



LA DYSTROPHIE NEUROAXONALE INFANTILE

Expérience de l'unité de neurologie pédiatrique

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur KENZA ELMKADDEM

Née Le 09/02/1990 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPACIALITE EN MEDECINE

Spécialité : PEDIATRIE

Sous la direction de Professeur SANA CHAOUKI

Session Juin 2022

Professeur HTDA Moustapha
Chef de Service de pédiatrie
Hôpital Mère - Enfant
HASSAN II - FES

Dr Sana CHAOUKI
Professeur de Pédiatrie
Service de Pédiatrie
CHU Hassan II - FES

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
ትዕሊምት ፣ ትዕገዘት ለ ትዕዛዙዐት ለ ትዕገዘት ፣ ተረፎዐ
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
ትዕሊምት ዕጽለጽ ፡ ፍጻሜ ለ ፀ/ሰላሙን ፣ ዜዕ
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

LA DYSTROPHIE NEUROAXONALE INFANTILE

Expérience de l'unité de neurologie pédiatrique

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur KENZA ELMKADDEM
Née Le 09/02/1990 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : PEDIATRIE

Sous la direction de :

Professeur SANA CHAOUKI

Session Juin 2022



LA DYSTROPHIE NEUROAXONALE INFANTILE

Expérience de l'unité de neurologie pédiatrique

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur KENZA ELMKADDEM

Née Le 09/02/1990 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPACIALITE EN MEDECINE

Spécialité : PEDIATRIE

Sous la direction de Professeur SANA CHAOUKI

Session Juin 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ

أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

DÉDICACES

A mes chers parents

Je vous remercie pour le soutien, le temps et tous les efforts que vous avez mis en place pour me permettre de réaliser mon rêve de devenir pédiatre dans les meilleures conditions. Vous m'avez appris la moralité, les principes mais aussi l'optimisme et la foi. Les mots ne suffisent pas pour exprimer mon amour, mon respect et ma reconnaissance envers vous. Votre présence constante m'a été d'un grand soutien tout au long de mon parcours. Je vous dédis ce travail en témoignage de ma gratitude et de tout l'amour que je vous porte.

A mon cher époux

Je te remercie pour ta présence et ton soutien tout au long de mon résidanat. Tu as toujours cru en moi et tu été patient dans les moments les plus difficiles. Je te dédis ce travail en témoignage de ma gratitude et de tout l'amour que je te porte.

A mon cher enfant A.L.I

Tu es venu dans ce monde me donner une raison pour laquelle je continuerai à me battre jusqu'au dernier souffle. Tu es le rayon de ma vie. Que de dieu te protège.

A mon cher frère et sa petite famille

Vous avez toujours été présents pour moi dans les évènements les plus importants de ma vie. Dans les moments heureux mais aussi difficiles, peu importe l'horaire ou la distance. Je vous aime.

À ma belle famille

*Merci pour votre soutien et votre aide directe ou indirecte. Je vous dédie ce
mémoire en témoignage de ma gratitude.*

À mes chers amis

*Qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui
m'ont accompagné durant mon parcours. Vous m'avez procuré les plus beaux
souvenirs de ma vie, Je suis très chanceuse de vous avoir. Je vous aime
énormément.*

REMERCIEMENTS

A notre professeur Monsieur Hida Mustapha

Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein de votre service. J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos qualités professionnelles et personnelles ont fait de vous un grand maître de pédiatrie mais surtout un deuxième père pour nous tous. Ainsi vous serez toujours à nos yeux l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession et l'idole de l'art de l'écoute, l'attention et l'affection.

Retrouvez dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre Maître madame Sana Chaouki

Chère professeur, vous m'avez fait un grand honneur d'accepter de diriger ce travail. Je ne saurai vous remercier suffisamment pour votre aide précieuse et votre présence à toutes les étapes de ce travail. Votre gentillesse, votre disponibilité et compétence méritent toute admiration.

Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent le respect de tous.

Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude et mon profond respect.

Puisse Dieu Tout-Puissant vous accorder prospérité et bonheur.

A notre Maître Le professeur ATMANI SAMIR

Vos qualités pédagogiques et humaines nous ont énormément touchées. Nous vous remercions vivement. Je vous remercie pour votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie.

Veillez croire, monsieur, en l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

A notre Maître madame BENMILOUD SARRA

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect et la considération que j'ai pour vous.

Je suis très touchée par votre extrême courtoisie et le dévouement avec lequel vous nous avez encadré tout au long de notre formation. Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Veuillez trouver, ici, l'expression de ma sincère gratitude et de mon grand respect.

A notre Maître madame Abourazzak SANA

Nous vous remercions Professeur pour votre patience, votre gentillesse et tout le savoir que vous nous avez généreusement transmis ainsi que vos qualités humaines qui nous ont beaucoup touchées. Tout mot de remerciement ne pourrait exprimer notre grande reconnaissance.

A notre Maître Madame Mounia Idrissi

Au cours de mon parcours de résidanat j'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques et votre humanisme. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon respect.

A notre Maître Madame Souilmi Fatima Zahra

Je vous remercie pour votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A l'équipe de néonatalogie Pr Hmami, Pr Kojamne et Pr erradi

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes mes pensées de gratitude à mes professeurs Pr Hmami, Pr Kojamne, et Pr erradi pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant de nous octroyer une bonne formation. Vos compétences professionnelles, vos qualités d'enseignants font de vous de grands pédiatres et des exemples à suivre.

À notre Maître professeur Hbib Mohamed

Je vous remercie de votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

À notre Maître Madame Tadmori Ilham

Je vous remercie pour votre enseignement et encadrement au cours de ma formation en pédiatrie. Veuillez retrouver dans ce travail l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

À nos chers patients

À nos patients anonymes dont les observations figurent ici, je vous adresse mes sincères remerciements là ou vous êtes...

