane mitochondriale (MPAN, Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration) (OMIM #614298 ; ORPHA 289560)	17
4.4 Neuroferritinopathie (OMIM #606159 ; ORPHA 157846)	18
5 Prise en charge thérapeutique.....	18
5.1 Objectifs	18
5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	19
5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	19
5.3.1 Chélation conservatrice du fer	20
5.3.2 Symptômes moteurs	20
5.3.3 Déficit intellectuel, troubles cognitifs et psychiatriques	22
5.3.4 Pathologies somatiques	24
5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	25
5.5 Recours aux associations de patients	26
6 Suivi.....	26
6.1 Objectifs	26
6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	27
6.3 Rythme et contenu des consultations	27
6.4 Examens complémentaires	27
6.5 Directives anticipées et personne de confiance	28
7 Accompagnement médico-social	28
7.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches	28
7.2 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare	29
7.3 Contacts et autres informations utiles	30

Annexe 1. Liste des participants	31
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	32
Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	35
Annexe 4. Principales caractéristiques des différents sous-types de NBIA	36
Annexe 5. Suivi multidisciplinaire d'un patient atteint de NBIA	37
Références bibliographiques	38

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
<i>AP4M1</i>	gène Adaptor Related Protein Complex 4 Subunit Mu 1
<i>ATP13A2</i>	gène ATPase 13A2
BPAN	Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration
<i>C19orf12</i>	chromosome 19 open reading frame 12
CAMSP	Centre d'Action Médicosociale Précoce
CC	Centre de compétence
CGH-array	Comparative Genomic Hybridization Array
CMP	Centre Medico-Psychologique
<i>CP</i>	gène céruléoplasmine
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
<i>COASY</i>	gène Coenzyme A synthase
CoPAN	COASY Protein Associated Neurodegeneration
<i>CRAT</i>	gène carnitine O-acetyltransferase
CR	Centre de Référence
CST	Coefficient de Saturation de la Transferrine
<i>DCAF17</i>	gène DDB1- and CUL4-associated factor 17
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	diagnostic prénatal
<i>FA2H</i>	gène fatty acid 2-hydroxylase
FAHN	Fatty Acid 2-Hydroxylase associated Neurodegeneration
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FLAIR	FLuid Attenuated Inversion Recovery
<i>FTL</i>	gène ferritin light chain
GRE	Gradient Echo Sequences
<i>GTPBP2</i>	gène GTP Binding Protein 2
HAS	Haute Autorité de Santé
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
ISRNA	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie

MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPAN	Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration
MPR	Médecine Physique et Réadaptation
MSA	Mutualité Sociale Agricole
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
NGS	Next Generation Sequencing
<i>PANK2</i>	gène pantothenate kinase type 2
PECS	Picture Exchange Communication System
PKAN	Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration
<i>PLA2G6</i>	gène phospholipase A2 groupe IV
PLAN	PhosphoLipase Associated Neurodegeneration
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QSM	Quantitative Susceptibility Mapping
<i>REPS1</i>	gène RALBP1 Associated Eps Domain Containing 1
SAAD	Service d'Aide et d'Accompagnement à Domicile
SAMSAH	Service d'Accompagnement Médico-social pour Adultes Handicapés
SAVS	Service d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
<i>SCP2</i>	gène sterol carrier protein 2
SPASAD	Services Polyvalents d'Aide et de Soins à Domicile
SSIAD	Services de Soins Infirmiers à Domicile
SWI	Susceptibility Weighed Images
TfR1	transferrin receptor type 1
<i>WDR45</i>	gène WD repeat-containing protein 45
WISC V	Wechsler Intelligence Scale for Children type V

Synthèse à destination du médecin traitant

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer, ou NBIA (pour Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) sont un groupe de pathologies le plus souvent héréditaires, ayant pour dénominateur commun une accumulation anormale de fer dans les ganglions de la base du cerveau.

Les NBIA font partie des maladies extrêmement rares, avec une prévalence estimée à un peu plus d'1 individu atteint sur 1 000 000 habitants à ce jour.

Ce groupe de pathologies est hétérogène, avec des présentations cliniques variables, des âges de début allant de la petite enfance à l'âge adulte avancé. Les manifestations cliniques sont également variées, avec principalement la possibilité de signes extrapyramidaux (dystonie et syndrome parkinsonien prédominants), d'une dysarthrie, d'une spasticité, de signes cérébelleux, de troubles neurodéveloppementaux, mais également comportementaux et cognitifs, d'une atrophie optique et d'une dégénérescence rétinienne.

La présence d'un ou plusieurs de ces symptômes doit alerter et conduire à adresser le patient à un neuropédiatre ou un neurologue adulte en fonction de son âge, afin de compléter le bilan d'extension et réaliser notamment une IRM cérébrale, qui permettra de poser le diagnostic de NBIA.

Une fois le diagnostic radiologique posé, la réalisation d'analyses génétiques ciblées sur les gènes de NBIA permettra de préciser le type de NBIA, ainsi que de fournir au patient des éléments pronostiques adaptés. Certains types de NBIA, comme le BPAN (pour Beta Propeller protein Associated Neurodegeneration), évoluent en deux phases, avec initialement un retard psychomoteur puis l'apparition dans un second temps d'un syndrome extrapyramidal (entre autres) et d'une surcharge intracérébrale en fer, nécessitant un suivi attentif afin de débiter précocement des thérapies symptomatiques adaptées.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif, les traitements sont symptomatiques et adaptés individuellement à chaque patient. Le rôle du médecin traitant est crucial dans la prise en charge des différents symptômes, avec la mise en place et/ou l'adaptation des traitements pharmacologiques, rééducatifs, la mise en place d'un accompagnement médicosocial approprié, et le dépistage de complications.

Liens utiles :

- Informations générales : <https://brain-team.fr/les-maladies/nbia/>, <http://www.orphanet.net> (rubrique «NBIA»)
- Centres de Référence Neurogénétique (coordonnateur) : Responsable Pr Alexandra Durr AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de génétique – Bâtiment de rééducation - GH Pitié Salpêtrière-Charles Foix, 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS cedex 13
Tél : 01 42 16 13 47 ou 01 42 16 13 95 – Courriel : rendezvous.genetique@aphp.fr
- Associations de patients
Autour du BPAN :
Site internet : www.autourdubpan.fr
Contact : 06-87-25-92-45 / contact@autourdubpan.fr

Association BPAN France :
Site internet : <https://bpanfrance.fr>
Contact : contact@bpanfrance.fr

Texte du PNDS

1 Introduction

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer, ou NBIA (pour Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) sont un groupe de pathologies le plus souvent héréditaires, ayant pour dénominateur commun une accumulation anormale de fer dans les ganglions de la base du cerveau.

Les NBIA font partie des maladies extrêmement rares, avec une prévalence estimée à un peu plus d'1 individu atteint sur 1 000 000 habitants à ce jour.

Ce groupe de pathologies est hétérogène, avec des présentations cliniques variables, des âges de début allant de la petite enfance à l'âge adulte avancé. Les manifestations cliniques sont également variées, avec principalement la possibilité de signes extrapyramidaux (dystonie et syndrome parkinsonien prédominants), d'une dysarthrie, d'une spasticité, de signes cérébelleux, de troubles neurodéveloppementaux, mais également comportementaux et cognitifs, d'une atrophie optique et d'une dégénérescence rétinienne.

L'évolution de ces pathologies est également très variable, pouvant conduire en quelques années au décès ou être d'évolution lente avec des périodes de stabilité.

Aujourd'hui, quinze gènes sont connus pour être responsables de NBIA, avec un mode de transmission variable, principalement autosomique récessif, mais également autosomique dominant et lié à l'X (*PANK2*, *PLA2G6*, *C19orf12*, *WDR45*, *FA2H*, *COASY*, *ATP13A2*, *DCAF17*, *FTL*, *CP*, *SCP2*, *GTPBP2*, *AP4M1*, *REPS1* et *CRAT*). Cependant, il existe de nombreux patients présentant des signes cliniques et radiologiques de NBIA, sans aucun variant identifié dans ces quinze gènes. La proportion de ces patients varie d'une étude à l'autre, en raison des critères plus ou moins stricts des laboratoires pour retenir l'indication d'analyser ces gènes.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM)), en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit

cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de NBIA. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (<http://brain-team.fr/crmr-neurogene/>) et sur le site internet de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher les arguments d'interrogatoire, cliniques et paracliniques permettant d'évoquer le diagnostic.
- Ecarter les diagnostics différentiels et confirmer le diagnostic.
- Annoncer le diagnostic au patient et les conséquences pour son entourage (conseil génétique, enquête et information familiale).
- Proposer au patient une prise en charge adaptée à la sévérité de la maladie.
- Accompagner le patient ainsi que son entourage.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble du personnel médical et paramédical prenant en charge les patients atteints de NBIA. Ces professionnels travaillent conjointement et sont coordonnés par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence sur la NBIA.

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neurologue d'adulte ou d'enfant, neuroradiologue, généticien).

Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : neurologues, pédiatres, généralistes, généticiens, biologistes, radiologues, psychiatres, médecins de Médecine Physique et Réadaptation (MPR), ophtalmologues, oto-rhino-laryngologiste
- des professionnels paramédicaux : infirmiers, masseurs- kinésithérapeutes, psychomotriciens, ergothérapeutes, orthophonistes, diététiciens, assistantes sociales
- des psychologues, neuro-psychologues

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le neurologue et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Les NBIA font partie des hypothèses diagnostiques importantes à évoquer devant un retard psychomoteur, et surtout devant une régression psychomotrice de l'enfant, un syndrome extrapyramidal survenant à tout âge ou une dystonie, cervico-faciale isolée ou associée à un syndrome extrapyramidal. D'autres types de troubles du mouvement, comme une ataxie cérébelleuse, peuvent aussi constituer une porte d'entrée dans la maladie.

Quand le patient arrive à la consultation, que ce soit dans un cadre pédiatrique ou neurologique adulte, il est tout d'abord crucial de retracer l'histoire familiale (arbre généalogique détaillé sur au moins 3 générations), l'histoire de la maladie, en essayant de déterminer les premiers symptômes et leur âge de survenue, des éventuels retards dans le développement psychomoteur.

Les autres éléments clés pour le diagnostic sont la recherche d'une rétinite pigmentaire, d'une atrophie optique, d'une neuropathie périphérique, d'une épilepsie, de troubles cognitifs, d'anomalies endocriniennes. Certains de ces éléments nécessitent des examens biologiques et paracliniques adéquats afin d'être mis en évidence.

L'IRM cérébrale est en général l'examen clé révélant la surcharge intracérébrale en fer, qui met sur la piste diagnostique.

La qualité des imageries cérébrales réalisées, en particulier la puissance du champ magnétique des IRM et l'épaisseur des coupes, permet d'identifier avec précision les dépôts pathologiques de fer dans le cerveau.

Le fer apparaît isointense en séquence T1 et hypointense en T2, de même que le calcium. Cependant les tomodensitométries permettent de différencier le calcium du fer, le premier apparaissant hyperdense et le deuxième isodense.

Les séquences IRM sensibles au fer, telles que le SWI (Susceptibility Weighted Images), le GRE (Gradient Echo Sequences) et le T2*, sont les séquences fondamentales pour permettre de poser le diagnostic de NBIA (1). La surcharge en fer peut être quantifiée grâce au T2* mapping et aux séquences quantitatives QSM (Quantitative Susceptibility Mapping).

