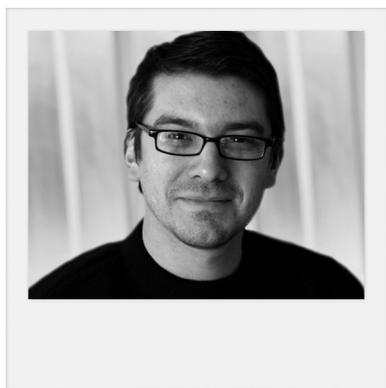


# Les maladies neurologiques traitables : aspects cliniques et thérapeutiques



→ A. ISAPOF<sup>1</sup>, B. HERON<sup>1</sup>,  
D. DOUMMAR<sup>1</sup>, C. GAREL<sup>2</sup>,  
F. CHALARD<sup>2</sup>, A.I. VERMESH<sup>3</sup>,  
T. BILLETTE DE VILLEMEUR<sup>1</sup>,  
D. RODRIGUEZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de Neuropédiatrie,

<sup>2</sup> Service de Radiopédiatrie,

<sup>3</sup> Service de Neurophysiologie,

Hôpital Armand Trousseau, PARIS.

Le traitement des pathologies neuropédiatriques d'origine génétique reste actuellement le plus souvent symptomatique, cependant, certaines de ces maladies répondent de manière spécifique à un traitement vitaminique ou diététique. Ces erreurs innées du métabolisme traitables sont rares et certaines de description récente, cependant, leur diagnostic précoce est indispensable, permettant la mise en place d'un traitement spécifique modifiant leur pronostic.

La liste de ces pathologies ne cesse de croître et nous n'en détaillerons ici que quelques-unes des plus caractéristiques.

## Les convulsions vitamines-dépendantes

### 1. Les convulsions pyridoxino-(et acide folinique-) dépendantes

L'épilepsie pyridoxino- ou vitamine B6-dépendante, entité autosomique récessive, se présente classiquement sous la forme de convulsions réfractaires aux antiépileptiques chez un nouveau-né irritable. Les premières convulsions apparaissent le plus souvent quelques heures après la naissance, mais parfois quelques mois après. Les manifestations épileptiques sont variées (crises partielles ou généralisées, toniques ou myocloniques, subintrantes ou états de mal), associées parfois à des manifestations aspécifiques (vomissements, ballonnement abdominal). L'EEG n'est pas pathognomonique, mais est suggestif lorsqu'il retrouve un aspect de *suppression-burst*. En l'absence de traitement spécifique, les patients développent une encéphalopathie épileptique. Les crises épileptiques récidivent volontiers sous forme d'états de mal épileptique résistant aux antiépileptiques et peuvent évoluer vers des spasmes infantiles, des crises partielles complexes et des myoclonies avec à l'EEG, une hypersarythmie et des anomalies multifocales.

L'imagerie cérébrale n'apporte pas d'élément diagnostique spécifique, certaines anomalies peuvent cependant être retrouvées comme une atrophie cérébrale. L'élévation de l'acide pipécolique dans le sérum et de l'acide alpha aminoadipique semialdéhyde dans le sérum, le LCR et les urines apportent des arguments biochimiques au diagnostic

qui est confirmé par l'étude du gène de l'antiquitine, ALDH7A1. Cependant, le traitement par vitamine B6 (30 mg/kg/j per os) doit être débuté sans attendre ces résultats, il permet la disparition des convulsions en 3 à 7 jours et la normalisation de l'EEG. Les patients sont dépendants d'une administration régulière de vitamine B6 qui doit être poursuivie à vie. A ce traitement, il faut également associer de l'acide folinique 3 à 5 mg/kg/j, puisqu'il a été démontré récemment que des mutations de ce même gène sont responsables des convulsions acide folinique-dépendantes. Sous vitaminothérapie, l'évolution est variable, allant d'un contrôle complet des crises avec un développement normal à un contrôle partiel des crises avec retard mental [1-3].