MERCI

PLAN

PLAN	13
LISTE DES ABREVIATIONS	16
LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES TABLEAUX	19
INTRODUCTION	20
HISTORIQUE	23
PATIENTS ET METHODES	26
I. Type et population d'étude	27
II. Lieu et periode d'étude	27
III. Criteres d'inclusion et d'exclusion	27
1. Critères d'inclusion	27
2. Critères d'exclusion :	27
IV. Collecte des données	28
1. Source de collecte des données	28
2. Observation	28
V. Suivi des patients	28
OBSERVATION TYPE	29
TABLEAU RECAPITULATIF	35
DISCUSSION	42
I. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques	43
1. Incidence	43
2. Age	43
3. Le sexe	44
4. Incidence familiale	44
II. Génétique	45
1. Historique	45

2. Mode de transmission	45
3. Gènes et mécanismes en cause	45
III. Facteurs de risque de la DNAI	48
IV. Présentation clinique de la DNAI	49
1. Circonstances de découverte	49
2. Manifestations cliniques de la DNAI	51
V. Anomalies électrophysiologiques	54
1. Données de l'électroencéphalogramme (EEG)	54
2. Données de l'électromyogramme (EMG)	55
3. Anomalies radiologiques : TDM et/ou IRM cérébrale	55
VI. Étude génétique	59
VII. Autres anomalies biologiques	64
VIII. Anomalies anatomopathologiques	65
IX. Diagnostic anténatal	67
X. Prise en charge thérapeutique	68
1. Traitement symptomatique	68
2. Thérapie génique	69
XI. Évolution et complications	76
CONCLUSION	77
RESUME	79
BIBLIOGRAPHIE.....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

DNAI	: Dystrophie Neuroaxonale Infantile
PLA2G6	: Phospholipase A2 Group VI
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
NAD	: Dystrophie Neuroaxonale
PLAN	: Neurodégénérescence associée au PLA2G6
PKAN	: Pantothénate kinase
NBIA	: Neurodegeneration with brain iron accumulation
DS	: Déviation Standard
NCV	: vitesse de conduction nerveuse
EEG	: Électroencéphalogramme
EMG	: Électromyogramme
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LDH	: Lactate Déshydrogénase
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ERT	: Thérapie de remplacement enzymatique
LCR	: Liquide céphalorachidien
FDA	: Food and Drug administration
PUFA	: polyunsaturated fatty acids
DE-LA	: Deuterium Linoleic acid
Acyl coa	: Acétyl coenzyme A
SB	: Substance Blanche
CLN	: Lipofuscinose cerioide neuronale
CDD	: Circonstances de découverte

RPM	: Régression psychomotrice
RDPM	: Retard du développement psychomoteur
ANAD	: Dystrophie neuroaxonale atypique
DP	: Dystonie Parkinsonisme
AREP	: Parkinsomisme autosomique récessif précoce
ACMG	: American college of medical Genetics and Genomics
DMHG	: Données sur les mutations génétiques humaines
VUS	: Variant of uncertain significance
BHE	: Barrière Hémato encéphalique
MPS	: Mucopolysaccharidose
AAV	: virus adéno–associé
LPO	: Lipid peroxidation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le Docteur Franz Seitelberger Vienne (1916 – 2007)

Figure 2 : IRM cérébrale du patient 1

Figure 3 : IRM cérébrale du patient 4

Figure 4 : EEG du patient 2

Figure 5 : EEG du patient 3

Figure 6 : EEG du patient 5

Figure 7 : EEG du patient 7

Figure 8 : Schéma montrant la structure de la protéine iPLA2-VIA et les changements dérivés des mutations.

Figure 9 : Principales circonstances de découverte (CDD) de la DNAI selon différentes études

Figure 10 : Sites de mutation identifiés du gène PLA2G6

Figure 11 : Biopsie cutanée (coloration bleu toluidine)

Figure 12 : Grossissement plus élevé de biopsie cutanée

Figure 13 : Thérapie de remplacement enzymatique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Age des patients au moment du diagnostic de DNAI selon différentes études

Tableau 2 : Étude comparative du taux de consanguinité chez les patients atteints de DNAI selon différentes études

TABLEAU 3 : Récapitulatif des résultats d'imagerie cérébrale des patients atteints de DNAI selon les études

Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques cliniques de la neurodégénérescence associée au PLA2G6

INTRODUCTION

La dystrophie neuro-axonale infantile (DNAI), également connue sous le nom de maladie de Seitelberger, est une maladie neurodégénérative rare, de transmission autosomique récessive, qui débute avant la fin de la deuxième année de vie après un intervalle libre où le développement psychomoteur est normal [1].

L'expression clinique de la maladie est marquée par une régression psychomotrice et une atteinte neurologique progressive avec des signes pyramidaux symétriques et une hypotonie marquée au niveau du tronc. La maladie progresse vers une tétraplégie spastique, un nystagmus pendulaire avec atrophie optique. L'épilepsie est rare et survient généralement dans les stades avancés de la maladie. Elle conduit à un état grabataire et au décès avant la fin de la première décennie [2-3].

La méthode diagnostique de référence est l'étude génétique qui permet d'observer une mutation au niveau du gène PLA2G6 (Phospholipase A2 Group VI). Les examens électrophysiologiques et radiologiques sont utiles au diagnostic. Ils permettent de réduire la nécessité de procédures plus invasives, telles que la biopsie périphérique, pour exclure d'autres maladies et orienter le choix d'une analyse moléculaire plus appropriée [1].

Le dépistage prénatal pour la DNAI est désormais possible grâce aux progrès récents dans les études génétiques [4].

L'évolution spontanée de cette affection conduit à un état grabataire et au décès avant la fin de la première décennie [3].

Il n'y a pas de traitement spécifique à l'heure actuelle. La prise en charge inclut une kinésithérapie et une approche symptomatique de la spasticité [3].

Notre travail est une étude portant sur tous les enfants atteints de DNAI colligés au sein de l'unité de neurologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès, sur une période de 9 ans, allant de janvier 2013 à janvier 2022. Les objectifs de notre travail sont :

- Faire une mise au point sur la dystrophie neuro-axonale infantile.
- Analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de cette affection à travers 7 observations d'enfants suivis au sein de l'unité de neurologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès.
- Soulever les difficultés de prise en charge thérapeutique.

HISTORIQUE

La DNAI a été décrite pour la première fois par Seitelberger en 1952, chez deux sœurs qui avaient un retard dans le développement psychomoteur au cours de la première année de vie suivie d'une régression psychomotrice (Figure 1). Elles sont décédées, respectivement, à l'âge de 4 et 6 ans [5]. Ces patients ont montré à l'autopsie un gonflement distal axonal particulièrement répandu, appelé dystrophie neuroaxonale (NAD). Par la suite, plusieurs patients ont été décrits sous le terme de dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI); cependant, tous les patients signalés n'avaient pas des caractéristiques pathologiques de la NAD et le tableau clinique était variable, conduisant à une certaine confusion dans la classification des patients. En 1979, Aicardi et Castelein décrivent huit nouveaux patients et passent en revue la littérature afin de définir les critères de diagnostic. Dans leur analyse approfondie de 50 patients, ils ont établi un tableau clinique caractéristique (DNAI classique ou typique) en définissant des critères clinicopathologiques [1]:

- Apparition de la maladie avant l'âge de 3 ans.
- Trouble diffus du système nerveux central avec détérioration psychomotrice.
- Présence de sphéroïdes à la biopsie du système nerveux central ou des tissus périphériques (conjonctive, peau, rectum, muscle, nerf).