Ces séquences montrent des dépôts de fer relativement symétriques dans les globus pallidi pour quasiment l'ensemble des NBIA. Les autres noyaux gris centraux sont touchés de façon variable, avec une prédominance pour la substance noire, le noyau rouge, le noyau dentelé et le striatum (Figure 1 reprenant les différents noyaux gris centraux, Figure 2 montrant les dépôts de fer chez une patiente atteinte de BPAN) (2). Une atrophie cérébelleuse, cérébrale, du corps calleux et des changements de signal de la substance blanche peuvent être associés, et s'aggravent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

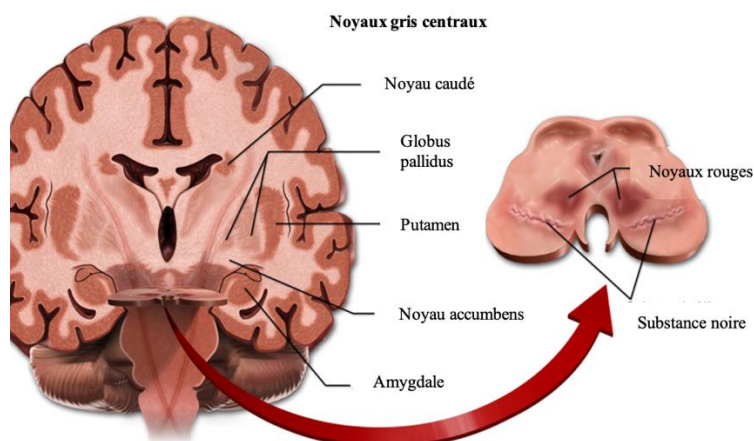


Figure 1 : schéma représentant les différents noyaux gris centraux

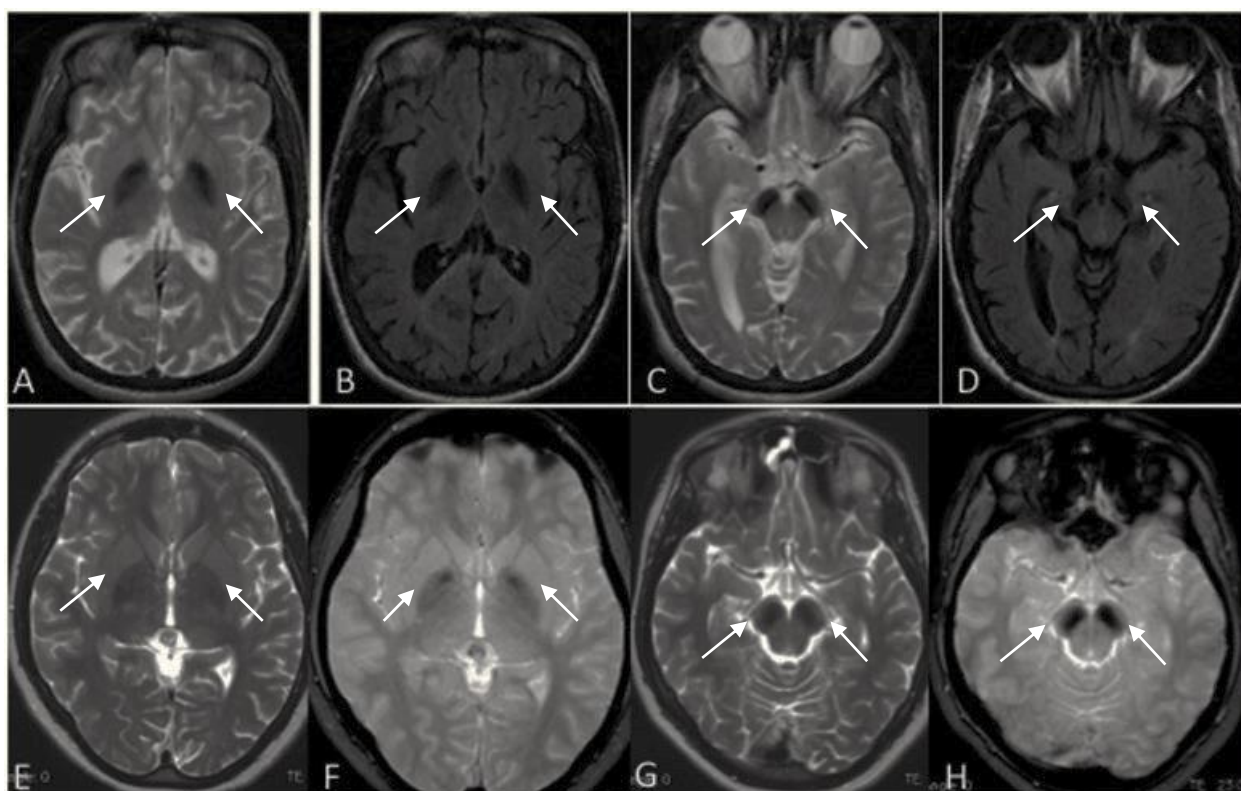


Figure 2 : Coupes axiales d'IRM pondérées T2 (A et E) montrant des globi pallidi hypointenses, ainsi que sur les coupes FLAIR (B) et T2* (F). La substance noire apparaît également hypointense sur les coupes pondérées T2 (C et G), FLAIR (D) et T2* (H) (flèches blanches).

Les séquences « plus classiques » telles que T1, T2 et FLAIR gardent toute leur place. Les séquences T2 et FLAIR permettent d'évaluer les changements de la substance blanche, la gliose, la cavitation. Les séquences T1 permettent de visualiser l'anatomie cérébrale et donc l'atrophie. Les séquences T1 permettent également de visualiser les dépôts métalliques (cuivre, fer, qui se lient à la neuromélanine et forment des complexes paramagnétiques hyperintenses en T1) (3). Les spécificités de l'imagerie pour chaque sous type de NBIA sont détaillées dans le chapitre suivant (4).

En pratique, devant un tableau clinique et une IRM compatibles avec une NBIA, le bilan paraclinique de 1^{ère} intention doit comprendre : une numération formule sanguine avec recherche d'acanthocytes, un dosage du cuivre sérique et urinaire, une céruléoplasminémie, une ferritinémie, un dosage du fer sérique et de la ferritine, un bilan phosphocalcique et une glycémie à jeun, un scanner cérébral, au minimum. L'électromyogramme permet de caractériser une neuropathie suspectée à l'examen clinique (peut orienter vers la neurogénescence associée à la phospholipase de type A2 ou PLAN, ou la neurodégénérescence associée à la protéine de membrane mitochondriale ou MPAN). Des examens somnographiques peuvent rechercher des apnées du sommeil, ou un trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal orientant vers le BPAN. Un électroencéphalogramme est également utile quand des crises convulsives sont suspectées, notamment dans le PLAN, la neurodégénérescence associée à *FA2H* ou *FAHN*, le BPAN et le syndrome de Woodhouse-Sakati, ou pour rechercher des rythmes rapides orientant vers le PLAN chez un enfant présentant une régression psychomotrice. Un examen ophtalmologique à la recherche d'une atrophie optique (PLAN, MPAN, *FAHN*) et/ou d'une rétinopathie (*PKAN*, pour neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase) peuvent également orienter le diagnostic.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Diagnostic positif

Le diagnostic de NBIA est définitivement confirmé lorsqu'un ou des variants pathogènes est/sont identifié(s) dans un gène causal.

À ce jour, 15 gènes sont associés aux différents sous types de NBIA (*PANK2*, *COASY*, *PLA2G6*, *C19orf12*, *FA2H*, *WDR45*, *ATP13A2*, *FTL*, *CP*, *DCAF17*, *SCP2*, *GTPBP2*, *REPS1*, *CRAT* et *AP4M1*) (5). Cependant, de nombreux patients ayant des symptômes cliniques et radiologiques de NBIA ne présentent pas de variants pathogènes dans les gènes sus-cités. Les chiffres sont variables en fonction des études, allant de 20% à un peu plus de 50% (6,7).

Il y a actuellement (*janvier 2022*) plusieurs façons de faire le diagnostic génétique de NBIA en France.

La première consiste à réaliser une analyse par séquençage haut-débit d'un panel de gènes de NBIA :

- Panel du CHU Bordeaux : *PANK2*, *PLA2G6*, *WDR45*, *FTL*, *C19orf12*, *FA2H*, *CP*, *DCAF17*, *ATP13A2*
- Panel du CHU Lille : *PANK2*, *PLA2G6*, *WDR45*, *FTL*, *C19orf12*, *FA2H*, *CP*, *DCAF17*, *ATP13A2*, *COASY*, *SCP2*

Plusieurs autres panels de gènes ciblant les mouvements anormaux, la déficience intellectuelle, ou l'épilepsie, incluent également des gènes de NBIA. Ainsi le panel strasbourgeois ciblé sur les mouvements anormaux inclut 8 gènes de NBIA, et le panel « cervelet-mouvements anormaux » de Paris-Trousseau, en inclut 7.

Des examens pangénomiques (séquençage à très haut débit, d'exome ou de génome) permettent également d'identifier des variants dans des gènes de NBIA.

Stratégie diagnostique

Les premiers critères fixés pour suspecter une NBIA reprennent les éléments détaillés plus haut, à savoir un **examen clinique et une enquête familiale évocateurs, et une IRM cérébrale avec des clichés T2* ou écho de gradient révélant des dépôts de fer dans les noyaux gris centraux**. Le bilan paraclinique doit comporter un dosage de la ferritine, une recherche d'acanthocytes, un bilan du cuivre et un bilan phosphocalcique.

Pour l'ensemble de ces patients, quelle que soit l'histoire familiale, le panel NBIA est recommandé en première intention, avant d'accéder au séquençage à très haut débit (exome ou génome) si le panel se révèle négatif. Le séquençage à très haut débit est accessible après une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avec des médecins experts validant l'indication (les critères ont été fixés et sont disponibles sur le site <https://pfm2025.aviesan.fr/>).

Pour cela, il faut que le patient soit directement adressé à un centre de référence ou de compétence de neurogénétique, ou que le neurologue référent puisse se mettre en lien avec un de ces centres (Annexe 2). Les médecins experts peuvent demander lors de la RCP un complément de bilan en fonction du dossier du patient, par exemple un examen ophtalmologique à la recherche d'une rétinopathie ou d'une neuropathie optique, une audiométrie, un électromyogramme à la recherche d'une neuropathie, une mesure de la glycémie à la recherche d'un diabète et un bilan hormonal à la recherche d'un hypogonadisme. Le scanner cérébral peut également être demandé en complément si un doute sur des dépôts calciques est présent.

Pour la réalisation du séquençage à très haut débit, il faut disposer au minimum du prélèvement du cas index associé au prélèvement d'un autre membre de la famille atteint si c'est le cas, et/ou d'un apparenté sain au minimum, de préférence les parents. Les prélèvements en solo, c'est-à-dire avec seulement le cas index, sont autorisés de façon exceptionnelle, si la maladie a débuté avant 20 ans, et/ou si le cadre familial permet de suspecter fortement une cause génétique (plus de 2 atteints dans la famille, consanguinité). Il a été décidé, au vu de la faible rentabilité, de ne pas proposer de séquençage à très haut débit pour les patients avec une suspicion de NBIA ayant débuté après 50 ans, sauf en cas d'histoire familiale positive ou de consanguinité avérée. L'annexe 3 résume la marche à suivre pour le diagnostic et l'accès au séquençage à très haut débit.

