

Neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer

| Frédérique Fluchère, France Woimant,
| Aurélia Poujois

Généralités

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer ou NBIA (*neurodegeneration with brain iron accumulation*) constituent un groupe de syndromes clinoradiologiques rares, génétiques, dont le mode de transmission est variable. Ces pathologies hétérogènes partagent un point commun : l'accumulation de fer au niveau cérébral, en particulier au niveau des noyaux gris centraux (et surtout au niveau des *globus pallidus*), responsable de manifestations cliniques associant, à des degrés variables, des mouvements anormaux (volontiers dystoniques), un syndrome parkinsonien (SP), une atteinte pyramidale, des troubles psychocomportementaux et une détérioration cognitive [1, 2]. Les premières descriptions cliniques et histologiques de maladies liées à une accumulation intracérébrale de fer reposent sur les travaux des Allemands Hallervorden et Spatz en 1922 [3]. Pour des raisons historiques, le terme de maladie « Hallervorden-Spatz » est abandonné et doit être remplacé par celui de PKAN (*pantothenate kinase-associated neurodegeneration*), NBIA la plus fréquente et correspondant probablement aux premiers cas historiquement décrits. L'IRM cérébrale des NBIA est assez caractéristique objectivant les dépôts de fer sous la forme d'hyposignaux T2 et T2* au niveau des noyaux gris centraux (et en particulier au niveau bipallidal) ou du cervelet. Les principaux diagnostics différentiels de ces anomalies de signal à l'IRM sont les dépôts intracérébraux de cuivre ou de calcium dont les caractéristiques IRM sont résumées dans le *tableau 1*. Le développement plus récent des séquençages haut débit est à l'origine du démembrement des différentes anomalies génétiques responsables d'un syndrome NBIA. Néanmoins, à ce jour, dans 35 % des cas, l'anomalie génétique responsable du syndrome NBIA reste indéterminée [1].

TABLEAU I ▼ Caractéristiques IRM et TDM des différents dépôts intracérébraux de métaux et de calcium.

		Dépôts de fer	Dépôts de calcium	Dépôts de cuivre	Dépôts de manganèse
Séquences IRM	T1	Hyposignal ↘	Normal	Hyposignal ↘	Hypersignal ↗↗
	T2 Flair	Hyposignal ↘↘	Hyposignal ↘	Hypersignal ↗ (parfois hypo)	Hyposignal (ou iso)
	T2*	Hyposignal ↘↘↘	Hyposignal ↘↘↘	Normal	Normal
TDM cérébrale		Non visibles	Hyperdensité spontanée	Non visibles	Non visibles

Épidémiologie

Ces maladies sont extrêmement rares. Leur prévalence (imparfaitement connue) est estimée à moins de 1/1 000 000 [4]. PKAN est la NBIA la plus fréquente, représentant 35 à 50 % des cas, suivie par PLAN (*PLA2G6-associated neurodegeneration*), MPAN (*mitochondrial membrane-associated neurodegeneration*) et BPAN (*beta-propeller associated neurodegeneration*) représentant respectivement 20, 10 et 5 % des cas [1, 4]. Les autres NBIA (voir *infra*) sont encore plus rares et représentent moins de 1 % des cas. Ces maladies débutent le plus souvent chez l'enfant ou le jeune adulte, mais certaines formes tardives existent.

Classification

Plusieurs classifications existent pour décrire ces différentes pathologies. L'une d'entre elles repose sur le type de transmission : autosomique récessif (le plus fréquent), autosomique dominant ou lié à l'X. Celle que nous adopterons dans le présent chapitre repose quant à elle sur le mécanisme physiopathologique à l'origine de l'accumulation intracérébrale de fer [5]. Les NBIA primaires regroupent les maladies dont l'anomalie génétique touche une protéine directement impliquée dans l'homéostasie du fer. Elles se révèlent essentiellement à l'âge adulte. Les NBIA secondaires regroupent les maladies dont la mutation concerne une protéine indirectement impliquée dans le métabolisme du fer, intervenant par exemple dans le métabolisme des acides gras, l'activité lysosomale ou l'homéostasie membranaire. Elles débutent habituellement dans l'enfance.

Le *tableau II* est une synthèse des éléments cliniques et paracliniques de ces différentes NBIA. Dans ce qui suit, ne seront détaillées que les NBIA les plus fréquentes et celles susceptibles de se rencontrer chez l'adulte avec phénotype neurologique.