En 1999, Nardocci et al. ont décrit la plus grande série de patients atteints de DNAI avant la découverte du gène causal. Dans cette série, environ un tiers des patients avaient un phénotype atypique, mais il n'était pas clair s'ils pouvaient être considérés comme une variation au sein de la même maladie ou affectés par une affection distincte. Après l'identification des mutations du gène PLA2G6 chez les patients atteints de DNAI, il est devenu évident que le même gène est responsable à la fois du phénotype classique et atypique, et que d'autres gènes sont impliqués. En fait, les mutations PLA2G6 représentent de nombreux patients atteints de DNAI, mais pas tous, et au moins un autre locus est impliqué dans la DNAI, comme le démontre l'analyse de couplage [6-7].



Figure 1 : Le Docteur Franz Seitelberger Vienne (1916 – 2007)

PATIENTS ET METHODES

I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints de DNAI, colligés au sein de l'unité de neurologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein de l'unité de neurologie pédiatrique, du CHU Hassan II de Fès sur une période de 9 ans allant de Janvier 2013 à Janvier 2022.

III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 16 ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic de DNAI était confirmé.

2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus de cette étude les :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Enfants dont le diagnostic est évoqué cliniquement mais non confirmé par des examens électrophysiologiques, radiologiques et/ou génétique.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.

IV. COLLECTE DES DONNEES :

1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- Des fiches de prescriptions médicales.
- Des fiches de bilans.
- Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (Janvier 2022).

2. Observation :

Une observation type a été établie comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- Données générales concernant le patient, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique
- Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques au moment du diagnostic
- L'étude génétique
- Le traitement
- L'évolution

V. SUIVI DES PATIENTS :

Tous les patients bénéficient d'une consultation trimestrielle permettant d'évaluer l'état clinique radiologique et électrophysiologique des patients.

OBSERVATION TYPE

Identité :

L'enfant Rajae, de sexe féminin, née le 18/11/2012, âgée de 3 ans et 3 mois le jour de son admission en 2016, unique de ses parents, originaire et habitant à Taounate.

Antécédents :

○ **Antécédents personnels:**

- Naissance à terme avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Périodes péri et néonatales sans particularité.
- Vaccination selon le programme national d'immunisation.
- Développement psychomoteur : Acquisition de la tenue de la tête à 3 mois, position assise à l'âge de 12 mois, marche à 4 pattes à l'âge de 18 mois avec retard du langage.

○ **Antécédents familiaux:**

- Parents consanguins de 3^{ème} degré.
- Pas de notion de cas similaires dans la famille.

Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 18 mois par une régression psychomotrice qui s'est associée à une baisse de l'acuité visuelle. Un examen ophtalmologique a montré une atrophie papillaire. Elle a été adressée à la consultation de neurologie pédiatrique pour prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Examen clinique (3 ans et 3 mois) :

Poids: 10 Kg (-3 DS), Taille: 88 cm (-2 DS) PC : 47 cm (-1,5 DS)

▪ Sur le plan neurologique:

Présence d'une hypotonie axiale sans spasticité périphérique.

Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles.

Contact oculaire absent.

Il n'y a pas de signes cérébelleux.

L'examen des nerfs crâniens : aucune paralysie.

- **Examen abdominal:** normal
- **Examens cardiovasculaire et pleuropulmonaire:** normaux
- **Examen articulaire:** normal.
- **Examen cutané:** Il n'y a pas de tâches café au lait ou achromiques.
- **Examen ORL :** normal
- **Examen des organes génitaux externes :** OGE de type féminin, impubère.
- **Examen ophtalmologique:** atrophie papillaire

Conclusion :

Enfant âgé de 3 ans 3 mois, unique de ses parents, issu d'un mariage consanguin de 3^{ème} degré, les périodes péri et néonatales étaient sans particularité. Elle présente depuis l'âge de 18 mois une régression psychomotrice évoluant de façon progressive, avec une baisse de l'acuité visuelle. A l'examen clinique présence d'une hypotonie axiale sans spasticité périphérique, des réflexes ostéo-tendineux faibles et une atrophie papillaire à l'examen ophtalmologique.

Discussion diagnostique :

Devant la notion de régression psychomotrice et l'atteinte ophtalmologique, on a évoqué des affections héréditaires en premier: la **DNAI**, puis la leucodystrophie métachromatique, la maladie de Leigh, la Lipofuscinose cerioide neuronale et la maladie de schindler. Ces maladies sont caractérisées sur le plan clinique par :

La leucodystrophie métachromatique :

La forme infantile débute entre 1 an et demi et 2 ans et demi par une régression psychomotrice. La maladie évolue de manière foudroyante (perte de la marche, de la station debout, de la station assise, des fonctions cognitives) en quelques semaines ou mois, conduisant un état grabataire avec cécité en quelques mois et au décès en général 5 ans après le début des symptômes.

La forme juvénile survient entre 4 et 12 ans. Elle débute le plus souvent par des troubles du comportement et une baisse des performances intellectuelles suivie plus tardivement par des troubles moteurs, des crises d'épilepsie, une ataxie et des difficultés d'élocution. La progression est moins rapide que dans la forme infantile, mais l'issue est toujours fatale, la plupart des patients décédant avant l'âge de 20 ans.

La maladie de Leigh :

La maladie débute typiquement chez le nourrisson de moins d'un an mais il existe de rares cas de début tardif, jusqu'à l'âge adulte. Parmi les premiers signes de la maladie on note souvent une hypotonie avec mauvaise tenue de la tête, une régression des acquisitions motrices, et des vomissements. Une atteinte pyramidale et/ou extrapyramidale, un nystagmus, des troubles de la commande ventilatoire, une ophtalmoplégie et une neuropathie périphérique sont ensuite fréquents. Les convulsions sont rares.

La Lipofuscinose cerioide neuronale (CLN) :

Le tableau clinique est très hétérogène mais le noyau commun aux différentes formes est l'association de démence, atteinte visuelle et épilepsie. La CLN peut se manifester de la période néonatale à l'âge adulte jeune selon sa forme, d'où la classification clinique originale reposant sur l'âge de début (formes congénitale, infantile, infantile tardive, juvénile et adulte). Une variante sans atteinte visuelle (ou discrète et méconnue) a aussi été décrite, l'épilepsie nordique ou épilepsie progressive avec déficit intellectuel de type finnois.