Une autre circonstance de diagnostic moléculaire de NBIA, qui augmente en fréquence du fait de la généralisation des analyses pangénomiques, est la découverte d'un ou plusieurs variants pathogènes dans un gène de NBIA, suite à un séquençage d'exome ou de génome sur un tableau clinique moins spécifique. L'indication peut être un retard psychomoteur, une déficience intellectuelle, une encéphalopathie épileptique ou des mouvements anormaux. En effet, dans certains types de NBIA comme le BPAN, l'accumulation de fer cérébrale peut être tardive au cours de l'évolution de la maladie, et le diagnostic de NBIA peut donc être posé avant même que le fer ne soit détectable par imagerie cérébrale. Dans ces situations, une concertation entre les généticiens moléculaires et les cliniciens est nécessaire afin de confirmer l'imputabilité du variant identifié.

Diagnostiques différentiels

Il existe des diagnostics différentiels pour les NBIA, qui sont principalement des diagnostics différentiels d'imagerie, les symptômes de NBIA ne pouvant pas à eux seuls permettre de poser le diagnostic.

La maladie de Wilson est une maladie génétique résultant d'un désordre du métabolisme du cuivre. L'IRM cérébrale peut ressembler à celle d'un patient NBIA, on retrouve sur celle-ci des hyperintensités en pondération T2 au niveau des noyaux gris centraux, en particulier le striatum, le tronc cérébral et le cervelet. Une atrophie sous-corticale est souvent visible. Le bilan du cuivre montre un cuivre total abaissé, une cuprurie des 24h augmentée, et une céruloplasminémie abaissée.

Les calcifications des noyaux gris centraux, ou maladie de Fahr, peuvent également être prises à tort pour des NBIA. Le calcium apparaît hypointense en T2, et se différencie du fer au scanner, où il apparaît hyperdense.

Les anomalies de transport du manganèse peuvent être également être responsables de dépôts sur les noyaux gris centraux, ils sont hyperintenses en T1 et iso-intenses en T2.

Les cytopathies mitochondriales telles que le syndrome de Leigh peuvent donner des anomalies de signal au niveau des noyaux gris centraux. Ce sont principalement des hyperintensités T2 qui dépassent les putamen. L'atteinte des colliculi est hautement spécifique des maladies mitochondriales. Enfin, sont fréquemment associées des leucodystrophies sus et/ou sous tentorielles. La spectro-IRM retrouve également fréquemment un pic de lactates.

Les maladies neurodégénératives les plus fréquentes (Alzheimer, Parkinson, Huntington) s'accompagnent d'une surcharge intracérébrale en fer pouvant mimer une NBIA à l'IRM cérébrale.

Le vieillissement cérébral physiologique s'accompagne aussi d'une augmentation progressive de la concentration en fer dans les noyaux gris centraux. Il est indispensable d'apprécier l'importance d'une atrophie cérébrale associée à la surcharge en fer, ainsi que de proposer une relecture de l'IRM par un neuroradiologue expert, afin de ne pas poser le diagnostic de NBIA par excès.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit faire l'objet d'une consultation dédiée et comprend :

- L'annonce et l'explication du diagnostic, avec l'intervention d'un psychologue clinicien si nécessaire. Au-delà de l'information médicale, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient et de l'aidant.

- La planification de la prise en charge et du suivi, avec la description de l'équipe multidisciplinaire qui l'assurera.

- L'information sur l'existence d'associations de patients, en donnant leurs coordonnées.

3.6 Conseil génétique

L'information génétique, réalisée par des équipes spécialisées, s'adresse au patient atteint de NBIA et à ses apparentés qui le souhaitent. Il comprend le dépistage familial et une information claire et adaptée sur la maladie mais aussi sur la finalité du test génétique, les conséquences familiales du résultat et le droit de ne pas recourir au test génétique.

Il est adapté en fonction du gène de NBIA identifié. Pour les NBIA de transmission autosomique récessive (*PANK2*, *COASY*, *PLA2G6*, *C19orf12*, *FA2H*, *ATP13A2*, *DCAF17*, *SCP2*, *GTPBP2*, *REPS1*, *CRAT* et *AP4M1*), le risque qu'un autre individu de la fratrie soit atteint est de 25%.

Pour les NBIA de transmission autosomique dominante, *FTL* et certaines formes de *C19orf12*, il existe un risque de transmission à la descendance de 50% à chaque grossesse. Le risque qu'un autre individu de la fratrie soit atteint est également de 50%. En raison de la sévérité de la maladie, le diagnostic prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) peuvent être discutés pour les couples désirant des enfants, et sont soumis dans chaque cas à l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Enfin, le gène *WDR45* est de transmission liée à l'X, avec une grande majorité de cas *de novo*. Le risque de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint est donc très faible, et est en théorie celui d'une mosaïque germinale. Cependant, du fait de la gravité de la maladie, un DPN ou un DPI peuvent également être discutés selon le souhait du couple.

Des informations plus détaillées sur les modes de transmission et le conseil génétique sont données sur le site de l'Agence de la Biomédecine (www.genetique-medicale.fr).

3.7 Diagnostic présymptomatique

Le diagnostic présymptomatique est un test génétique qui permet de détecter la présence du gène responsable de NBIA avant l'apparition des premiers symptômes, chez une personne majeure à risque, c'est-à-dire appartenant à une famille dans laquelle cette maladie a été diagnostiquée et confirmée génétiquement. Cette procédure doit respecter quatre principes fondamentaux :

- L'autonomie du sujet
- Le droit de savoir ou de ne pas savoir
- La confidentialité et le respect de la vie privée
- La formulation d'un consentement éclairé.

Elle se déroule au sein de consultations pluridisciplinaires spécialisées, dont la composition et les modalités de fonctionnement sont déclarées auprès de l'Agence de la Biomédecine dans le respect des règles du Code de la Santé Publique.

En l'absence de mesures préventives et curatives existant pour les NBIA à l'heure actuelle, il n'est pas possible de proposer un diagnostic présymptomatique à un sujet mineur.

4 Principaux sous-types de NBIA

Les quatre sous types de NBIA les plus fréquents sont détaillés dans cette partie. Les principales caractéristiques des 10 principaux sous-types de NBIA sont résumées dans le tableau en Annexe 4 (4).

4.1 Neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase (PKAN, Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration, ou anciennement syndrome d'Hallervorden-Spatz) (OMIM #606157 ; ORPHA 157850)

Sur le plan clinique, on distingue deux types de neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase : une forme classique, d'apparition précoce et progression rapide, et une forme atypique, de début plus tardif et à progression plus lente (8).

Dans la PKAN classique, la maladie survient avant l'âge de six ans, avec comme symptôme initial un trouble de la marche associé à des chutes, souvent sur fond de retard de développement modéré. L'examen clinique met en évidence des attitudes dystoniques, principalement aux membres inférieurs, avec une accentuation à la marche. Une spasticité, ainsi qu'un syndrome extrapyramidal sont également présents. L'examen ophtalmologique révèle souvent une rétinopathie (9). La progression du PKAN classique n'est pas linéaire, mais plutôt en marches d'escalier, avec des périodes de déclin rapide liées à des orages dystoniques, sans facteur déclenchant net identifié. L'enfant peut alors présenter des postures dystoniques du tronc, allant parfois jusqu'à l'opisthotonos. Il convient lors de ces crises dystoniques de rechercher une épine irritative comme facteur déclenchant, au 1^{er} rang desquels un fécalome, une pneumopathie par troubles de la déglutition, ou des fractures liées à l'intensité des mouvements dystoniques de torsion. Dans de nombreux cas, aucun facteur déclenchant n'est retrouvé. L'altération de la marche et les troubles de l'équilibre sont constants, et la plupart des enfants atteints se déplacent en fauteuil roulant avant l'adolescence. Il existe également une dysarthrie et des troubles de la déglutition, avec des risques de pneumopathie d'inhalation.

La forme atypique de PKAN se déclare en général dans la deuxième ou troisième décennie. Les symptômes initiaux sont souvent des troubles de l'élocution et/ou des troubles du comportement. Les signes moteurs typiques de la maladie peuvent n'apparaître que plus tard dans la maladie, la plupart des patients présentant une dystonie, un syndrome parkinsonien et une spasticité d'intensité variable. Les symptômes moteurs extrapyramidaux dans la PKAN atypique sont corrélés à l'âge de début, les adolescents présentant plus de symptômes dystoniques que de syndrome parkinsonien, tandis que le schéma inverse est observé chez les patients débutant la maladie après 20 ans. La progression de la PKAN atypique est beaucoup plus lente que celle de la forme classique, avec en général un déclin rapide au début de la maladie puis une stabilisation des symptômes.

Les fonctions intellectuelles peuvent être perturbées dans la PKAN, mais les troubles cognitifs ne sont pas constants. Les déficits intellectuels sont plus fréquents dans les formes de début précoce, et leur sévérité est d'autant plus importante que l'âge de début de la maladie est précoce (10).

Les IRM dans les PKAN sont en général quasi pathognomoniques. Les séquences T2 centrées sur les noyaux gris centraux montrent des globus pallidi hypointenses, avec une région d'hyperintensité centrale et antérieure, réalisant le signe dit de « l'œil du tigre », montré sur la

Figure 3 (11). La région centrale d'hyperintensité peut précéder la zone périphérique hypointense. La substance noire peut également être légèrement hypointense sur les séquences T2, et de façon plus rare, les noyaux dentelés et les noyaux sous thalamiques (12).

La PKAN est une maladie récessive, liée au gène *PANK2*. Ce sont donc des variants bialléliques homozygotes ou hétérozygotes composites de *PANK2* qui sont à l'origine de la PKAN. La plupart des variants décrits sont des faux-sens, mais des petites délétions, duplications, ainsi que des variants d'épissage ont également été décrits.

Un chélateur du fer, la déféripone, a été étudié comme option thérapeutique. La déféripone permet un mode de chélation conservatrice du fer, c'est-à-dire chélation puis redistribution du fer pour à la fois limiter la surcharge cérébrale et éviter l'anémie et la perte de fer en redéployant du fer dans l'ensemble de l'organisme. Un essai multicentrique international de 18 mois, randomisé, en double aveugle, et contrôlé contre placebo (TIRCON2012V1), suivi d'une étude d'extension ouverte de 18 mois a été réalisé chez 88 patients atteints de PKAN. Une diminution de l'aggravation du handicap notamment sur la dystonie (score BAD) a été démontrée dans le groupe 36 mois par rapport au groupe traité uniquement pendant les 18 derniers mois mais cette diminution demeurait à la limite de la significativité sur le critère primaire à 18 mois. La déféripone a été bien tolérée, a atteint l'engagement cible (diminution du fer dans les ganglions de la base) et semble ralentir la progression de la maladie. Une nouvelle étude a été demandée avant enregistrement (13,14).