TABLEAU II ▼ Principales caractéristiques cliniques et IRM des différentes NBIA.

Maladie (% des NBIA)	Mode de transmission	Gène/ Position chromosomique	Variant d'apparition précoce		Variant d'apparition plus tardive		IRM cérébrale Caractéristiques des dépôts de fer	IRM cérébrale Autres anomalies
			Âge	Particularités cliniques*	Âge	Particularités cliniques*		
NBIA primaires								
Acéculoplasminémie (< 1 %)	AR	CP/3q23	–	–	40-50 ans	Diabète de type 2 Anémie microcytaire Rétinopathie Dystonie orofaciale	Striatum, thalami, noyaux dentelés (voir <i>figure 1A-D</i>)	Atrophie cérébelleuse ± hypersignaux SB
Neuroferritinopathie (< 1 %)	AD	FTL/19q13	–	–	40 ans	Mouvements anormaux orofaciaux	Pallidum ± « œil de tigre » Thalami, NC, NR (voir <i>figure 1E-F</i>)	Atrophie globale Cavitations
NBIA secondaires								
PKAN (35 à 50 %)	AR	PANK 2/20p13	< 6 ans	Atteinte oromandibulaire Rétinopathie pigmentaire	Adolescence ou jeune adulte	Moins sévère que la forme infantile classique	Aspect caractéristique en « œil de tigre » (voir <i>figure 2A-C</i>)	–
PLAN (20 %)	AR	PLA2G6/22q12	< 3 ans	INAD Syndrome cérébelleux Neuropathie axonale Atrophie optique ± sévère EEG anormal	Adolescence ou jeune adulte	Moins sévère que la forme infantile classique (= PARK 14)	Pallidum ± SN (pas d'« œil de tigre ») (voir <i>figure 2F-H</i>)	Atrophie cérébelleuse, du corps calleux ou du chiasma optique
MPAN (6 à 10 %)	AR	C9ORF12/19q12	Enfance ou adolescence	Semblable à PLAN (évolution plus lente)	Jeune adulte	Semblable à PLAN (évolution plus lente)	Pallidum et SN ± « œil de tigre » (voir <i>figure 2D-E</i>)	Hypersignal au niveau de la lame médullaire médiane

TABLEAU II ▼ Suite.

Maladie (% des NBIA)	Mode de transmission	Gène/ Position chromosomique	Variant d'apparition précoce		Variant d'apparition plus tardive		IRM cérébrale Caractéristiques des dépôts de fer	IRM cérébrale Autres anomalies
			Âge	Particularités cliniques*	Âge	Particularités cliniques*		
NBIA secondaire (suite)								
BPAN (1-2 %)	Dominant lié à l'X	WDR45/Xp11	Enfance	Évolution biphasique	-	-	SN Pédoncules cérébraux ± pallidum (voir <i>figure 21-K</i>)	Hypersignal T1 SN « halo » Atrophie diffuse
FAHN = SPG 35 (< 1 %)	AR	FAZH/16q23	Enfance ou adolescence	Semblable à PLAN	Jeune adulte	Semblable à PLAN	Semblable à PLAN	Semblable à PLAN Leucopathie plus marquée
Kufor-Rakeb = PARK 9 (< 1 %)	AR	ATP13A2/1p36	Enfance ou adolescence	Paralysie de la verticalité du regard	-	-	Pallidum, SN Putamen et NC	Atrophie globale
CoPAN (< 1 %)	AR	Coenzyme A synthase/17q12	5 ans	Atteinte oromandibulaire Neuropathie axonale	-	-	Pallidum ± aspect en « œil de tigre »	Hypersignaux T2 des putamens, des NC ± thalami
Syndrome de Woodhouse-Sakati (< 1 %)	AR	CZORF37/2q	Enfance ou adolescence	Dysmorphie faciale, alopécie, polyendocrinopathie, troubles de la repolarisation cardiaque, hypoaousie	-	-	Pallidum (mais inconstant)	Hypersignaux T2 de la substance blanche périvertriculaires et confluentes