La maladie de schindler ou déficit en alpha-N-acétylgalactosaminidase:

Les principaux symptômes apparaissent à la fin de la 1^{ère} année de vie. Ils sont constitués d'une hypotonie progressive, des troubles de la motricité de type extrapyramidaux, des crises d'épilepsie avec myoclonie et des signes oculaires à type de strabisme et de nystagmus. La dégradation psychomotrice et une quadriplégie spastique avec abolition des réflexes tendineux et myoclonie sont d'installation souvent très rapide. La perte de tout contact avec l'entourage est profonde. Une atrophie optique est de règle.

Paraclinique :

- Hémogramme : normal
- Ionogramme sanguin : normal
- Bilan hépatique : Normal
- Électroencéphalogramme : Activité mal organisée et rapide
- Électromyogramme : en faveur d'une polyneuropathie axonale motrice
- TDM cérébrale : normale
- IRM cérébrale: Atrophie cérébelleuse

On retient fortement le diagnostic de DNAI et on complète par l'étude génétique en biologie moléculaire. Celle-ci est revenue en faveur d'une mutation homozygote du gène PLA2G6 : C.1442T>A.

Conclusion générale : Enfant âgé de 3 ans 3 mois, unique de ses parents, issue de parents consanguins de 3 ème degré, les périodes péri et néonatales étaient sans particularité. Le diagnostic de DNAI a été évoqué devant les données de la clinique, de l'IRM, de l'EEG et l'EMG. Il a été confirmé par l'étude génétique.

Diagnostic retenu : Dystrophie neuroaxonale infantile

Sur le plan thérapeutique : Traitement symptomatique

Évolution : Perdu de vue.

TABLEAU RECAPITULATIF

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Sexe	F(HIBA)	F(Rajae)	M(Rayan)
Age au diagnostic	5 ans et 9 mois	3 ans et 3 mois	3 ans
Antécédents	- Consanguinité 1^{er} degré - Retard du DPM (position assise et langage)	- Consanguinité 3^{ème} degré - Retard du DPM (position assise et langage)	- Consanguinité 2^{ème} degré - Retard du DPM(position assise et langage)
Motif de consultation	Régression psychomotrice à 14 mois	Régression psychomotrice à 18 mois	Régression psychomotrice à 14 mois
Manifestations Cliniques	-Hypotonie axiale -Spasticité périphérique -ROT abolis -Strabisme avec pâleur papillaire -pas de contact visuel	-Hypotonie générale -ROT faibles -Atrophie papillaire -pas de contact visuel	-Hypotonie générale -ROT abolis -pâleur papillaire -pas de contact visuel
EEG	Rythme rapide	Rythme rapide (Figure 4)	Rythme rapide(Figure 5)
EMG	Polyneuropathie axonale motrice	Polyneuropathie axonale motrice	Non fait
Imagerie cérébrale(IRM)	-Atrophie cérébelleuse -Hypersignal de la SB(Figure2)	Normale (TDM)	Atrophie cérébelleuse bilatérale
Etude génétique	Non faite	Mutation homozygote de PLA2G6 : C1442T>A	Non faite
Prise en charge	Traitement symptomatique	Traitement symptomatique	Traitement symptomatique
Évolution	Décédé à l'âge de 8 ans	Perdu de vue	Perdu de vue

	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Sexe	F(Romayssae)	M(Nizar)	M(Abderrahmane)	M(Saad)
Age au diagnostic	2 ans et 6 mois	5 ans et 7 mois	12 mois	3 ans et 2 mois
Antécédents Familiaux et personnels	- Pas de consanguinité - DPM normal	- Consanguinité 2 ème degré - Retard du DPM (tenue de la tête, position assise et langage) - Frère du patient 6	- Consanguinité 2 ème degré - Retard du DPM (tenue de la tête) - Petit frère du patient 7	- Consanguinité de 1 er degré - DPM normal
Motif de consultation	Régression psychomotrice à 18 mois	Régression psychomotrice à 12 mois	Régression psychomotrice à 10 mois	Régression psychomotrice à 18 mois
Manifestations Cliniques	-Pleurs incessants avec insomnie -Hypotonie générale -ROT présents - pâleur papillaire	-Hypotonie axiale -Spasticité périphérique -ROT abolis/-Pâleur papillaire -pas de contact visuel	-Hypotonie générale -ROT présents - pâleur papillaire	-Hypotonie générale -ROT faibles -Nystagmus avec pâleur papillaire -pas de contact visuel
EEG	Normal	Rythme rapide (Figure 6)	Normal	Rythme rapide(Figure 7)
EMG	Polyneuropathie axonale sensitive	Polyneuropathie axonale sensitivomotrice	Non fait	Non fait
Imagerie cérébrale	-Début d'atrophie cérébelleuse - Hypersignal de la SB (Figure 3)	Atrophie cérébelleuse	Atrophie cérébelleuse	Atrophie cérébelleuse
génétique	Mutation homozygote de PLA2G6 : C1556G>C	Mutation homozygote de PLA2G6 : C1442T>A	Mutation homozygote de PLA2G6 : C1442T>A	Non faite
Prise en charge	Traitement symptomatique	Traitement symptomatique	Traitement symptomatique	Traitement symptomatique
Évolution	En vie, persistance de la tétraparésie sans spasticité	Perdu de vue	Perdu de vue	Perdu de vue