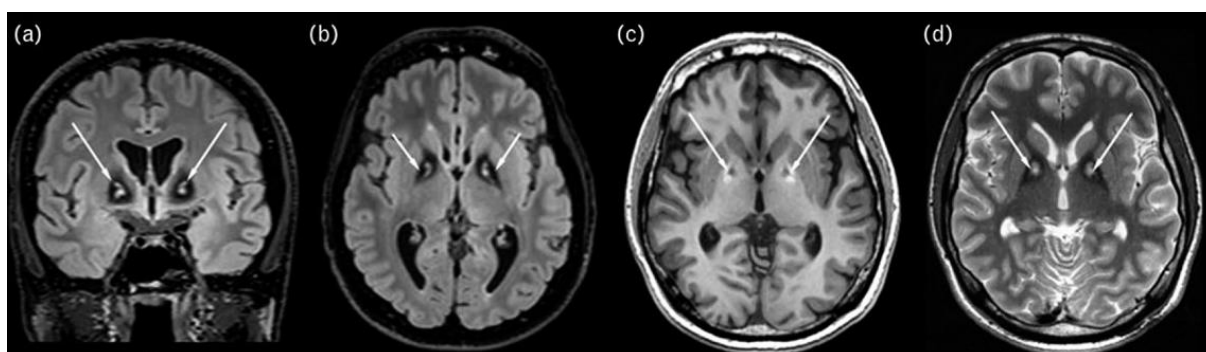


Figure 3 : Coupes d'IRM cérébrales d'un patient de 43 ans atteint de PKAN. (a) : coupe coronale en FLAIR, (b) : coupe axiale en FLAIR, (c) : coupe axiale en T1, (d) : coupe axiale en T2. Hyperintensité centrale (flèches blanches) des globi pallidi, entourée d'une couronne hypointense sur les séquences pondérées FLAIR et T2, réalisant le classique œil de tigre. En T1 (c), hypointensité centrale entourée d'une hyperintensité.

4.2 Neurodégénérescence associée à la protéine bêta-propeller (BPAN, Beta-propeller Protein-Associated Neurodegeneration) (OMIM #300894 ; ORPHA 329284)

Sur le plan clinique, la présentation classique du BPAN évolue en deux phases, avec initialement un retard global de développement psychomoteur, des troubles de spectre de l'autisme et une épilepsie, des signes d'irritation pyramidale et des troubles du sommeil, puis à l'âge adulte le développement d'un syndrome extrapyramidal, des éléments dystoniques et des troubles cognitifs (15).

Les premières IRM réalisées dans la petite enfance sont classiquement normales. Lorsque les premiers symptômes extrapyramidaux apparaissent, l'IRM montre en général des dépôts de fer dans les pallidums, la substance noire et les pédoncules cérébraux, même s'il ne semble pas exister de corrélation linéaire entre la sévérité des symptômes et l'intensité des dépôts. Plus tardivement dans la vie, l'IRM montre une atrophie prédominant sur le cervelet et le corps calleux (16). Il est à noter que les IRM de haute résolution peuvent montrer tôt dans l'enfance un dépôt linéaire au niveau des bords du putamen (*putaminal pencil lining*), qui correspond à des images précoces de dépôt de fer (17).

Le BPAN est lié à des variants pathogènes dans *WDR45*. Le mode d'hérédité est lié à l'X, avec une grande majorité de femmes atteintes. La majorité des cas de BPAN sont le résultat de variants pathogènes *de novo*. L'inactivation du chromosome X pourrait expliquer la variabilité du phénotype observé (18). Il était prédit que le BPAN était léthal chez les garçons, à moins que le variant pathogène soit post-zygotique et présent en mosaïque. Cependant, avec la généralisation du séquençage d'exome, des jeunes garçons présentant des variants pathogènes dans *WDR45* ont été mis en évidence avec des phénotypes variables, principalement des encéphalopathies développementales et épileptiques (19,20). Les dépôts de fer sont inconstants et rares chez les garçons BPAN lors du diagnostic.

L'identification de plus en plus précoce de ces patients atteints de BPAN grâce au développement des techniques génétiques a fait évoluer le regard sur l'expression phénotypique, car de plus en plus de diagnostics sont faits à l'âge pédiatrique devant un retard de développement initialement fixé avec parfois un phénotype « Rett-like » chez la fille, et un tableau d'encéphalopathie épileptique sévère chez le garçon, sans que les mouvements anormaux et les anomalies IRM soient au premier plan.

4.3 Neurodégénérescence associée à la protéine de membrane mitochondriale (MPAN, Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration) (OMIM #614298 ; ORPHA 289560)

On distingue deux types de MPAN, la forme classique, de transmission autosomique récessive, et une forme atypique, de découverte plus récente, de transmission autosomique dominante.

Sur le plan clinique, le MPAN classique se déclare généralement au cours de la première décennie, mais il existe également des débuts adultes. Les premiers symptômes peuvent être des troubles de la marche avec une démarche cérébellospastique. Les symptômes fréquents sont des difficultés d'apprentissage, des troubles psychiatriques qui peuvent être présents dès la petite enfance, une dysarthrie, une atrophie optique quasi constante avec une baisse d'acuité visuelle, une dystonie habituellement limitée aux pieds et aux mains. Dans les formes à début adulte, les premiers symptômes sont souvent plutôt d'ordre cognitif ou comportementaux, puis s'installe un syndrome extrapyramidal et pyramidal avec des troubles de la marche (21). On retrouve également des signes d'atteinte du motoneurone, avec une abolition des réflexes ostéotendineux, et une faiblesse musculaire (22). La progression de la maladie est lente, sur plusieurs décennies, même si on retrouve fréquemment une aggravation rapide dans les dernières années de vie.

Les formes dominantes de MPAN ont des présentations cliniques relativement similaires aux formes classiques récessives. L'âge de début dans les formes dominantes est variable, dans l'enfance comme à l'âge adulte (23).

On retrouve des dépôts de fer bipallidiaux et dans la substance noire sur l'IRM, avec parfois une hyperintensité centrale des globus pallidi, qui mime l'œil de tigre du PKAN. Une atrophie corticale et cérébelleuse peut également être observée (21). On peut également observer la lamina interne médullaire, qui correspond à une bande d'hyperintensité du globus pallidus, chez la majorité des patients (24).

Le MPAN est lié à des variants pathogènes dans *C19orf12*, soit homozygotes ou hétérozygotes composites pour la forme classique, et hétérozygotes pour la forme dominante. Les variants retrouvés dans la forme dominante sont des variants non-sens situés dans le dernier exon du gène.

4.4 Neuroferritinopathie (OMIM #606159 ; ORPHA 157846)

Sur le plan clinique, la présentation classique repose sur des signes extrapyramidaux (éléments choréodystoniques, syndrome akinéto-rigide, tremblements), des signes pyramidaux et des troubles cognitifs qui apparaissent à l'âge adulte, plutôt entre la trentaine et la soixantaine. Une présentation initiale cérébelleuse a également été décrite (25). Le taux de ferritine sérique est inconstamment abaissé.

L'IRM montre dès le début des signes une accumulation anormale de fer dans le noyau caudé, le putamen, le thalamus, le pallidum, la substance noire et le noyau rouge (26). On peut noter avec l'évolution une atrophie corticale et cérébelleuse modérée, et une cavitation putaminale. La cavitation putaminale est visible sur les séquences T2/ FLAIR, comme des zones d'hyperintensités confluentes impliquant le globus pallidus et le putamen, entourées de l'hypointensité témoignant du dépôt en fer qui constitue le signe de « l'œil de tigre ». Du fer cortical est également présent et se visualise sous la forme d'un liseré appelé « *cortical pencil lining* », signe également retrouvé dans l'acéruléoplasminémie et aussi de façon physiologique chez les sujets de plus de 50 ans (27).

La neuroferritinopathie est de transmission autosomique dominante, liée à des variants pathogènes hétérozygotes dans le gène *FTL*, qui code pour la chaîne légère de la ferritine. La ferritine est la principale protéine de stockage intracellulaire du fer. La protéine *FTL* mutée perturbe la structure de la ferritine ainsi que sa capacité de transport du fer, entraînant un dépôt anormal de fer dans le cerveau, qui conduit à de la gliose et de la perte neuronale (28).

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

La prise en charge des patients atteints de NBIA est globale et multidisciplinaire. Elle repose sur une coopération entre les différents acteurs du soin, et est coordonnée, dans le meilleur des cas, par un médecin d'un centre de référence ou de compétence « Neurogénétique » et le médecin traitant.

La prise en charge des patients est symptomatique. Elle repose sur des traitements pharmacologiques, rééducatifs et sur la mise en place d'un cadre médicosocial approprié. L'objectif de cette prise en charge, pluridisciplinaire, est de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient, la qualité de vie, l'harmonie familiale et les ressources financières.

Les prises en charge ont été divisées en fonction des symptômes et du cadre de prise en charge dans cette partie. Elle est également résumée en Annexe 5.

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée si possible par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence et le médecin traitant. Cette prise en charge fait intervenir de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital.

Le recours à d'autres professionnels ou à des structures de soins et d'hébergement spécifiques est souvent nécessaire : médecins du travail, Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), services de l'APA, CPAM, services d'accompagnement à domicile (SAVS et SAMSAH), services d'aide et de soins à domicile (SAAD, SPASAD, SSIAD, SESSAD), établissements médico-sociaux (foyers d'hébergement, foyers de vie, FAM, MAS), et réseaux de santé (CAMSP, CMP, ...). L'équipe relais handicaps rares (ERHR) peut également être d'une grande aide.

Pour la prise en charge psychologique du patient et de ses aidants à visée de soutien, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien spécifiquement formé.

5.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible¹, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;

¹ Article L5121-12-1 du code de la santé publique

- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée².

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation³.

Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation⁴.

5.3.1 Chélation conservatrice du fer

La plupart des NBIA présentent une peroxydation lipidique majeure associée à l'accumulation ferrique qui oriente vers un type de mort régulée, la ferroptose. Or la ferroptose est particulièrement améliorée par les chélateurs de fer. Cela ouvre donc la possibilité d'essayer la chélation conservatrice du fer dans les différents types de NBIA, et plus particulièrement ceux où l'accumulation de fer est tardive (14, 29, 30). Notamment plusieurs patients atteints de PKAN ont été traités en ouvert par déféripone à 30 mg/kg/jour avec une surveillance rigoureuse de la numération formule sanguine (risque de neutropénie/agranulocytose < 2%). Il n'a pas été noté de bénéfice symptomatique mais il semblait exister un ralentissement de la pente de déclin, surtout si le traitement était débuté précocément à un stade de faible handicap.

5.3.2 Symptômes moteurs

► 5.3.2.1 La dystonie

Le retentissement fonctionnel de la dystonie peut être important sur les actes de la vie quotidienne (troubles de la mastication et de la déglutition pour les dystonies de la face ; déformations articulaires au niveau des membres lorsqu'une hypertonie est associée, dystonie axiale rendant la position assise et la marche complexes). Une prise en charge en kinésithérapie active et passive est recommandée à tous les stades d'évolution de la maladie, afin de maintenir les amplitudes articulaires, de limiter les déformations et attitudes vicieuses, et de prévenir l'apparition de rétractions tendineuses.