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; BPAN : *beta-propeller protein-associated neurodegeneration* ; CoPAN : *COASY protein-associated neurodegeneration* ; CP : cénulo-
plasmine ; FAHN : *FAZH-associated neurodegeneration* ; FTL : chaîne légère de la ferritine ; INAD : *infantile neuroaxonal dystrophy* ; MPAN : *mitochondrial membran protein-associated
neurodegeneration* ; PLAN : *PLAZG6 associated neurodegeneration* ; PKAN : *panthotenate kinase associated neurodegeneration* ; NBIA : *neurodegeneration with brain iron accumulation* ;
NC : noyaux caudés ; NR : noyaux rouges ; SB : substance blanche ; SN : substance noire

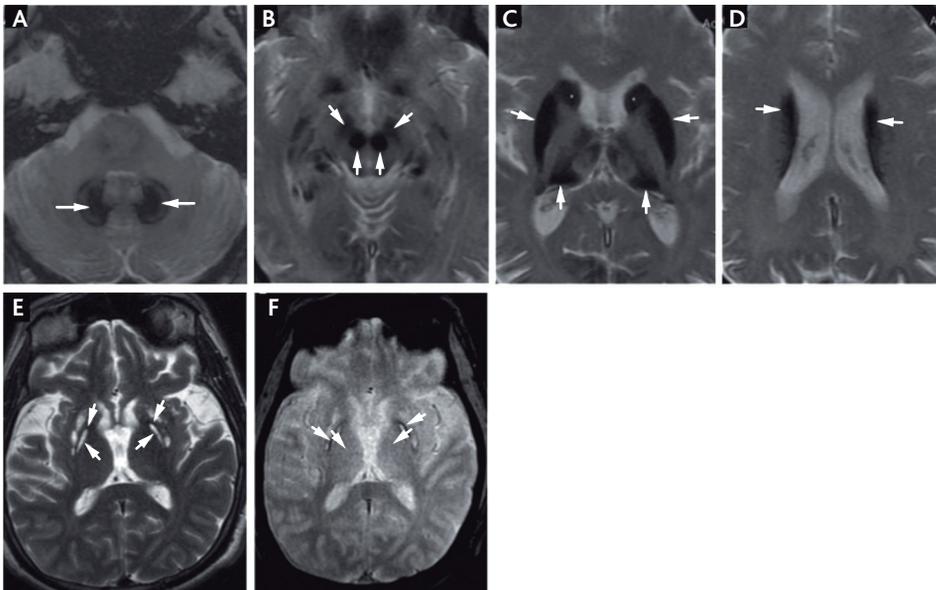
* Dans ces colonnes, ne sont présentées que les caractéristiques cliniques évocatrices du diagnostic. Ne sont pas mentionnées celles généralement communes à toutes les NBIA (mouvements
anormaux, syndrome parkinsonien-pyramidal, troubles psycho-comportementaux et cognitifs).

NBIA primaire

Acéruлоplasminémie

L'acéruлоplasminémie, seule maladie de surcharge en fer connue responsable d'une atteinte cérébrale et systémique, est une NBIA extrêmement rare [6]. C'est une maladie de transmission autosomique récessive, liée à des mutations du gène de la céruléoplasmine entraînant une atteinte directe de l'activité ferroxidasique responsable d'une surcharge en fer diffuse dans de nombreux organes : foie, pancréas, cœur, rétine et cerveau. La maladie a été initialement décrite dans la population japonaise [7]. Plus récemment, des descriptions de patients caucasiens ont permis d'élargir le spectre clinique de l'acéruлоplasminémie et son hétérogénéité moléculaire [8, 9]. Les premières anomalies apparaissent à l'âge adulte autour de 40-50 ans (extrêmes < 16 ans et > 70 ans), avec une anémie microcytaire associée à une hyperferritinémie (dans 80 à 100 % des cas) et un diabète non insulino-dépendant (dans 55 à 70 % des cas, de type I le plus souvent) [10]. Suivent une rétinite pigmentaire (jusqu'à 76 % des cas dans la population japonaise et 14-40 % chez les Caucasiens) et l'apparition progressive de troubles neurologiques (65-68 %) par atteinte des ganglions de la base et des noyaux dentelés. Dans la population caucasienne, l'atteinte neurologique est marquée par une atteinte extrapyramidale de type dystonique ou parkinsonienne (62 %, avec une atteinte orofaciale évocatrice), des mouvements anormaux (48 %), une atteinte cérébelleuse (62 %), des troubles du comportement ou des manifestations psychiatriques (48 %) et des troubles cognitifs (80 %) [9, 11]. Le bilan biologique oriente le diagnostic avec une céruléoplasminémie effondrée voire indosable, une cuprémie et une sidérémie basses, une hyperferritinémie et une cuprurie normale. L'imagerie révèle une surcharge en fer cérébrale (ganglions de la base, cervelet) et viscérale (foie, pancréas, cœur, etc.) massive. La surcharge hépatique est présente dans 90 % des cas mais reste asymptomatique le plus souvent. Les caractéristiques IRM sont mentionnées dans le *tableau II* et visibles sur la *figure 1*.