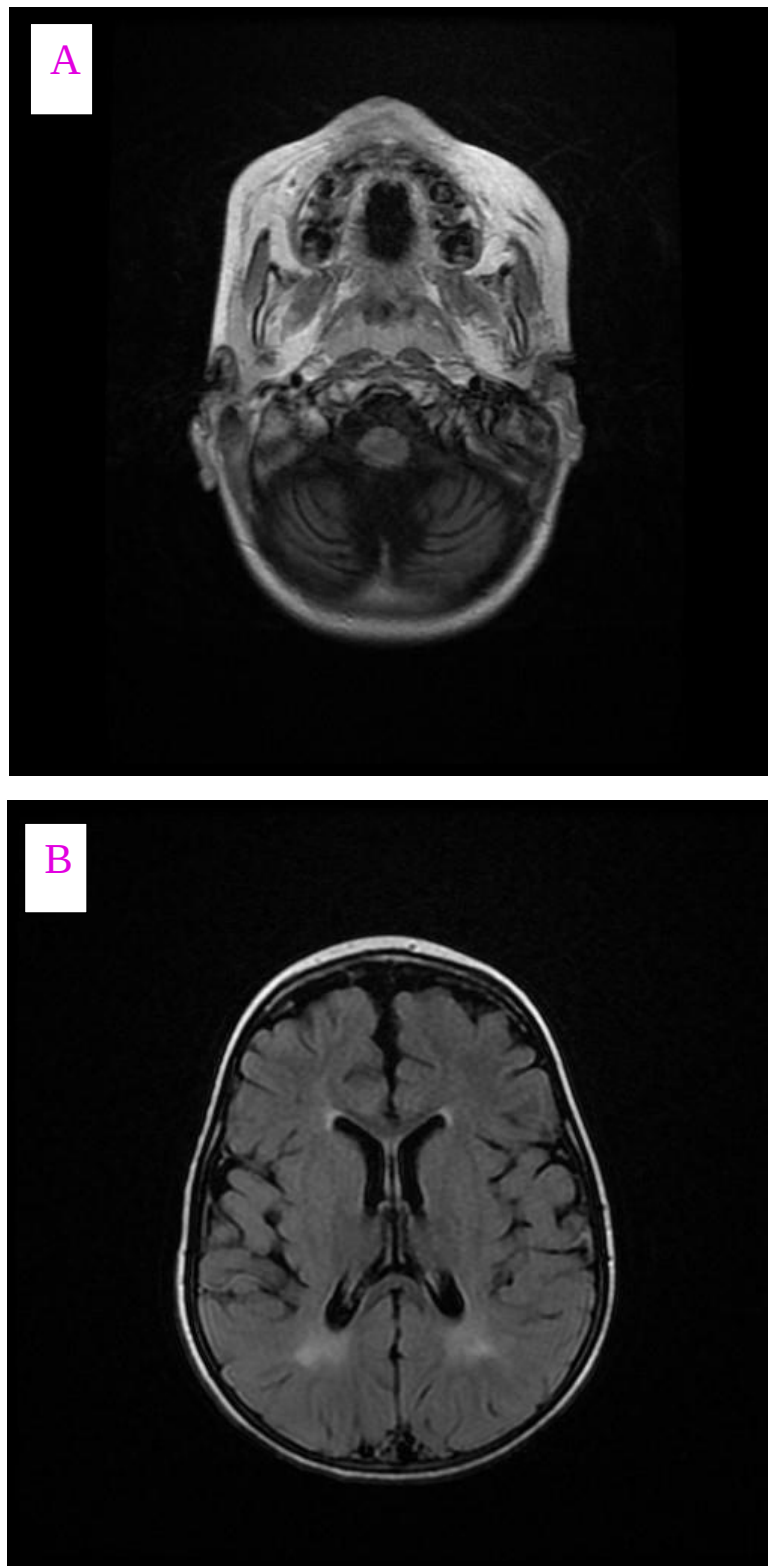


Figure 2 : IRM cérébrale du patient 1

A : Atrophie cérébelleuse

B : Hypersignal de la SB

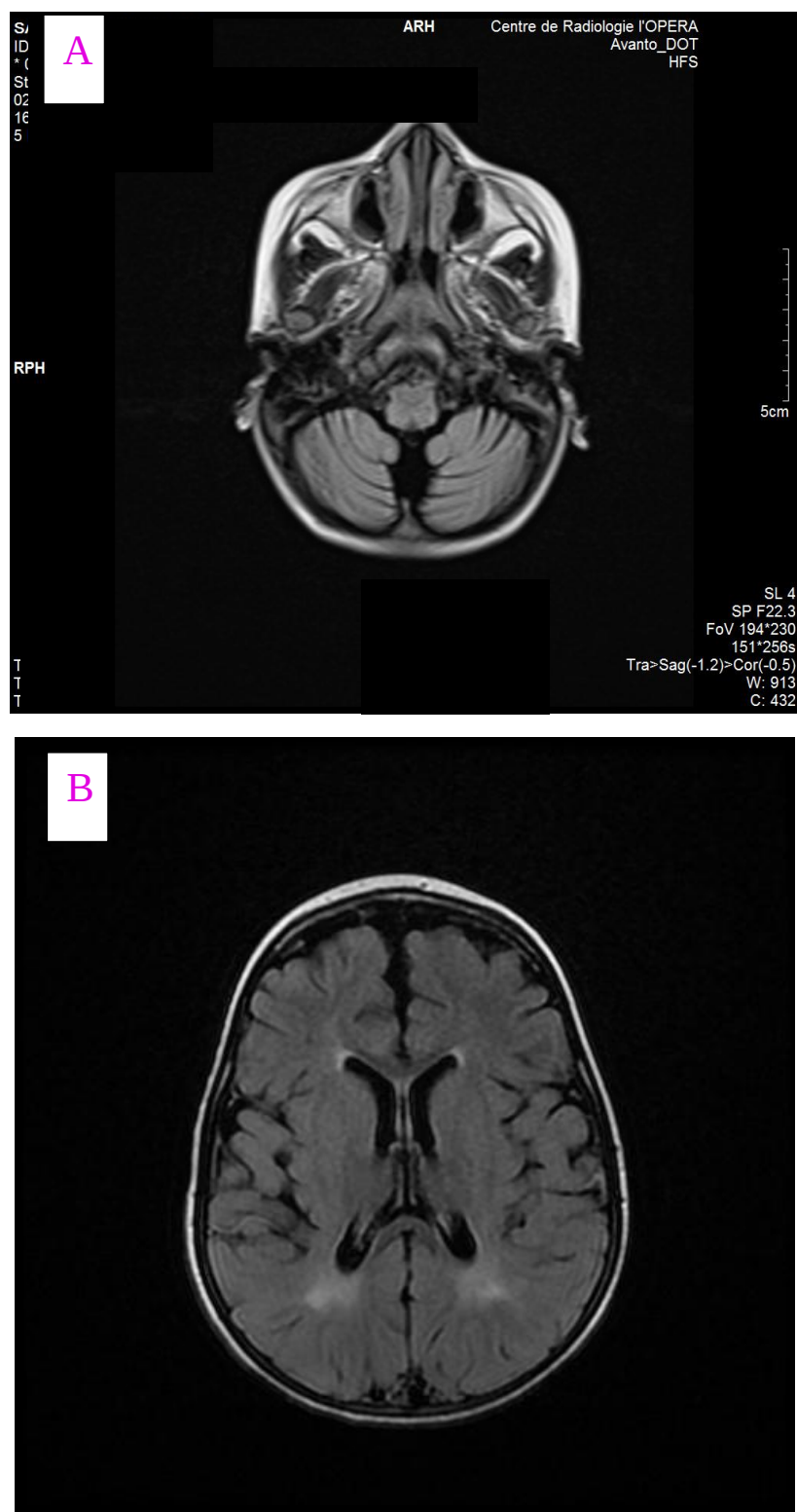


Figure 3 : IRM cérébrale du patient 4

A : Début d'atrophie cérébelleuse

B : Hypersignal de la SB

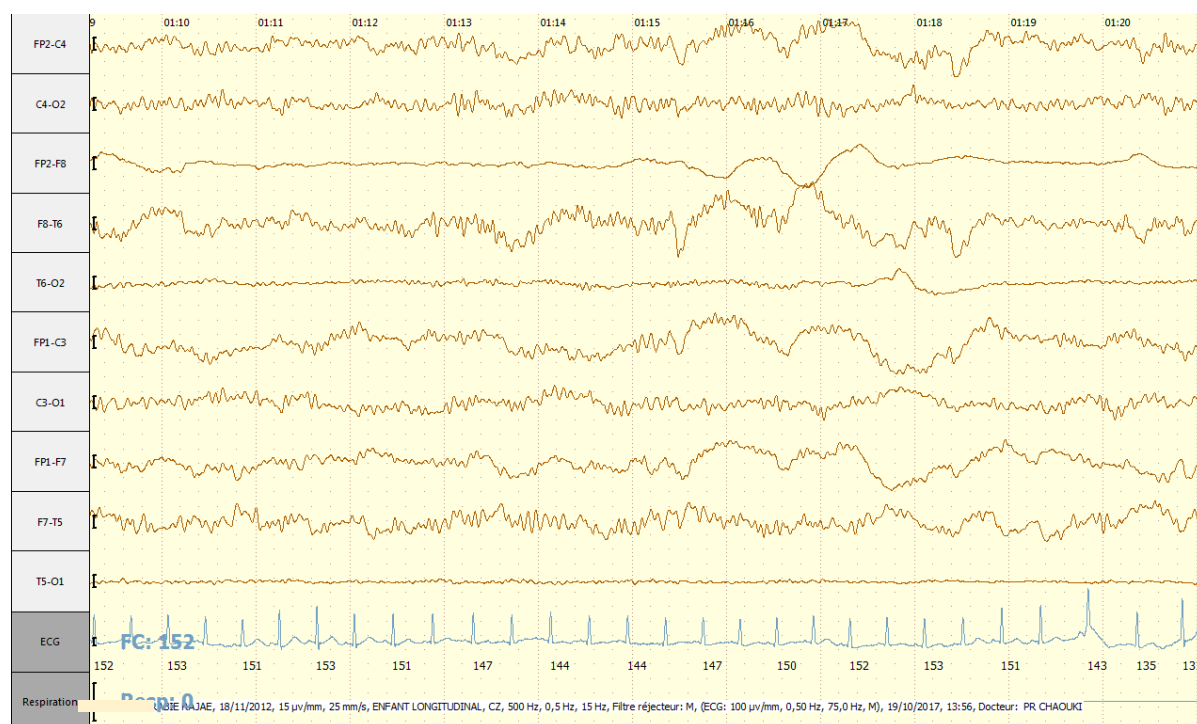


Figure 4 : EEG du patient 2

Rythme rapide de 11 Hz

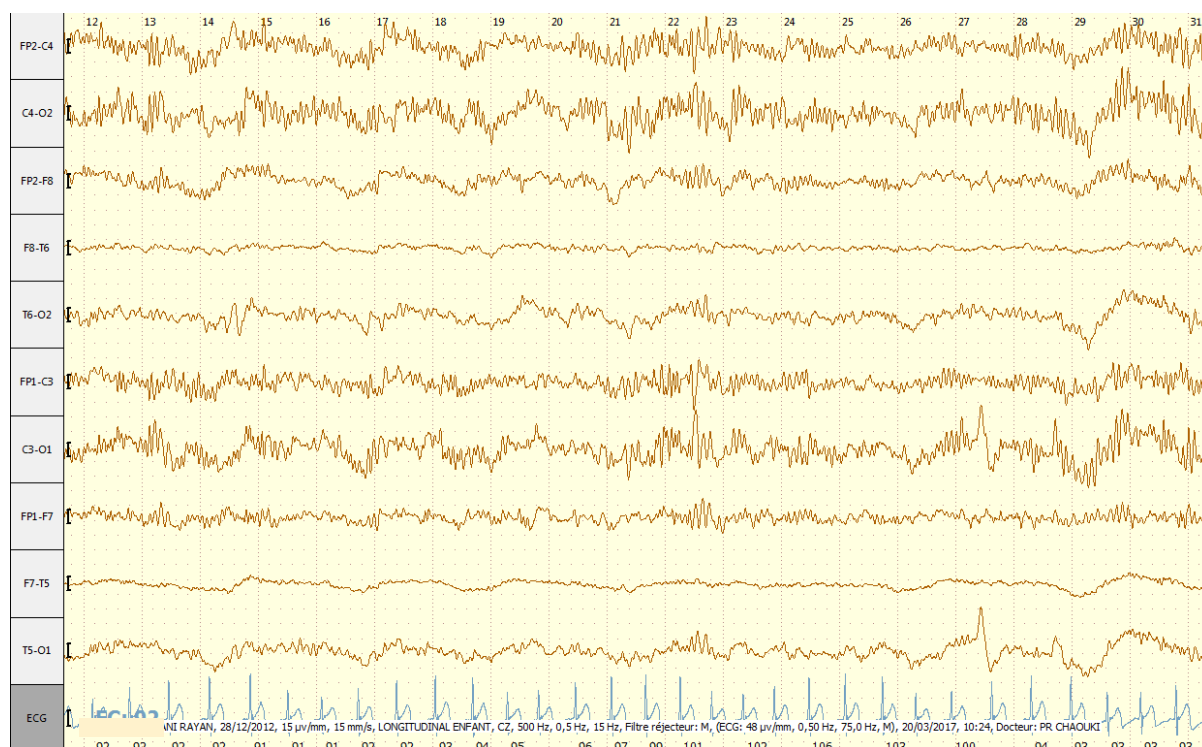


Figure 5 : EEG du patient 3

Rythme rapide de 11 Hz

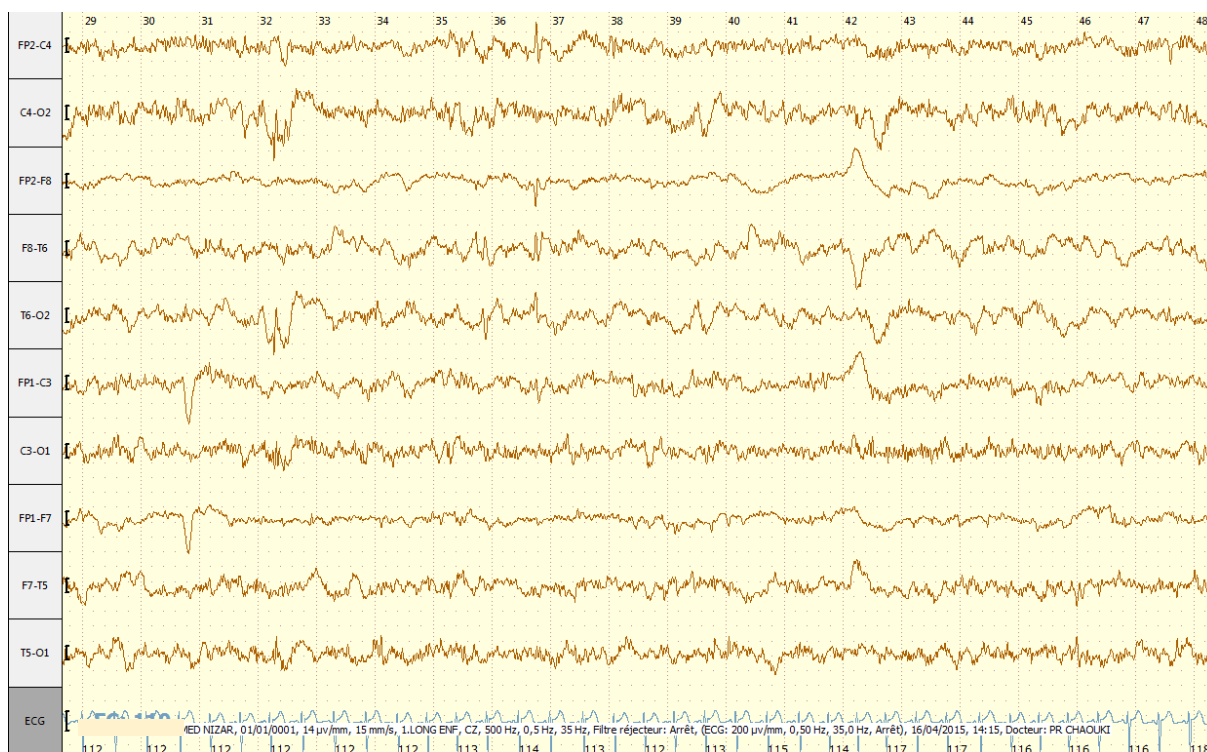