### 2. Convulsions phosphate de pyridoxal- (PLP) dépendantes

Cette entité autosomique récessive est caractérisée par la survenue dès la période néonatale d'une encéphalopathie convulsivante chez des patients souvent prématurés. Les crises épileptiques comportent des myoclonies, des clonies faciales et oculaires résistantes aux antiépileptiques et à la pyridoxine. L'EEG retrouve classiquement un aspect de *suppression-burst*. L'hypoglycémie et l'acidose lactique sont habituelles. L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébrale et un retard de myélinisation. Le dosage des neurotransmetteurs dans le LCR retrouve typiquement une élévation de la 3-ortho-méthyl-dopa et une diminution des métabolites de la dopamine et sérotonine (HVA et 5-HIAA), et la chromatographie des acides ami-

nés sanguins retrouve une élévation de la thréonine et de la glycine; cela témoigne du déficit secondaire en plusieurs enzymes dépendant du PLP, précurseur de la pyridoxine. L'étude moléculaire du gène de la pyridoxamine 5-phosphate oxydase (PNPO) confirme le diagnostic. Le traitement par phosphate de pyridoxal donné précocement (30 mg/kg puis 15 mg/kg/j per os) améliore l'épilepsie, mais pas toujours le retard psychomoteur [3].

## Les déficits en transporteurs cérébraux

### 1. Le déficit en transporteur intracérébral du glucose de type 1 (GLUT-1)

Cette maladie autosomique dominante a été décrite en 1991 par De Vivo. Le déficit en GLUT-1 au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) prive le cerveau de son apport de base en glucose. Cette maladie est due à une mutation du gène GLUT-1 (ou SLC2A1). La présentation clinique est hétérogène, mais le plus souvent on ne retrouve aucune anomalie avant l'âge de 1 mois. Le phénotype classique (90 % des patients) associe la survenue d'une épilepsie précoce (avant 6 mois dans 70 % des cas) polymorphe et habituellement réfractaire aux anticonvulsivants, un retard du développement cognitif, une microcéphalie acquise, des mouvements oculaires anormaux, une dysarthrie et des troubles neuromoteurs complexes (ataxie, chorée, dystonie, tremblement et signes pyramidaux). Chez 10 % des patients, on décrit un **phénotype non-épileptique** moins sévère caractérisé par des dyskinésies paroxystiques souvent déclenchées par l'effort, des épisodes aigus simulant une hémiparésie alternante et d'autres manifestations paroxystiques non épileptiques. Les symptômes surviennent le plus souvent après une période de jeûne.

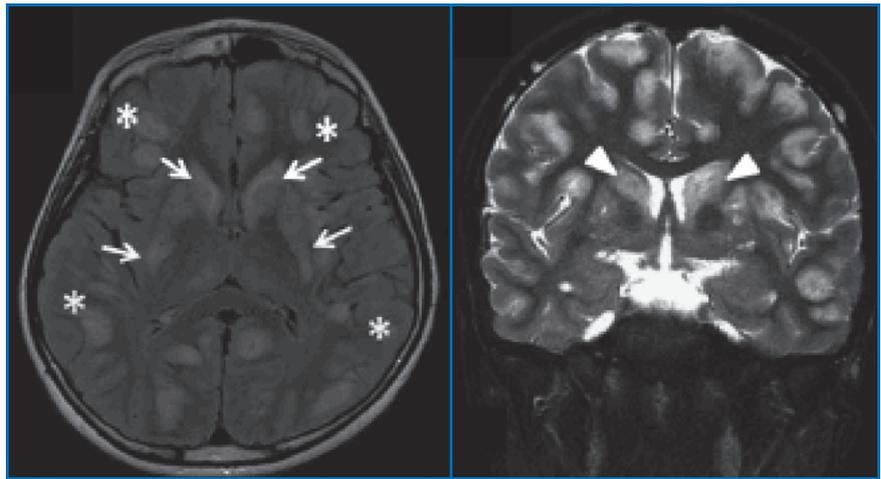


FIG. 1 : Atteinte des noyaux gris centraux et du cortex en séquence Flair. Tirés de [9].