FIGURE 1 IRM cérébrale des NBIA primaires [12]. Coupes A à D : acéruлоplasminémie (coupes axiales en T2*). Hyposignaux des noyaux dentelés (A), des noyaux rouges et substance noire (B), des noyaux caudés (C, D) et des putamens (C). Coupes E et F : neuroferritinopathie (coupes axiales en T2 [E], en T2* [F]). Hypersignaux T2 témoignant des cavitations au niveau des pallidums (E) réalisant un pseudo-aspect en « œil de tigre » visible en T2 et T2* (F).



Des formes hétérozygotes symptomatiques ont été rapportées. Elles se manifestent par un syndrome cérébelleux avec dysarthrie associé à une hyperréflexie tendineuse qui s'installe progressivement en une vingtaine d'années après la mise en évidence d'un diabète de type 2. L'IRM peut montrer une atrophie cérébelleuse ou être normale, alors que le PET-scan permet de visualiser un hypométabolisme au niveau des ganglions de la base et/ou du cervelet. Au plan biologique, on retrouve une anémie, une céruloplasmine diminuée mais non effondrée, une cuprémie basse, une ferritine normale ou élevée et une activité ferroxidasique diminuée mais non effondrée [13].

Le traitement repose sur un chélateur du fer qui passe la barrière hémato-encéphalique (défériprone) même si, à ce jour, l'amélioration clinique est très discutée tant sur le plan neurologique qu'hématologique (certains cas d'aggravation d'anémie ont d'ailleurs été décrits). D'autres approches thérapeutiques sont explorées, telles l'utilisation de sel de zinc, de vitamine E pour diminuer le stress oxydatif ou l'administration parentérale de céruloplasmine par l'intermédiaire de plasma frais congelé [9, 11].

Neuroferritinopathie

La neuroferritinopathie est également une cause rare de NBIA, de transmission autosomique dominante. Elle est liée à des mutations du gène *FTL* (*ferritin light polypeptide*) codant pour la chaîne légère de la ferritine (9 mutations connues) [14]. Le changement de conformation de la ferritine occasionnée par ces mutations diminue ses capacités de stockage en formant des agrégats non fonctionnels, et libère du fer non lié toxique responsable de réactions oxydatives et de mort neuronale. Les premiers symptômes sont observés en moyenne aux alentours de 40 ans (13-63 ans). Les mouvements anormaux prédominent généralement au niveau facial avec des dyskinesies oromandibulaires (65 %), et certaines présentations cliniques sont « Huntington-like » marquées par une chorée (50 %), une dystonie (42,5 %) et un SP (7,5 %). Suivent des atteintes cognitives et psychiatriques, une dysphagie et une dysarthrie. La généralisation des symptômes est lente sur 5 à 10 ans [14, 15]. Le bilan biologique est évocateur : alors que le bilan cuprique s'avère normal, la ferritinémie est basse de même que le fer sérique. Le bilan hépatique peut être anormal [16]. L'IRM cérébrale en T2 et T2* est évolutive au cours des décennies. La surcharge en fer n'apparaissant que tardivement, l'IRM peut être normale alors que les patients sont déjà symptomatiques, avec des dystonies notamment. Les classiques hyposignaux initiaux des ganglions de la base évoluent ensuite vers des cavités kystiques. Les caractéristiques IRM sont mentionnées dans le *tableau II* et visibles sur la *figure 1*. Aucun traitement spécifique n'existe (les traitements chélateurs du fer sont inefficaces), seuls les traitements symptomatiques sont utilisés.