Figure 6 : EEG du patient 5

Rythme rapide de 14 Hz

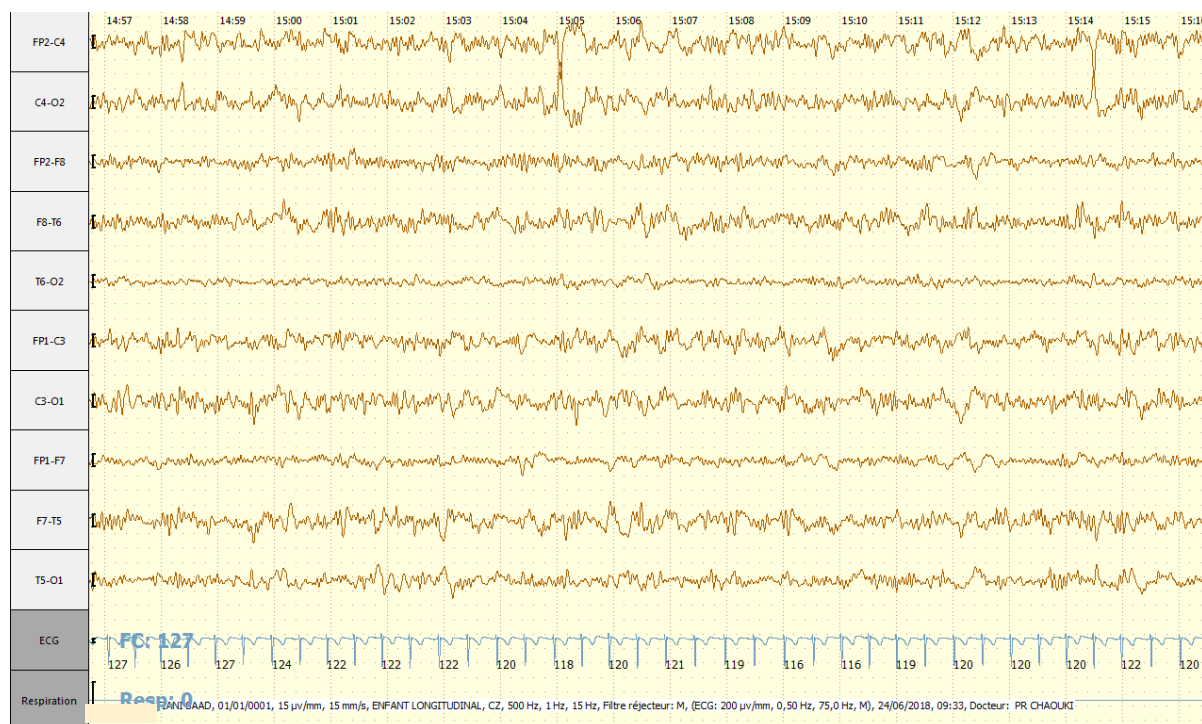


Figure 7 : EEG du patient 7

Rythme rapide de 14 Hz

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques et démographiques :

La dystrophie neuro axonale infantile fait partie d'un groupe de recherche qui s'appelle NBIA (Neurodegeneration with brain iron accumulation). C'est un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives héréditaires rares caractérisées par des niveaux élevés de fer dans le cerveau. La forme la plus commune est la pantothénate Kinase associée à la neurodégénérescence (PKAN). Il s'agit de la forme la plus courante de la NBIA, qui représente 35 % de la population touchée. Elle est causée par des mutations du gène PANK2. La deuxième forme est la Dystrophie Neuro Axonale infantile (DNAI), causée par des mutations du gène PLA2G6 . D'autres neurodégénérescences sont associées au gène PLA2G6 tels que la dystrophie neuroaxonale atypique, le syndrome de Karak et la dystonie-parkinsonisme avec déficience cognitive [8].