Les traitements habituels de la dystonie comme les benzodiazépines ou le baclofène peuvent être utiles. Le trihexyphénidyle, si l'état cognitif le permet, peut également être essayé. L'indication de toxine botulique en cas de dystonie focale (par exemple dystonie cervicale, flessum de genou, position du pied en équin, dystonie de la mâchoire) doit être posée par un expert dans la prise en

² Article L5121-12-1 du code de la santé publique.

³ Article L162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

⁴ Article L162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS)

charge des mouvements anormaux. En cas d'efficacité et de bonne tolérance, elle pourra être répétée régulièrement.

La stimulation cérébrale profonde bilatérale du globus pallidus interne peut également être discutée en centre expert, après avoir tenté les traitements mentionnés ci-dessus. Son efficacité a été démontrée chez les patients atteints de PKAN, lorsqu'elle est réalisée précocément dans l'évolution de la maladie, avant que la dystonie ne soit trop invalidante et les déformations orthopédiques présentes (31, 32).

L'utilisation de matériels adaptés, en particulier de fauteuils sur mesure, peut permettre une installation optimisée.

► 5.3.2.2 Les mouvements choréiques

Les mouvements choréiques sont des mouvements anormaux, involontaires, brusques, anarchiques, imprévisibles, irréguliers et de courte durée.

Le syndrome choréique doit faire envisager une prise en charge médicamenteuse en cas de gêne ou d'inconfort du patient. La tétrabénazine (dont la prescription nécessite une ordonnance d'exception) a montré un effet bénéfique sur les mouvements choréiques. La tétrabénazine ne doit pas être prescrite à des patients présentant des symptômes dépressifs. Les neuroleptiques atypiques constituent le premier choix de traitement lorsque le patient présente en plus de la chorée, des troubles du caractère, du comportement, une dépression active ou des troubles psychotiques. Ils n'ont cependant pas d'AMM pour l'indication « mouvements choréiques ». De faibles doses peuvent suffire à améliorer les patients.

► 5.3.2.3 La rigidité

La lévodopa peut permettre d'améliorer les symptômes akinétorigides. Le traitement par lévodopa doit être débuté progressivement. La réponse est en général variable en fonction du type de NBIA (en général mauvaise chez les patients PKAN, et bonne chez les PLAN, MPAN, BPAN, Kufor Rakeb). Il existe souvent dans un second temps l'apparition de dyskinésies. Les agonistes dopaminergiques sont peu utilisés pour traiter les syndromes extrapyramidaux, en raison du risque d'aggravation des troubles neuropsychiatriques. De même dans les cas où l'atteinte cognitive est évoluée, la dose de lévodopa doit être prudemment ajustée car il existe également un risque de dégradation cognitive. La balance bénéfice risque est donc à évaluer au cas par cas.

Une prise en charge rééducative (kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité et relaxation) est également importante dans le traitement de la rigidité.

► 5.3.2.4 La spasticité

La spasticité peut être d'origine variée dans les NBIA. Il faut tout d'abord penser à traiter une épine irritative (douleur, infection, fécalome, fracture, ...), qui renforce la spasticité.

Les différents traitements sont :

- La kinésithérapie avec des étirements et des exercices
- Les traitements médicamenteux : baclofène per os, ou intrathécal, des injections de toxine botulique (à condition que la force musculaire sous-jacente reste utile à la fonction)

- Les traitements chirurgicaux de type ténotomie

► 5.3.2.5 Les troubles de la déglutition

Les troubles de la déglutition peuvent être d'origines variées chez les patients atteints de NBIA, il est nécessaire de les évaluer et de les prévenir précocement. Leur prise en charge repose sur la rééducation orthophonique qui doit associer : des conseils de posture et d'installation lors des repas, des conseils de texture des aliments, le travail des praxies et l'éviction des distractions lors du repas.

Les troubles de la déglutition sévères peuvent faire discuter le recours à une gastrostomie. L'alimentation par la gastrostomie n'exclut pas la possibilité d'une alimentation orale associée.

► 5.3.2.6 Les troubles de la marche et de l'équilibre

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont en général d'apparition progressive. Leur prise en charge repose sur des mesures rééducatives (kinésithérapie et psychomotricité). La prescription d'aides techniques adaptées (relater, canne, fauteuil roulant) et/ou de protections doit être envisagée pour réduire le risque et les complications des chutes.

L'ergothérapeute est un interlocuteur privilégié pour aider au choix des aides techniques, et le kinésithérapeute quant à lui optimise l'utilisation des aides en les intégrant lors des entraînements.

L'évolutivité nécessite un suivi régulier et une réévaluation régulière de l'impact fonctionnel, afin de réadapter la prise en charge aux besoins.

5.3.3 Déficit intellectuel, troubles cognitifs et psychiatriques

► 5.3.3.1 Déficit intellectuel

L'éventail des troubles des fonctions cognitives chez les enfants atteints de NBIA peut être extrêmement large, allant des troubles des apprentissages à des tableaux d'encéphalopathie sévère ; leur repérage en consultation permet de conduire à des évaluations plus formalisées en fonction de l'âge et du profil de l'enfant :

- échelle de WECHSLER pour test de QI ; une WISC V vers 5 à 6 ans si l'enfant en est capable, avant l'entrée en primaire peut être particulièrement pertinente
- bilans ciblés sur des points faibles identifiés (orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, orthoptie...)

L'identification de ces troubles cognitifs permet de proposer un projet scolaire et de rééducations adaptés aux besoins de l'enfant :

- Scolarisation en milieu ordinaire avec ou sans aménagement (présence d'une aide humaine avec un Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap ou AESH), en ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire), ou en milieu spécialisé IME (Institut Médico-Educatif).

- Rééducations selon les points faibles identifiés (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie, orthoptie...) qui peuvent se faire en libéral ou dans le cadre de structures de coordination de soins : CAMSP avant 6 ans, CMP, SESSAD...

Une évaluation dans un Centre de Ressource Autisme (CRA) peut être indiquée si les troubles de la communication sont présents. Le diagnostic d'autisme repose sur des batteries de tests spécifiques. Le recours aux méthodes de communication facilitée (PECS, Makaton...) doit être mis en œuvre avec l'orthophoniste en cas de retard de langage persistant après 3 ans.

Il convient de rester particulièrement attentif à des âges clés tels que l'entrée en maternelle, la fin de la maternelle, la fin du primaire, la fin du collège et la transition à l'âge adulte. L'aspect évolutif, et l'éventualité d'une dégradation doivent être pris en compte dans ce suivi des fonctions cognitives.

► 5.3.3.2 Troubles cognitifs

Les symptômes de régression cognitive, ou de démence peuvent se manifester à tout âge. Dans les âges pédiatriques, la prise en charge est similaire à celle d'un enfant présentant un déficit intellectuel.

Pour les troubles cognitifs évolutifs de l'adulte, il n'existe pas de prise en charge spécifique, la prise en charge doit être adaptée à chaque patient et à l'évolution de sa maladie. Dans les stades précoces, la dépression peut être fréquente. On peut proposer une psychothérapie de soutien, un antidépresseur peut être donné. Il n'y a pas d'étude ni d'AMM concernant l'utilisation de traitements anticholinestérasiques ou de la mémantine pour les troubles cognitifs dans les NBIA.

► 5.3.3.3 Troubles psychiatriques

5.3.3.3.1 La dépression

Il convient de se méfier de la sévérité d'un syndrome dépressif en particulier au début de la maladie ou au moment de l'apparition de symptômes ayant un impact négatif sur la vie quotidienne. Cependant les syndromes dépressifs peuvent apparaître tout au long de l'évolution de la maladie.

Un antidépresseur doit être proposé au patient, son choix repose sur les interactions médicamenteuses éventuelles et la tolérance. Il est recommandé d'utiliser un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) en première intention. La prise en charge psychologique fait également partie du traitement de la dépression, elle est recommandée lorsque les patients peuvent y adhérer.

5.3.3.3.2 L'anxiété

La prise en charge de l'anxiété repose sur la recherche de facteurs déclenchants et sur des mesures d'apaisement et de réassurance. Une prise en charge psychologique est souvent nécessaire. Quand cette prise en charge est insuffisante pour soulager ces symptômes, la prescription ponctuelle d'un anxiolytique (de type benzodiazépine) peut se discuter (principalement

pour les situations aiguës ou subaiguës d'anxiété, afin d'éviter une pharmacodépendance), ou d'un traitement antidépresseur type ISRS ou IRSNA.

5.3.3.3.3 L'agitation

L'agitation peut être liée à une cause somatique (douleur ou inconfort chez un patient en incapacité de le verbaliser) ou une cause psychiatrique (anxiété, irritabilité, hallucinations, etc...).

Il faut rechercher en priorité un facteur déclenchant somatique (globe vésical, fécalome, douleur...) afin de le traiter. En cas d'agitation associée à un trouble anxieux, une benzodiazépine peut être prescrite de façon ponctuelle. Les agitations sévères / persistantes peuvent nécessiter la prescription d'un neuroleptique, il faut dans ce cas privilégier les neuroleptiques de seconde génération.

► 5.3.3.4 Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents et peuvent être de différents types : insomnie, somnolence diurne, décalage de phase. Les étiologies sont variées : dépression, anxiété, mouvements involontaires à l'endormissement ou survenant au cours du sommeil et provoquant des réveils.

Les mesures hygiéno-diététiques constituent le premier traitement. Il faut essayer de se coucher et de se lever à heure fixe, d'arrêter les excitants le soir, et de réaliser des siestes courtes. Il faut rechercher et traiter une éventuelle dépression ou anxiété sous-jacente. En cas d'inefficacité des règles hygiéno-diététiques, de la mélatonine en préparation magistrale peut être prescrite. Des hypnotiques peuvent également être efficaces, en recherchant la dose minimale efficace et la durée de prescription la plus courte possible.

5.3.4 Pathologies somatiques

► 5.3.4.1 Douleur

Chez les patients atteints de NBIA, l'évaluation de la douleur est parfois difficile en raison des troubles de la communication, la plainte douloureuse pouvant alors s'exprimer par une modification du comportement ou une exacerbation des mouvements anormaux.

Le traitement de la douleur repose sur la recherche et le traitement de son étiologie, associé si besoin à l'utilisation d'antalgiques selon les recommandations de l'OMS.

► 5.3.4.2 Pathologies dentaires

L'état buccodentaire peut être fragilisé par les troubles du mouvement, la prise de médicaments agissant sur la sécrétion salivaire et la fréquence des traumatismes dentaires. Les troubles du mouvement peuvent également rendre difficiles les soins dentaires, qui peuvent être réalisés sous sédation légère ou sous anesthésie générale en milieu hospitalier, en général sur des plateformes hospitalières habituées à la prise en charge des adultes en situation de handicap (exemple d'Handiconsult à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière).

Le suivi buccodentaire doit être régulier, avec un détartrage annuel. En cas de traumatismes récurrents par morsure, on peut proposer la prescription de gouttières protectrices.

► 5.3.4.3 État nutritionnel et troubles digestifs

Le suivi de l'état nutritionnel des patients est primordial. La douleur, comme les nombreuses difficultés alimentaires ou digestives potentielles, peut provoquer un refus alimentaire chez une personne qui déjà présente souvent un état nutritionnel précaire. Les mouvements anormaux accroissent également la dépense énergétique, augmentant le risque de dénutrition. Devant un risque de dénutrition, une stratégie d'aide nutritionnelle doit être proposée, en commençant par un enrichissement de l'alimentation. Les compléments nutritionnels oraux peuvent également être d'une grande aide, ainsi qu'une consultation avec un diététicien. Si elle est jugée pertinente, la pose d'une gastrostomie peut être discutée.