NBIA secondaire

PKAN (*panthotate kinase-associated-neurodegeneration*)

PKAN est la plus fréquente des NBIA. Sa prévalence est estimée entre 1 à 3/1 000 000 [10]. C'est une maladie de transmission autosomique récessive, liée à la mutation du gène de la panthotate kinase 2 (PANK2). Cette protéine est une enzyme mitochondriale phosphorylant le panthotate, première étape indispensable pour la biosynthèse du coenzyme A nécessaire dans le métabolisme des acides gras. PANK2 est essentiellement exprimée au niveau cérébral, et en particulier au niveau du pallidum (expliquant que les dépôts de fer se concentrent essentiellement à ce niveau). La physiopathologie exacte de PKAN demeure mal élucidée. Sur le plan clinique, deux formes sont distinguées [4, 10, 12]. La première correspond à la forme « classique » de révélation précoce, dans 90 % des cas avant 6 ans. Le jeune enfant présente des troubles de la marche avec des chutes, souvent

dans un contexte de léger retard psychomoteur. L'examen retrouve des mouvements anormaux dystoniques (touchant typiquement la région oromandibulaire et les membres inférieurs au début, puis s'étendant au tronc, à l'origine de posture en opisthotonos caractéristique), un syndrome parkinsonien et pyramidal. L'examen ophtalmologique retrouve une rétinopathie pigmentaire ou à défaut des anomalies de l'électrorétinogramme. L'évolution est rapidement défavorable avec une perte de la marche précoce, des accès de dégradations rapides sous forme de « orages dystoniques » pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ou des troubles de la déglutition. La survie à l'âge adulte est rare. La deuxième forme de cette maladie correspond à la forme « atypique », de révélation tardive (chez l'adolescent ou le jeune adulte [20-30 ans]). Elle est moins sévère que la précédente avec des présentations variables (ex. : tremblement dystonique hémicorporel, dystonie focale, tics), où les signes cognitivocomportementaux peuvent être au premier plan. L'évolution est plus lente [4, 10, 12].

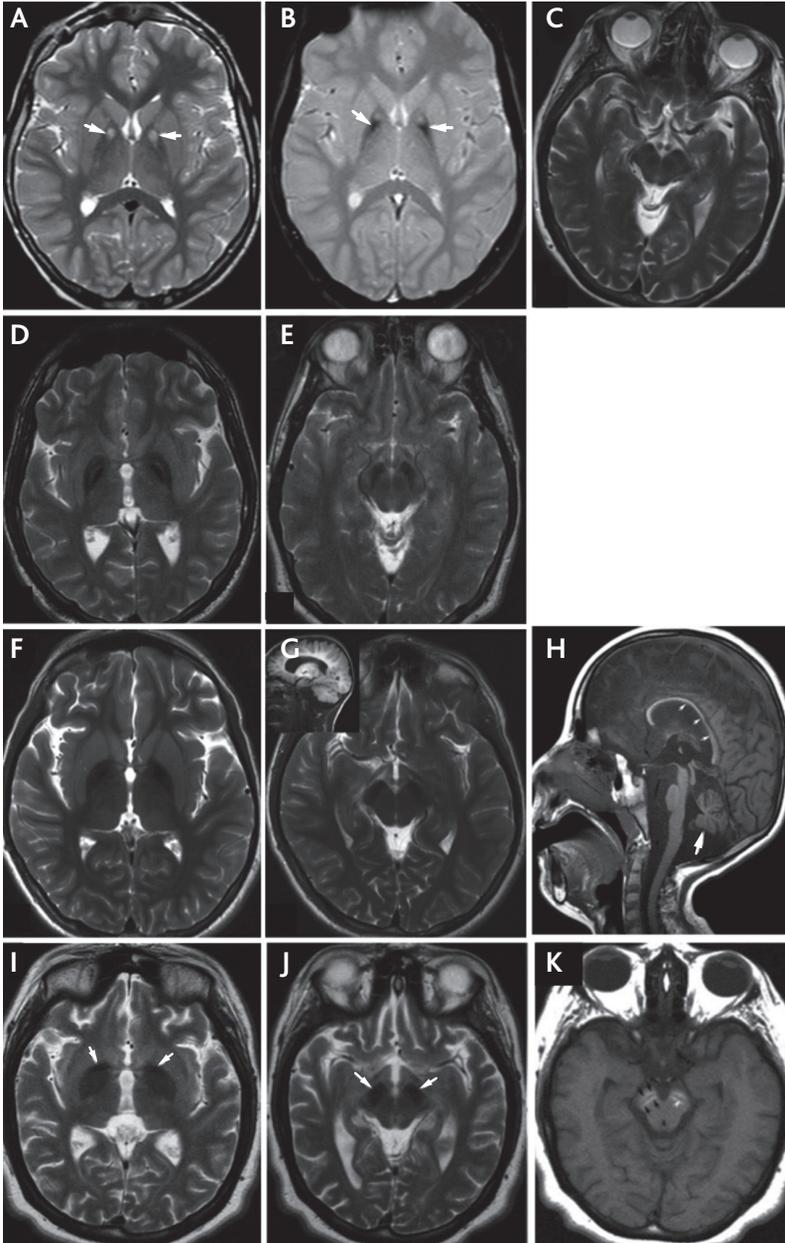
L'IRM cérébrale retrouve l'aspect typique en « œil de tigre » correspondant à l'accumulation de fer à la partie antéromédiale du pallidum, sous la forme d'un hypersignal central au sein d'un hyposignal pallidal sur les séquences T2 et T2* (voir *figure 2*). Cette image, pathognomonique de PKAN, déjà présente chez les porteurs asymptomatiques, n'est pas corrélée à la sévérité clinique. Son absence n'élimine pas formellement le diagnostic. L'hypersignal pallidal peut disparaître avec l'évolution. La substance noire peut apparaître également en hyposignal. Habituellement, il n'y a pas d'atrophie corticale ni d'anomalie de signal de la substance blanche [4, 10, 12].