Le diagnostic repose sur le dosage concomitant de la glycémie et de la glycorrachie à jeun, mettant en évidence une hypoglycorrhachie relative (rapport glycorrachie/glycémie < 0,6 et en moyenne à 0,4). La glycémie doit être prélevée juste avant la ponction lombaire après 4 à 6 heures de jeûne. L'étude de l'absorption du 3-O-méthyl-D-glucose par les érythrocytes, qui expriment également le GLUT-1, est également un test diagnostique sensible mais peu réalisé. Enfin, la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose peut être un outil diagnostique additionnel en révélant un hypométabolisme diffus du cortex cérébral et un hypométabolisme régional du cervelet et du thalamus. L'analyse du gène GLUT-1 confirme le diagnostic. Le traitement consiste en un régime cétogène (instauré précocement et jusqu'à l'adolescence si possible), il peut améliorer notablement l'épilepsie et les mouvements anormaux même s'il est moins efficace sur le déficit cognitif [4-7].

### 2. Maladie des ganglions de la base sensible à la biotine

Cette maladie autosomique récessive est caractérisée par la survenue d'épisodes encéphalopathiques subaigus et récurrents souvent déclenchés par des épisodes

infectieux intercurrents. Les symptômes associent de façon variable des troubles de la conscience, des crises épileptiques, une ophtalmoplégie externe, des crises dystoniques, des symptômes pyramidaux, des troubles de la déglutition et parfois un coma sévère pouvant conduire au décès. L'âge moyen de survenue est de 5 ans (1 à 12 ans). L'IRM réalisée à la phase aiguë retrouve des lésions bilatérales du noyau caudé et du putamen associées à des anomalies de signal du cortex cérébral et cérébelleux, et du tronc cérébral (**fig. 1**). A distance, une atrophie et des lésions de gliose des mêmes régions peuvent être retrouvées. L'administration de fortes doses de biotine (5-10 mg/kg/j) et de thiamine permet une récupération partielle ou complète en quelques jours. En l'absence de traitement, les patients présentent une aggravation des troubles neurologiques qui deviennent permanents, à la fois moteurs dystoniques et cognitifs. Cette pathologie est liée à des mutations du gène SLC19A3 codant un transporteur de la thiamine. Le mode d'action de la biotine est mal compris [8-11].

## Le déficit du transport intracérébral des folates

A côté des déficits généralisés en folates, certains patients présentent un déficit

## E.P.U. DE L'HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

en folates uniquement cérébral, lié à la présence d'anticorps anti-récepteurs aux folates, ou secondaire à d'autres pathologies neurologiques (syndromes de Kearns-Sayre, d'Aicardi-Goutières, déficit en sérine...). Récemment, des mutations récessives du gène FOLR1 (11q13.4), codant pour le récepteur aux folates alpha, ont été rapportées chez des patients présentant un déficit en folates profond dans le LCR (< 5 nmol/L) avec dosage des folates sanguins, lignées sanguines et l'homocystéine normaux. Cette maladie débute avant 3 ans par une régression psychomotrice, une ataxie ou des crises épileptiques plus souvent myocloniques. Microcéphalie, signes pyramidaux et troubles du comportement sont fréquents. Une neuropathie périphérique peut apparaître après 10 ans. La sévérité du phénotype est variable. L'IRM montre un trouble de la myélinisation et une atrophie prédominant au niveau du cervelet, et la SRM un déficit en choline et souvent en inositol. Le tableau clinique et les explorations permettent d'exclure les déficits en folates cérébraux secondaires. Sous traitement par acide folinique oral 2-5 mg/kg/j, une amélioration est habituelle en 2 mois et une récupération complète est possible en cas de traitement précoce. Un traitement intraveineux peut être nécessaire [12-16].

### Les déficits cérébraux en créatine

Seuls les déficits de la synthèse de la créatine : le déficit en guanidino-acétate méthyltransférase, GAMT, et le déficit en arginine-glycine amidinotransférase, AGAT, tous deux autosomiques récessifs, sont traitables. Alors que le déficit en transporteur de la créatine (SLC6A8), récessif lié à l'X, plus fréquent, ne l'est pas.