Les troubles digestifs sont également fréquents chez les patients atteints de NBIA, tels que des épisodes diarrhéiques, une constipation ou des vomissements. Ces symptômes, en particulier lorsqu'ils se manifestent sur un mode aigu, doivent toujours faire rechercher une cause digestive à traiter. En l'absence d'étiologie digestive retrouvée, et si les symptômes deviennent chroniques, les étiologies suivantes peuvent être évoquées :

- Constipation liée à la sédentarité, à une dysautonomie, à certains traitements pharmacologiques (neuroleptiques, antidépresseurs).
- Diarrhées ou alternance de diarrhées et de constipation souvent d'origine dysautonomique (après s'être assuré de l'absence de fécalome).
- Vomissements liés aux mouvements anormaux, aux troubles de la déglutition, à certains traitements pharmacologiques, à une possible gastroparésie.

Les traitements sont principalement symptomatiques, accompagnés de mesures hygiéno-diététiques (fractionnement des repas pour les vomissements par exemple, ainsi qu'adaptation de la posture au cours du repas).

Il faut garder à l'esprit que la présence d'un fécalome peut être responsable de diarrhées («fausses diarrhées») et/ou de vomissements, ce qui explique que le traitement d'un fécalome ainsi qu'une prévention efficace de la constipation puisse parfois résoudre des épisodes récurrents de diarrhées et/ou de vomissements.

► 5.3.4.4 Hypersialorrhée

L'hypersialorrhée est définie comme une sécrétion salivaire excessive. Elle peut être provoquée par une mauvaise occlusion buccale ou un défaut de déglutition et augmente le risque de fausse route liée à un défaut de déglutition de la salive.

Des mesures médicamenteuses peuvent être envisagées pour réduire la sécrétion salivaire : la scopolamine percutanée, l'atropine per os ou d'autres médicaments avec un effet anticholinergique (amitriptyline) en prenant garde au risque iatrogène, en particulier au syndrome confusionnel, à la constipation et à la rétention aiguë d'urine. Des injections de toxine botulique dans les glandes salivaires peuvent être envisagées en cas d'inefficacité des mesures ci-dessus.

5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

Un soutien psychologique du patient et de sa famille peut être proposé au moment de l'annonce du diagnostic ou lors du suivi. L'impact des symptômes moteurs, des troubles de l'apprentissage et/ou de la concentration, du caractère génétique et transmissible à la descendance, et de l'imprévisibilité de l'évolution peuvent être générateurs de souffrance psychique. Elle est souvent peu exprimée par les patients ou leur entourage, il est important de rechercher lors de chaque consultation des signes de souffrance psychique et de proposer un suivi si tel est le cas.

Les centres de référence et de compétence ont une mission d'information sur les maladies rares prises en charge dans leurs centres, en partenariat avec les associations de malades. La présentation objective de données médicales récentes peut permettre d'atténuer la connotation péjorative attachée à une histoire familiale douloureuse ou à la lecture d'informations obsolètes, partielles ou alarmistes disponibles sur Internet.

Ces centres ont également une mission de conseil génétique, et précisent à la famille du patient les membres à risque ainsi que le risque de récurrence en cas de mise en route d'une nouvelle grossesse. Les NBIA peuvent faire l'objet, après validation par le Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, d'un diagnostic prénatal ou préimplantatoire s'il existe un risque de transmission. Pour les adultes apparentés, étant à risque de NBIA, ils peuvent solliciter une consultation de diagnostic présymptomatique, qui est une consultation pluridisciplinaire spécialisée, dont les modalités de fonctionnement sont déclarées auprès de l'Agence de la Biomédecine dans le respect des règles du Code de la Santé Publique (articles L1131-1 à L1131-3 et R1131-5). Les NBIA étant à l'heure actuelle des maladies incurables et sans moyen de prévention au moment du diagnostic, il n'est pas possible de réaliser de diagnostic présymptomatique chez l'enfant mineur à risque (article R1131-5 du code de la santé publique).

5.5 Recours aux associations de patients

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades ou aidants à sortir de leur isolement. Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'associations de patients par le centre de référence ou les centres de compétence, qui peuvent transmettre leurs coordonnées. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Les associations françaises sont Autour du BPAN et BPAN France. De nombreuses actions sont réalisées chaque année pour promouvoir les liens entre familles et chercheurs. Les associations de patients soutiennent financièrement la recherche.

6 Suivi

6.1 Objectifs

Les principaux objectifs du suivi sont :

- D'adapter la prise en charge et le traitement à l'évolution de la maladie, l'aggravation et/ ou l'apparition de nouveaux symptômes.
- De dépister et traiter les complications liées aux traitements.
- D'évaluer le retentissement psychologique, familial et socioprofessionnel de la maladie, et d'en limiter les conséquences négatives.

6.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble du personnel médical et paramédical prenant en charge les patients atteints de NBIA (cf paragraphe 3.2). Un suivi annuel en centre de référence « Neurogénétique » est fortement recommandé.

6.3 Rythme et contenu des consultations

Les consultations nécessaires dans le parcours de soin des patients de NBIA sont fonction de l'évolution de la maladie. D'une manière générale les patients sont suivis en consultation au centre de référence ou un des centres de compétence, au mieux une à deux fois par an, pour évaluation neurologique, rééducative, psychiatrique et dépistage d'effets indésirables liés au traitement. Un bilan annuel ou bisannuel en hospitalisation brève (hôpital de jour ou de semaine) est utile pour orienter la prise en charge. Le rythme des consultations doit être augmenté en cas de décompensation de la maladie.

Dans les stades évolués, il est justifié d'impliquer une équipe de soins palliatifs dans l'accompagnement du patient afin de le soulager au mieux de ses souffrances psychiques et physiques.

6.4 Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont fonction de l'évolution de la maladie, des comorbidités et des traitements concomitants. Il est nécessaire, tout au long de l'évolution de la maladie, de rechercher une comorbidité expliquant l'aggravation du tableau clinique, chaque fois qu'on constate une dégradation rapide des possibilités motrices, cognitives, comportementales avant de l'imputer à l'histoire naturelle de la maladie. La question d'une cause iatrogène doit aussi toujours être évoquée.

Un bilan biologique standard de routine est recommandé annuellement. On prescrira un bilan biologique orienté par la clinique en cas d'aggravation brutale de la maladie ou de complication intercurrente (ionogramme plasmatique si fièvre, déshydratation, prélèvements infectieux, etc.).

Une évaluation en service de MPR peut-être utile pour adapter au mieux les appareillages, et vérifier l'indication d'un séjour dans un centre spécialisé pour rééducation des troubles moteurs.

La polygraphie ventilatoire nocturne est utile pour étayer une suspicion de trouble respiratoire nocturne (apnées, respiration de Cheynes-Stokes, désaturations, épisodes de stridor laryngé) et/ou d'un trouble du comportement du sommeil paradoxal, et pour apprécier le retentissement de ces désordres nocturnes sur la qualité du sommeil et ce d'autant plus que le patient émet des plaintes relatives à la qualité de son sommeil et/ou de sa vigilance diurne.

Un examen ORL, habituellement complété par un essai de déglutition sous nasofibroscope et/une vidéoradioscopie de déglutition, permet d'objectiver des troubles de déglutition infra cliniques et d'examiner la mobilité des cordes vocales (dystonie laryngée). Cet examen permet de poser, en complément de la clinique, les indications éventuelles de gastrostomie.

Un examen ophtalmologique annuel permet également de dépister et de prendre en charge les rétinites pigmentaires ou neuropathies optiques qui peuvent être présentes dès le début de la maladie ou au cours de son évolution.

6.5 Directives anticipées et personne de confiance

Les NBIA sont des pathologies chroniques, qui provoquent dans leurs formes évoluées des difficultés de communication (dysarthrie, troubles cognitifs). Aussi, les patients sont concernés par le dispositif des directives anticipées et de la personne de confiance, défini dans la loi Leonetti (2005), puis renforcé par la Loi Claeys-Leonetti (2016). L'abord de ces sujets nécessite un cadre de confiance et une bonne communication dans le trio patient-aidant-soignant. Il n'y a pas une seule façon d'en parler, ni un moment défini, car chaque situation est individuelle.

Pour exemple, cela peut être abordé par le soignant en se positionnant de façon « généraliste » (un droit pour tout citoyen). On peut aussi mettre des brochures en libre accès dans la salle d'attente. Ces ouvertures peuvent permettre d'entamer ensuite des discussions au long cours, entre le/la patient(e) et les personnes qu'il/elle aura choisies (médecin généraliste ou spécialiste, psychologue, entourage amical et familial, ressource spirituelle, etc..).

Les discussions anticipées en lien avec la fin de vie, voire la rédaction de directives anticipées, permettent d'aborder les phases évoluées de la maladie dans une stratégie globale de soin et d'améliorer le parcours du patient et de son aidant. Au besoin, des tiers (psychologues, équipes de soins palliatifs) peuvent être sollicités.

7 Accompagnement médico-social

7.1 Informations à communiquer sur les aides nécessaires à l'accompagnement de la personne atteinte de la maladie rare et des aidants proches

Une prise en charge sociale peut être proposée au patient et à sa famille afin de les conseiller, de les orienter et de les accompagner dans les différents domaines d'intervention sociale : le handicap, la régularisation des droits, la précarité, l'insertion professionnelle, le maintien au domicile, la scolarité...

Une prise en charge des soins en ALD (affection de longue durée) peut être demandée par le médecin référent ou le médecin traitant. Grâce à l'ALD, les soins et traitements en rapport avec l'affection sont pris en charge à 100% après validation par le médecin conseil de l'Assurance Maladie.

Un dossier spécifique de demande d'aides sociales peut également être réalisé, et sera complété par le patient/ sa famille puis le médecin traitant et les médecins spécialistes en charge du patient, et sera à retourner à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) ou des Maisons Départementales de l'Autonomie (MDA).

Plusieurs prestations peuvent être sollicitées, le détail des démarches est accessible sur le site dédié au handicap du gouvernement (handicap.gouv.fr) :

- L'Allocation aux Adultes Handicapés (AAH) est une allocation de solidarité destinée à assurer aux personnes handicapées un minimum de ressources. La Majoration pour la Vie Autonome (MVA) peut venir s'ajouter à l'AAH.

- L'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH) est une prestation familiale versée par les Caisses d'Allocations Familiales (CAF) ou les caisses de MSA. Cette allocation a pour but d'aider les familles à faire face aux frais supplémentaires qu'entraîne le handicap d'un enfant à charge de moins de 20 ans.
- La Carte Mobilité Inclusion (CMI) peut également être sollicitée. En fonction de la situation et des besoins de la personne, cette carte peut porter une ou plusieurs des mentions suivantes : « invalidité », « priorité pour personnes handicapées » et « stationnement pour personnes handicapées ». L'adaptation du véhicule et aides aux transports peut également être sollicitée, le financement provient de l'AGEFIPH, Association de Gestion des Fonds pour l'Insertion professionnelle des Personnes Handicapées, qui peut aider à l'achat d'un véhicule adapté.
- La Prestation de Compensation du Handicap (PCH) s'adresse à toute personne handicapée et a pour but de venir prendre en charge les dépenses correspondant à des besoins de compensation au regard du projet de vie du patient.
- Les salariés qui se trouvent dans l'incapacité totale ou partielle de travailler peuvent prétendre à une pension d'invalidité. A partir de l'âge légal de la retraite (62 ans), elle est remplacée, lorsque le titulaire n'exerce pas d'activité professionnelle, par une pension de vieillesse.
- L'Allocation Journalière du Proche Aidant (AJPA) permet d'indemniser à hauteur de 66 jours le congé de proche aidant.
- Pour les enfants atteints de NBIA nécessitant une adaptation scolaire, les demandes d'aménagement passent également par la MDPH, avec notamment la demande de temps additionnel pour les examens, et/ ou l'utilisation d'outils informatiques.