La prise en charge des patients PKAN est symptomatique. La lévodopa est généralement inefficace. La toxine botulique est utile pour les symptômes focaux gênants. La stimulation cérébrale profonde des *globus pallidum* internes [17] (ou beaucoup plus rarement des noyaux sous-thalamiques [18]) est discutée dans les formes de dystonie généralisée résistantes aux traitements médicamenteux par voie orale (benzodiazepines, anticholinergiques, antispastiques), et en particulier lors de « orages dystoniques » où la chirurgie peut s'avérer être la seule alternative. Les traitements spécifiques par chélateurs du fer, telle la défériprone qui passe la barrière hémato-encéphalique, ont fait l'objet d'études randomisées internationales [19-21]. À ce jour, bien que la surcharge en fer soit réduite avec ce traitement, aucun bénéfice clinique significatif n'a été observé. Notons toutefois une tendance proche de la significativité lors du dernier essai randomisé [21].

PLAN (*PLA2G6-associated-neurodegeneration*)

PLAN est la deuxième des NBIA. C'est une maladie de transmission autosomique récessive liée à la mutation du gène *PLA2G6*. Ce gène code pour une phospholipase intervenant notamment dans le modelage des membranes phospholipidiques. La physiopathologie de PLAN reste imparfaitement déterminée. Trois formes cliniques sont distinguées [4, 10, 12]. La première est de révélation précoce, démarrant dans la petite enfance (*infantile neuroaxonal dystrophy* [INAD]), et réalise la forme classique (voir *tableau II*). L'évolution est rapide, et le décès survient généralement avant l'âge de 10 ans. La deuxième forme démarre un peu plus tard dans l'enfance. Elle partage certaines caractéristiques cliniques avec l'INAD dont elle constitue une forme atypique (*atypical infantile neuroatrophy dystrophy* [aNAD]). Elle est d'évolution plus lente. Les atteintes cérébelleuse et périphérique sont au premier plan. La troisième forme concerne l'adulte de moins de 40 ans (connue sous l'appellation PARK 14). Cette dernière peut se présenter initialement comme une maladie de Parkinson, avec une certaine dopasensibilité et des dyskinésies dans l'évolution, avec pour atypie la présence précoce de troubles psychocomportementaux et cognitifs. Les caractéristiques IRM sont mentionnées dans le *tableau II* et visibles sur la *figure 2*. Dans de rares cas, l'IRM cérébrale peut être normale [10]. Les traitements sont symptomatiques comme dans le PKAN. La lévodopa est parfois plus efficace, mais peut s'accompagner rapidement de fluctuations ou de dyskinésies.

FIGURE 2 IRM cérébrale des NBIA secondaires [4, 12]. Coupes A à C : PKAN (aspect en « œil de tigre » en séquence T2 [A] et T2* [B]). Absence d'hyposignal au niveau de la substance noire ou des noyaux rouges en T2 (C). Coupes D et E : MPAN. Hyposignal T2 bilatéral pallidal (D) et de la substance noire (E). Coupes F à H : PLAN. Hyposignal T2 bilatéral pallidal (F) et de la substance noire (G). Forme typique chez l'enfant (H) avec atrophie du cervelet et du corps calleux en T1. Coupes I à K : BPAN. Hyposignal T2 bilatéral pallidal (I) et de la substance noire (K). « Halo » en hypersignal T1 autour de la substance noire très évocatrice de BPAN (L).