Le tableau clinique comporte un retard psychomoteur précoce et une épilepsie souvent pharmacorésistante asso-

ciée à des troubles autistiques parfois sévères avec automutilations (déficit en GAMT) et des signes pyramidaux ou extrapyramidaux (déficit en AGAT). Des concentrations basses en créatine intracérébrale sont mises en évidence par la spectroscopie RMN. Le dosage urinaire (et plasmatique) de l'acide guanidinoacétatique (AGA) et de la créatine permet d'orienter le diagnostic : créatine et AGA sont diminués dans le déficit en AGAT ; créatine basse et AGA élevé dans le déficit en GAMT. La mesure de l'activité enzymatique ou l'étude moléculaire confirment le diagnostic. Le traitement repose sur l'apport de créatine anhydre orale (200 à 400 mg/kg/j) pour augmenter le taux cérébral en créatine. Une supplémentation en ornithine et une restriction de l'apport en arginine sont nécessaires dans les déficits en GAMT pour diminuer la synthèse de l'AGA [17].

### Conclusion

Certaines maladies neurologiques graves bénéficient d'un traitement spécifique. Administré tôt, celui-ci est efficace sur les symptômes et permet d'atténuer l'évolution vers une encéphalopathie. Leur reconnaissance précoce est donc indispensable.

### Bibliographie

1. STOCKLER S, PLECKO B, GOSPE SM JR *et al.* Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*, 2011; 104: 48-60.
2. GALLAGHER RC, VAN HOVE JL, SCHARER G *et al.* Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependant epilepsy. *Ann Neurol*, 2009; 65: 550-556.
3. SCHMITT B, BAUMGARTNER M, MILLS PB *et al.* Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol*, 2010; 52: e133-e142.
4. SULS A, DEDEKEN P, GOFFIN K *et al.* Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the

glucose transporter GLUT1. *Brain*, 2008; 131: 1831-1844.

5. LEEN WG, KLEPPER J, VERBEEK MM *et al.* Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain*, 2010; 133: 655-670.
6. KLEPPER J. Impaired glucose transport into the brain: the expanding spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Current Opinion in Neurology*, 2004; 17: 193-196.
7. GRAMER G, WOLF NI, VATER D *et al.* Glucose Transporter-1 (GLUT1) Deficiency Syndrome: Diagnosis and Treatment in Late Childhood. *Neuropediatrics*, 2012; 43: 168-171.
8. OZAND PT, GASCON GG, AL ESSA M *et al.* Biotin-responsive basal ganglia disease: a novel entity. *Brain*, 1998; 121: 1267-1279.
9. TABARKI B, AL-SHAFI S, AL-SHAHWAN S *et al.* Biotin-responsive basal ganglia disease revisited: Clinical, radiologic, and genetic findings. *Neurology*, 2013; 80: 261-267.
10. ZENG WQ, AL-YAMANI E, ACIERNO JS JR *et al.* Biotin-responsive basal ganglia disease maps to 2q36.3 and is due to mutations in SLC19A3. *Am J Hum Genet*, 2005; 77: 16-26.
11. DEBS R, DEPIENNE C, RASTETTER A *et al.* Biotin-responsive basal ganglia disease in ethnic Europeans with novel SLC19A3 mutations. *Arch Neurol*, 2010; 67: 126-130.
12. GRAPP M, JUST IA, LINNANKIVI T *et al.* Molecular characterization of folate receptor 1 mutations delineates cerebral folate transport deficiency. *Brain*, 2012. [Epub ahead of print]
13. DILL P, SCHNEIDER J, WEBER P *et al.* Pyridoxal phosphate-responsive seizures in a patient with cerebral folate deficiency (CFD) and congenital deafness with labyrinthine aplasia, microtia and microdontia (LAMM). *Mol Genet Metab*, 2011; 104: 362-368.
14. MANGOLD S, BLAU N, OPLADEN T *et al.* Cerebral folate deficiency: a neurometabolic syndrome? *Mol Genet Metab*, 2011; 104: 369-372.
15. PEREZ-DUENAS B, TOMA C, ORMAZABAL A *et al.* Progressive ataxia and myoclonic epilepsy in a patient with a homozygous mutation in the FOLR1 gene. *J Inher Metab Dis*, 2010; 33: 795-802.
16. CARIO H, BODE H, DEBATIN KM *et al.* Congenital null mutations of the FOLR1 gene: a progressive neurologic disease and its treatment. *Neurology*, 2009; 73: 2127-2129.
17. STOCKLER S, SCHUTZ PW, SALOMONS GS. Cerebral creatine deficiency syndromes: clinical aspects, treatment and pathophysiology. *Subcell Biochem*, 2007; 46: 149-166.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.