7.2 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte de la maladie rare

➤ Recommandations pour le remplissage du certificat médical du dossier MDPH

Il est préférable de réserver une consultation dédiée pour remplir le certificat médical et lors d'une première demande, qu'il soit rempli par le médecin du centre de référence ou de compétence.

➤ Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande à la MDPH/MDA

Il est important d'attirer l'attention sur l'importance de remplir la partie B du formulaire (Vie quotidienne) mais aussi sur la façon de le remplir pour optimiser la compréhension et l'évaluation de la situation, des besoins, des projets et des attentes de la personne atteinte de la maladie rare par les équipes de la MDPH/MDA.

Vous pouvez souligner les conséquences physiques ou sociales de la maladie.

Exemple : Ne pas écrire « j'ai besoin de 3h d'aide humaine » mais indiquer « je ne peux pas manger seul et il me faut quelqu'un pour me déplacer ».

Joindre un emploi du temps quotidien détaillé de la personne atteinte de la maladie rare est un élément qui facilite l'évaluation de la demande.

Cas particulier pour les personnes au-delà de 60 ans :

Les personnes au-delà de 60 ans dépendent en principe du système APA. Cependant, il est important de vérifier si la personne peut prouver que la maladie a débuté avant 60 ans, car dans ce cas, elle pourrait prétendre aux prestations des MDPH/MDA apparentées au système AAH qui sont plus avantageuses que le système APA.

7.3 Contacts et autres informations utiles

Accès aux guides et formulaires :

- sur le site BRAIN-TEAM : <http://brain-team.fr/ms-doc/>
- sur le site de la CNSA : <https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires>

N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence prenant en charge les NBIA.

Vous pouvez consulter le site BRAIN-TEAM pour d'autres types d'informations médico-sociales : <http://brain-team.fr/accueil-ms/>

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Chloé Angelini, Centre de Référence de Neurogénétique (site constitutif, CHU Bordeaux), sous la direction du Pr Cyril Goizet (responsable du CR).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Pr Cyril GOIZET, Neurogénéticien, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Bordeaux
Dr Chloé ANGELINI, Généticienne, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Bordeaux
Pr Mathieu ANHEIM, Neurogénéticien, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Strasbourg
Pr David DEVOS, Neurologue, Centre de Compétence Neurogénétique, CHU Lille
Dr Claire EWENCZYK, Neurogénéticien, Centre de Référence de Neurogénétique, GH Pitié Salpêtrière, Paris
Dr Dorothee VILLE, Service de Neuropédiatrie et Centre de Référence des Epilepsies Rares, filière DéfiScience, CHU de Lyon
Pr Gaëtan LESCA, Neurogénéticien, Centre de Référence des épilepsies Rares et Centre de Compétence de Neurogénétique, HCL Lyon
Dr Chloé LAURENCIN, Neurologue, Service de Neurologie C, Pathologie du mouvement, CHU Lyon
Dr Marie-Aude SPITZ, Neuropédiatre, Service de Neuropédiatrie, CHU Strasbourg

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Yann NADJAR, Neurologue, UF Neuro-Métabolisme, Centre de Référence des Maladies Lysosomales (filiale G2M)
Dr Lydie BURGLEN, Pédiatre Neurogénéticienne, CRMR neurogénétique et CRMR des malformations et maladies congénitales du cervelet (filiale Brainteam et DéfiScience), Hôpital Trousseau, AP-HP. Sorbonne Université, Paris
Dr Aurélie MENERET, Neurologue, Centre de Référence de Neurogénétique, GH Pitié Salpêtrière, Paris
Dr Mario BARRERA, médecin généraliste, MAS Les Jonquilles, Tresses
Dr Cécilia MARELLI, Neurogénéticienne, Centre de Compétence de Neurogénétique, CHU Montpellier
Dr Elisabeth SARRAZIN, Neuropédiatre, CHU Martinique
Isabelle COSTE : Association Autour du BPAN
Christian MAGNET : Association BPAN France

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

Le **Centre de Référence Maladies Rares « Neurogénétique »** est membre de la filière de santé maladies rares BRAIN-TEAM. Il est composé de 6 centres de référence constitutifs et de 18 centres de compétence.

Centres de référence

Site coordonnateur

Paris – Responsable : Pr Alexandra Durr

AP-HP, Consultation de génétique – Bâtiment de rééducation - GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix – Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS cedex 13
Tél : 01 42 16 13 47 ou 01 42 16 13 95 – Courriel : rendezvous.genetique@aphp.fr

Site internet : <http://brain-team.fr/cmr-neurogene/>

Sites constitutifs

Angers – Responsable : Pr Christophe Verny

CHU Angers, Département de Neurologie, 4 rue Larrey, 49100 Angers
Tél : 02.41.35.78.56 – Courriel : neurogenet@chu-angers.fr

Bordeaux – Responsable : Pr Cyril Goizet

CHU Bordeaux, Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique médicale, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux
Tél : 05 56 79 59 52 – Courriel : sec-genetique@chu-bordeaux.fr

Paris 12^{ème} – Responsable : Pr Diana Rodriguez

AP-HP, Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie et pathologie du développement, 26 avenue du Dr Arnold-Netter, 75012 Paris
Tél : 01 44 73 61 41 ou 01 44 73 65 75 – Courriel : secretariat.neurobillette@aphp.fr

Paris 13^{ème} – Responsable : Pr Marie Vidailhet

AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, Maladie de Parkinson et Pathologies du Mouvement, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
Tél : 01 42 16 27 48

Strasbourg – Responsable : Pr Mathieu Anheim

CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Service Pathologie du mouvement, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg
Tél : 03 88 12 85 91 et 33 (0)3 88 12 85 92

Centres de compétence

Besançon – Responsable : Dr Daniel Amsallem

CHRU Besançon, Service de Neurologie Pédiatrique, 3 boulevard Alexandre Fleming, 25030 Besançon, Tél : 03 81 21 84 29

Grenoble – Responsable : Pr Elena Moro

CHU Grenoble-Alpes, site nord La Tronche, Service de Neurologie, Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche

Tél : 04 76 76 75 75 ou 04 76 76 57 91

Lille – Responsable : Pr David Devos
CHRU Lille, Service de Pharmacologie Médicale, 2 avenue Oscar Lambret, 59000 Lille
Tél : 03 20 44 59 62 ou 03 20 44 62 43

Limoges – Responsable : Pr Jean-Luc Houeto
CHU Limoges, Service de Neurologie, 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges, France
Tél : 05 55 05 65 61 / 43 12 15

Lyon – Responsable : Pr Stéphane Thobois
Hospices Civils de Lyon, Hôpital Pierre Wertheimer, Service de neurologie - troubles du mouvement et pathologies neuromusculaires, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
Tél : 04 72 35 72 18

Marseille – Responsable : Pr Karine Nguyen
AP-HM, Hôpital de la Timone, Département de génétique médicale, 264 rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 5
Tél : 04 91 38 67 49 – Courriel : rdv.genetiquemedicale@ap-hm.fr

Montpellier adulte – Responsable : Dr Cecilia Marelli
CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, Service de neurologie comportementale et Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5
Tél : 04 67 33 67 33 ou 04 67 33 60 29

Montpellier pédiatrie – Responsable : Dr Agathe Roubertie
CHU Montpellier, Hôpital Lapeyronie, Service de neuropédiatrie, 371 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34090 Montpellier
Tél : 04 67 33 01 82

Nancy – Responsable : Dr Mathilde Renaud
CHU Nancy, Hôpital Central, Service de neurologie, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy
Tél : 03 83 85 23 77 ou 03 83 85 85 85

Nantes – Responsable : Pr Philippe Damier
CHU Nantes, Hôpital Nord Laennec, Service de neurologie, Boulevard Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain
Tél : 02 40 16 52 05

Nice – Responsable : Pr Sabrina Sacconi
CHU Nice, Hôpital Pasteur, Pôle neurosciences cliniques et rhumatologie, 30 voie Romaine, CS 51069, 06001 Nice Cedex 1
Tél : 04 92 03 57 57 ou 04 92 03 96 55 – Courriel : livinghospitalneuromusculaire@chu-nice.fr

Paris 19^{ème} – Responsable : Dr Isabelle Husson
AP-HP, Hôpital Universitaire Robert-Debré, Service de rééducation fonctionnelle, 48 Bd Sérurier, 75019 Paris
Tél : 01 40 03 22 34

Paris 19^{ème} – Responsable : Dr Nathalie Dorison
Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, Service de neurochirurgie pédiatrique, 29 rue Manin, 75019 Paris
Tél : 01 48 03 65 65 ou 01 48 03 67 00

Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) – Responsable : Pr Annie Lannuzel
CHU Pointe-à-Pitre/Abymes, Service de Neurologie, Route de Chauvel, 97159 Pointe-à-Pitre
Cedex, Guadeloupe
Tél : +590 590 89 1185

Saint-Pierre (La Réunion) – Responsable : Dr Ariane Choumert
CHU de La Réunion, sites Sud, Service maladies neurologiques rares, Avenue François
Mitterrand, BP 350, 97448 Saint-Pierre Cedex, La Réunion
Tél : 0262 71 98 67 ou 0262 35 90 00 poste 5 5220

Toulouse – Responsable : Dr Fabienne Ory Magne
CHU Toulouse, Hôpital Purpan, Unité de neurologie cognitive, épilepsie, sommeil et mouvements
anormaux, Place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9
Tél : 05 61 77 22 33 ou 05 61 77 25 35

Tours – Responsable : Dr Stéphanie Arpin
CHRU Tours, Hôpital Bretonneau, Service de Neurologie, 2 boulevard Tonnellé, 37000 Tours
Tél : 02 47 47 38 25