MPAN (*mitochondrial membran protein-associated neurodegeneration*)

MPAN est la troisième des NBIA et se transmet de façon autosomique récessive. Elle est liée à la mutation du gène *C9orf12*. Les fonctions de la protéine mitochondriale codée par ce gène sont imparfaitement connues. La présentation clinique est assez proche de PLAN, à l'exception du syndrome cérébelleux qui est dans ce cas inhabituel, avec un début soit précoce soit chez l'adulte jeune. Concernant l'atteinte du système nerveux périphérique, l'atteinte est essentiellement motrice (contrairement à PLAN où l'atteinte est mixte, sensitivomotrice). L'évolution est généralement plus lente que PLAN [4, 10, 12]. Les caractéristiques IRM sont mentionnées dans le *tableau II* et visibles sur la *figure 2*.

BPAN (*beta-propeller protein-associated neurodegeneration*)

Également connue sous le terme de SENDA (*static encephalopathy with neurodegeneration in childhood*), cette NBIA est liée à la mutation du gène *WDR45*. Elle se transmet sur un mode dominant lié à l'X touchant essentiellement les filles [4, 12]. Les mutations sont dans la majorité des cas *de novo*. La physiopathologie est mal élucidée. Le début de la maladie se situe dans la petite enfance avec un retard psychomoteur, des crises d'épilepsie dont la sévérité est variable, des troubles du sommeil (étiquetés « syndromes de Rett atypiques » avant que la mutation du gène *WDR45* ne soit identifiée). L'évolution est biphasique avec une relative stabilité à la fin de l'enfance (certaines acquisitions sont possibles) et une aggravation chez l'adolescent ou l'adulte jeune [4, 12]. Les caractéristiques IRM sont mentionnées dans le *tableau II* et visibles sur la *figure 2*. La prise en charge est là encore symptomatique. Le SP est habituellement dopasensible, mais rapidement des dyskinésies apparaissent [4, 12].

FAHN (*FA2H-associated neurodegeneration*)

FAHN, de transmission autosomique récessive, est liée à la mutation du gène *FA2H*, intervenant lui aussi dans le métabolisme des acides gras. Plus particulièrement la mutation du gène *FA2H* entraîne un défaut dans la synthèse de myéline normale, expliquant que les premières descriptions en lien avec cette mutation retrouvaient des leucodystrophies avec des tableaux cliniques de paraparésie, connues sous l'acronyme SPG35. Les symptômes sont proches de ceux retrouvés dans PLAN [4, 10, 12].

Maladie de Kufor-Rakeb

La maladie de Kufor-Rakeb est également connue sous l'acronyme PARK 9. C'est une cause très rare de NBIA. Elle est liée à la mutation du gène *ATP13A2*, qui code pour une ATPase lysosomale. La physiopathologie de cette NBIA est non élucidée. Les symptômes cliniques démarrent généralement chez l'adolescent ou l'adulte jeune, sous la forme d'un SP au premier plan (associé à un syndrome pyramidal), avec une atteinte de la verticalité du regard très évocatrice du diagnostic. Les caractéristiques IRM sont mentionnées dans le *tableau II*. Le DAT-scanner met en évidence une dénervation dopaminergique bilatérale. La prise en charge est symptomatique comme pour les autres NBIA. Tout comme PLAN ou BPAN, la lévodopa est utile, mais des dyskinésies apparaissent précocément [4, 10, 12].

CoPAN (COASY protein-associated neurodegeneration)

CoPAN, de transmission autosomique récessive, est liée à la mutation du gène de la coenzyme A synthase. Cette maladie partage donc des similitudes en termes de physiopathologie avec PKAN. L'identification de cette mutation est l'une des plus récentes parmi toutes les NBIA, très peu de cas ont été décrits [22].

Syndrome de Woodhouse-Sakati

Ce syndrome, de transmission autosomique récessive, est lié à la mutation du gène *C2ORF37*, dont les fonctions ne sont pas connues. Les caractéristiques cliniques et IRM sont reportées dans le *tableau II* [23, 24].

Conclusion

Les NBIA constituent un groupe hétérogène de maladies rares voire très rares, de transmission majoritairement autosomique récessive. La physiopathologie varie selon les NBIA et demeure très peu élucidée. Certaines caractéristiques cliniques ou radiologiques permettent d'orienter le diagnostic vers une NBIA particulière mais aucun signe n'est spécifique [1, 12, 25]. Le développement des panels de gènes regroupant tous ceux impliqués dans les NBIA est une précieuse aide au diagnostic.

La prise en charge est à ce jour strictement symptomatique. La stimulation cérébrale profonde des *globus pallidum* internes est dans certains cas à discuter, mais le bénéfice au long cours est médiocre. L'intérêt des chélateurs du fer reste encore à démontrer. Les alternatives thérapeutiques futures reposeront sur une approche plus spécifique et déterminée par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. En particulier, des thérapies géniques ou de remplacement enzymatique pourraient permettre de moduler les voies métaboliques défectueuses.

■ Références

- [1] Schneider SA. Neurodegenerations with Brain Iron Accumulation. *Parkinsonism & Related Disorders* 2016 ; 22 (Suppl. 1) : S21-5.
- [2] Poujois A, Devedjian JC, Moreau C, et al. Bioavailable Trace Metals in Neurological Diseases. *Curr Treat Options Neurol* 2016 ; 18 : 46.
- [3] Hallervorden J, Spatz H. Eigenartige erkrankung im extrapyramidalen system mit besonderer beteiligung des globus pallidus und der substantia nigra. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1922 ; 79 : 254-302.
- [4] Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015 ; 8 : 1-13.
- [5] Levi S, Finazzi D. Neurodegeneration with brain iron accumulation: update on pathogenic mechanisms. *Front Pharmacol* 2014 ; 5 : 99.
- [6] Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: A Severe Neurodegenerative Disorder Deserving an Early Diagnosis. *Front Neurosci* 2019 ; 13 : 325.
- [7] Miyajima H, Hosoi Y. Aceruloplasminemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Gene Reviews [Internet]*. Seattle, WA : University of Washington, 1993-2018.
- [8] Vroegindeweij LHP, Langendonk JG, Langeveld M, et al. New insights in the neurological phenotype of aceruloplasminemia in Caucasian patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2017 ; 36 : 33-40.
- [9] Pelucchi S, Mariani R, Ravasi G, et al. Phenotypic heterogeneity in seven Italian cases of aceruloplasminemia. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 ; 51 : 36-42.
- [10] Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): An update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord* 2012 ; 27 : 42-53.
- [11] Piperno A, Alessio M. Aceruloplasminemia: Waiting for an Efficient Therapy. *Front Neurosci* 2018 ; 12 : 903.
- [12] Amaral LLF, Gaddikeri S, Chapman PR, et al. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Clinicoradiological

Approach to Diagnosis: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *J Neuroimaging* 2015 ; 25 : 539-51.

- [13] Miyajima H, Kono S, Takahashi Y, Sugimoto M, Sakamoto M, Sakai N. Cerebellar ataxia associated with heteroallelic ceruloplasmin gene mutation. *Neurology* 2001 ; 57 : 2205-10.
- [14] Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: Pathophysiology, Presentation, Differential Diagnoses and Management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2016 ; 6 : 355.
- [15] Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007 ; 130 (Pt 1) : 110-9.
- [16] Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 350-4.
- [17] Timmermann L, Pauls KAM, Wieland K, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010 ; 133 : 701-12.
- [18] Liu Z, Liu Y, Yang Y, et al. Subthalamic Nuclei Stimulation in Patients With Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Neuromodulation* 2017 ; 20 : 484-91.
- [19] Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. Iron-related MRI images in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: results of a phase II pilot trial. *Mov Disord* 2011 ; 26 : 1756-9.
- [20] Cossu G, Abbruzzese G, Matta G, et al. Efficacy and safety of deferiprone for the treatment of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): results from a four years follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2014 ; 20 : 651-4.
- [21] Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, 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* 2019 ; 18 : 631-42.
- [22] Dusi S, Valletta L, Haack TB, et al. Exome Sequence Reveals Mutations in CoA Synthase as a Cause of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 11-22.
- [23] Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet* 1983 ; 20 : 216-9.
- [24] Bohlega SA, Alkuraya FS. Woodhouse-Sakati Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA) : University of Washington, 1993-2019.
- [25] Kruer MC, Boddaert N. Neurodegeneration with brain iron accumulation: a diagnostic algorithm. *Semin Pediatr Neurol* 2012 ; 19 : 67-74.