Associations de patients

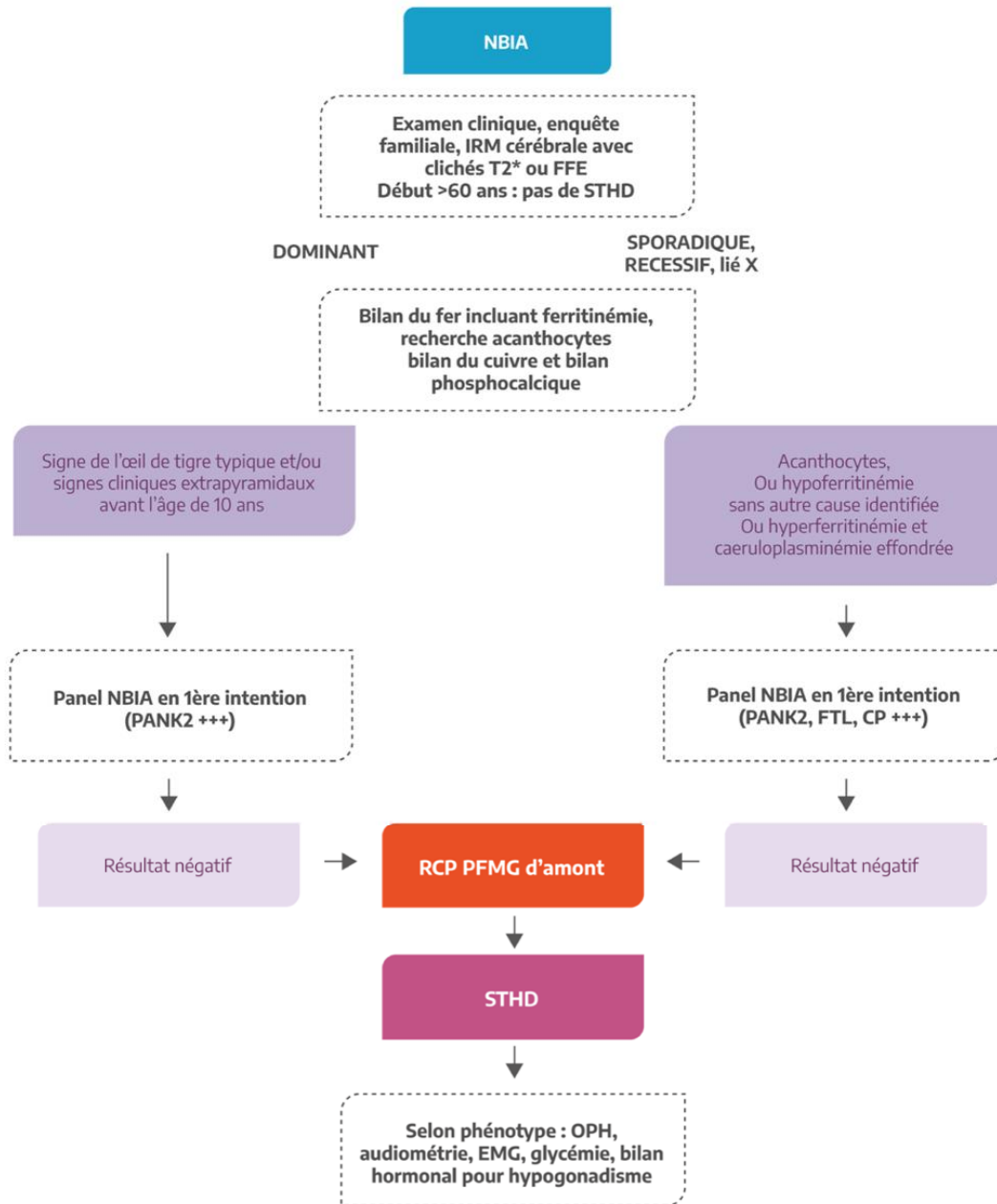
Autour du BPAN :

Isabelle COSTE (présidente)
1610 chemin des Granges 42155 OUCHES
Site internet : www.autourdubpan.fr
Contact : 06-87-25-92-45 / contact@autourdubpan.fr

Association BPAN France :

Siège social : 679, route de Montony - 01800 Le Montellier
Site internet : <https://bpanfrance.fr>
Contact : contact@bpanfrance.fr

Annexe 3. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 4. Principales caractéristiques des différents sous-types de NBIA

Sous type de NBIA	Gène	Fréquence	Mode de transmission	Age de début	Signes cliniques distinctifs	Marqueurs biologiques
PKAN	<i>PANK2</i>	+++	AR	Enfance, jeune adulte	DP, spasticité, rétinopathie	Acanthocytes
PLAN	<i>PLA2G6</i>	+++	AR	Enfance (forme infantile) ou jeune adulte (forme atypique)	Forme infantile : régression psychomotrice, spasticité, neuropathie, atrophie optique Forme atypique : DP, ataxie cérébelleuse, signes psychiatriques	
BPAN	<i>WDR45</i>	+++	Lié à l’X	Enfance	Déficit intellectuel, autisme, épilepsie. DP chez le jeune adulte	
MPAN	<i>C19orf12</i>	++	AR ++,	AD	Enfance / jeune adulte	DP, spasticité, démence, neuropathie, atrophie optique
Acéruleoplasminémie	<i>CP</i>	+	AR	Adulte (40 ans)	DP, chorée, troubles cognitifs	Baisse de la céruléoplasmine, augmentation de la ferritine
Neuroferritopathie	<i>FTL</i>	+	AD	Adulte (50 ans)	DP, chorée, troubles cognitifs	Baisse de la ferritine
FAHN	<i>FA2H</i>	+	AR	Enfance	Spasticité, ataxie cérébelleuse, DP, épilepsie, atrophie optique	
Syndrome de Woodhouse-Sakati	<i>DCAF17</i>	+	AR	Adolescence	Déficit intellectuel, DP, chorée, alopécie, surdité, hypogonadisme, diabète	
Syndrome de Kufor-Rakeb	<i>ATP13A2</i>	+	AR	Adolescence	DP, démence	
CoPAN	<i>COASY</i>	+	AR	Enfance	Déficit intellectuel, DP, spasticité, parapésie, signes psychiatriques	

DP : dystonie et parkinsonisme

Annexe 5. Suivi multidisciplinaire d'un patient atteint de NBIA

Suivi au quotidien (Neuropédiatre / Neurologue / Généticien ET médecin traitant)	Kinésithérapie
	Activités physiques et sport adapté
	Orthophonie
	Aides pour la scolarité et le travail
	Aides sociales
Suivi annuel systématique	Consultation en centre de référence
	Suivi MPR (spasticité, recherche et surveillance d'une scoliose, adaptation des aides techniques, ...)
	Suivi ophtalmologique : recherche d'une atrophie optique, d'une rétinite pigmentaire, et suivi
Suivi selon l'atteinte	Suivi diabétologique, suivi ORL, suivi pneumologique, ...
A proposer régulièrement	Suivi assistante sociale
	Suivi psychologique
	Séjours de rééducation
	Lien avec les associations de patients
	Liens avec la recherche clinique

Références bibliographiques

1. Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
2. Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain*. juin 2013;136(6):1708-17.
3. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893576/>
4. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol*. août 2020;33(4):462-73.
5. Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals* [Internet]. 9 févr 2019 [cité 28 mars 2020];12(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469182/>
6. Arber CE, Li A, Houlden H, Wray S. Review: Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(3):220-41.
7. Schneider SA. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. janv 2016;16(1):9.
8. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KHL, et al. Genetic, Clinical, and Radiographic Delineation of Hallervorden–Spatz Syndrome [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020817>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020817>
9. Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, Gregory A, Coryell J, Westaway SK, et al. Neuro-Ophthalmologic and Electroretinographic Findings in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz Syndrome). *Am J Ophthalmol*. 1 août 2005;140(2):267.e1-267.e9.
10. Freeman K, Gregory A, Turner A, Blasco P, Hogarth P, Hayflick S. Intellectual and adaptive behaviour functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Intellect Disabil Res JIDR*. juin 2007;51(Pt 6):417-26.
11. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord*. janv 2015;8(1):1-13.
12. Lee J-H, Gregory A, Hogarth P, Rogers C, Hayflick SJ. Looking Deep into the Eye-of-the-Tiger in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *AJNR Am J Neuroradiol*. mars 2018;39(3):583-8.
13. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 1 juill 2019;18(7):631-42.
14. Kwiatkowski A, Ryckewaert G, Jissendi Tchofo P, Moreau C, Vuillaume I, Chinnery PF, et al. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2012;18(1):110-2.
15. Gowda VK, Patil A, Srinivasan VM, Kathrani N. Mitochondrial Membrane Protein Associated Neurodegeneration (MPAN) with a Novel C19orf12 Mutation in the First Decade of Life. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2 mars 2019 [cité 23 mai 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02903-w>
16. Saito H, Nishimura T, Muramatsu K, Kadera H, Kumada S, Sugai K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet*. avr 2013;45(4):445-9.
17. van der Weijden MCM, van Laar PJ, Lambrechts RA, Verbeek DS, Tijssen MAJ. Cortical pencil lining on SWI MRI in NBIA and healthy aging. *BMC Neurol*. 14 oct 2019;19.
18. Harik S, Dandu V, Angtuaco E, Hayflick S. Phenotypic Differences in Identical Twins with Mutated WDR45, a Newly Discovered X-Chromosome Gene Mutation Which Causes Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) (P03.052). *Neurology*. 12 févr 2013;80(7 Supplement):P03.052.
19. Liu W-T, Chen Q, Gao Z-J, Ji X-N, Xu K-M, Cao Y-Y. A Novel WDR45 Mutation in a 9-Month-Old Male Infant with Epileptic Spasms. *Chin Med J (Engl)*. 20 déc 2018;131(24):2991-2.

20. Abidi A, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Girard N, Milh M, Villard L. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of WDR45 deletion in a male patient. *Eur J Hum Genet.* avr 2016;24(4):615-8.
21. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype. *Neurology.* 15 janv 2013;80(3):268-75.
22. Schottmann G, Stenzel W, Lützkendorf S, Schuelke M, Knierim E. A novel frameshift mutation of C19ORF12 causes NBIA4 with cerebellar atrophy and manifests with severe peripheral motor axonal neuropathy. *Clin Genet.* 2014;85(3):290-2.
23. Gregory A, Lotia M, Jeong SY, Fox R, Zhen D, Sanford L, et al. Autosomal dominant mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 13 mai 2019 [cité 26 mars 2020];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6625130/>
24. Dusek P, Mekle R, Skowronska M, Acosta-Cabronero J, Huelnhagen T, Robinson SD, et al. Brain Iron and Metabolic Abnormalities in C19orf12 Mutation Carriers: A 7.0 Tesla MRI Study in Mitochondrial Membrane Protein–Associated Neurodegeneration. *Mov Disord.* 2020;35(1):142-50.
25. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Payoux P, Debruxelles S, Sibon I, Goizet C, et al. Clinical phenotype and neuroimaging findings in a French family with hereditary ferritinopathy (FTL498-499InsTC). *Mov Disord.* 2009;24(11):1676-83.
26. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation | *Brain* | Oxford Academic [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.docelec.u-bordeaux.fr/brain/article/130/1/110/347725>
27. Batla A, Adams ME, Erro R, Ganos C, Balint B, Mencacci NE, et al. Cortical pencil lining in neuroferritinopathy: A diagnostic clue. *Neurology.* 28 avr 2015;84(17):1816-8.
28. Hereditary Ferritinopathy: A Novel Mutation, Its Cellular Pathology, and Pathogenetic Insights | *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnen/article/64/4/280/2916629>
29. Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* mars 2019;133:221-33.
30. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombès A, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain J Neurol.* janv 2007;130(Pt 1):110-9.
31. Timmermann L, Pauls K a. M, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain J Neurol.* mars 2010;133(Pt 3):701-12.
32. Liu Z, Liu Y, Yang Y, Wang L, Dou W, Guo J, et al. Subthalamic Nuclei Stimulation in Patients With Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* juill 2017;20(5):484-91.