1. Incidence :

La DNAI est un trouble neurodégénératif rare. Sa prévalence est inconnue, mais plus de 150 cas ont été rapportés dans le monde [9].

2. Age :

La DNAI est une maladie essentiellement de la petite enfance. Dans la plupart des cas elle ne se déclare que rarement avant l'âge de 6 mois ou après l'âge de 2 à 3 ans. La littérature compte quelques âges de découverte extrême, de rares cas ont été rapportés à un âge très jeune, à la naissance même, ou à un âge assez avancé.

Fusco rapporte 1 cas de DNAI survenu à la période néonatale [10]. A l'opposé, le début peut être bien plus tardif tel le cas des 2 frères rapportés par Bower à l'âge de 17 et 20 ans [11]. Dans la série de Fadie D. et al, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 15 mois [12]. Ce qui est de même pour Nardocci et

al. à propos de 13 cas [6]. Dans la série de Gregory et al à propos de 56 cas, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 13 mois [2].

Dans notre série, l'âge des patients au moment de l'apparition de la maladie a varié entre 10 et 18 mois avec une moyenne de 15 mois. La DNAI a donc été essentiellement observée au cours de la petite enfance (Tableau 1).

Tableau 1 : Age des patients au moment du diagnostic de DNAI selon différentes études

Études/Année	Nombre de cas	Intervalle d'âge (années)	Moyenne d'âge (mois)
Fadie D. et al (2020)	28	6-36	15
Nardocci et al (1999)	13	6-36	15
Gregory et al (2008)	56	6-24	13
Carrilho I. et al (2008)	10	6-18	15
Notre étude (2022)	7	10-18	15

3. Le sexe :

La DNAI est une maladie héréditaire dont le modèle de transmission est de type autosomique récessif [1]. Ce qui signifie que le gène PLA2G6 est situé sur un chromosome qui n'intervient pas dans la détermination du sexe.

Dans notre étude, les patients sont répartis en 3 filles soit 42,8 % des cas et 4 garçons soit 57,1% des cas. Le sexe ratio est de 1,33.

4. Incidence familiale :

L'atteinte de la fratrie, jumeaux ou non, est retrouvée dans plusieurs séries, Seitelberger (1952), Lyon et See (1963), Crome et weller (1965), Huttenlocher et Gilles (1967) [13]. Dans notre étude, nous rapportons un cas de DNAI confirmé génétiquement chez deux frères (Patients 5 et 6).

II. Génétique :

1. Historique :

Une équipe internationale de généticiens, dirigée par le Dr Susan Hayflick de l'Oregon Health & Science University (USA) et le Dr Eamonn Maher de l'université de Birmingham à Manchester (Royaume-Uni) a découvert un premier gène PANK2 qui causait la NBIA. La découverte du deuxième gène PLA2G6 est importante car elle va accélérer la recherche sur la maladie et aider les scientifiques dans leur quête d'un remède. Le premier gène PANK2 serait à l'origine de près de la moitié des cas de NBIA. Il a été découvert en 2001 par le laboratoire du Dr Jane Gitschier, en collaboration avec le Dr Hayflick. PLA2G6 a été découvert en 2006, alors que les recherches avaient commencé en 2003, par des équipes anglaises et américaines. Le gène a pu être découvert à l'aide de l'ADN provenant de familles ayant reçu un diagnostic de DNAI. Suite à la découverte du gène PLA2G6 un test sanguin a pu être mis en place ainsi qu'un test prénatal pour les familles qui ont un enfant atteint de DNAI et qui veulent avoir un autre enfant [6].

2. Mode de transmission :

La DNAI est une maladie génétique transmise selon un mode autosomique récessif. Le gène incriminé est le PLA2G6. Il est situé sur le chromosome 22q13.1 et contient 17 exons qui s'étendent sur plus de 70 kb [14].

3. Gènes et mécanismes en cause :

Des mutations du gène PLA2G6 ont été identifiées chez la plupart des personnes atteintes de DNAI. Le gène PLA2G6 fournit des instructions pour fabriquer un type d'enzyme appelé phospholipase A2. Ce type d'enzyme est impliqué dans la métabolisation des graisses appelées phospholipides. Le métabolisme des

phospholipides est important pour de nombreux processus corporels, notamment en aidant à garder la membrane cellulaire intacte et à fonctionner correctement. Plus précisément, la phospholipase A2 produite à partir du gène PLA2G6, parfois appelé PLA2 groupe VI, aide à réguler les niveaux d'un composé appelé phosphatidylcholine, qui est abondant dans la membrane cellulaire [15–16].

Les mutations du gène PLA2G6 altèrent la fonction de l'enzyme PLA2 du groupe VI, ce qui peut perturber le maintien de la membrane cellulaire et contribuer au développement de corps sphéroïdes dans les axones nerveux (Figure 8). Bien qu'on ne sache pas comment les changements dans la fonction de cette enzyme conduisent aux signes et symptômes de la dystrophie neuroaxonale infantile, des problèmes de métabolisme des phospholipides ont été observés à la fois dans ce trouble et dans un trouble similaire appelé neurodégénérescence associée à la pantothénate kinase (PKAN). Ces troubles, ainsi que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson plus courantes, sont également associés à des changements dans le métabolisme du fer dans le cerveau. Les chercheurs étudient les liens entre les défauts des phospholipides, le fer du cerveau et les dommages aux cellules nerveuses, mais n'ont pas déterminé comment l'accumulation de fer qui se produit chez certaines personnes atteintes de DNAI peut contribuer aux caractéristiques de ce trouble [7].

En 2006, un total de 44 mutations uniques ont été identifiées dans le gène PLA2G6 par le groupe de Morgan et al : 32 erreurs de sens, cinq suppressions entraînant un décalage de trame, trois non-sens, deux entraînant des suppressions d'acides aminés sans décalage de trame, un site d'épissure et une suppression importante [7] (Figure 8). En 2017, au moins 277 mutations du gène PLA2G6 humain ont été observées [17]. Quelques personnes atteintes de dystrophie neuroaxonale infantile n'ont pas été trouvées pour avoir des mutations dans le gène PLA2G6. La cause génétique de la maladie dans ces cas est inconnue; il existe des preuves qu'au moins un autre gène non identifié peut être impliqué [18].

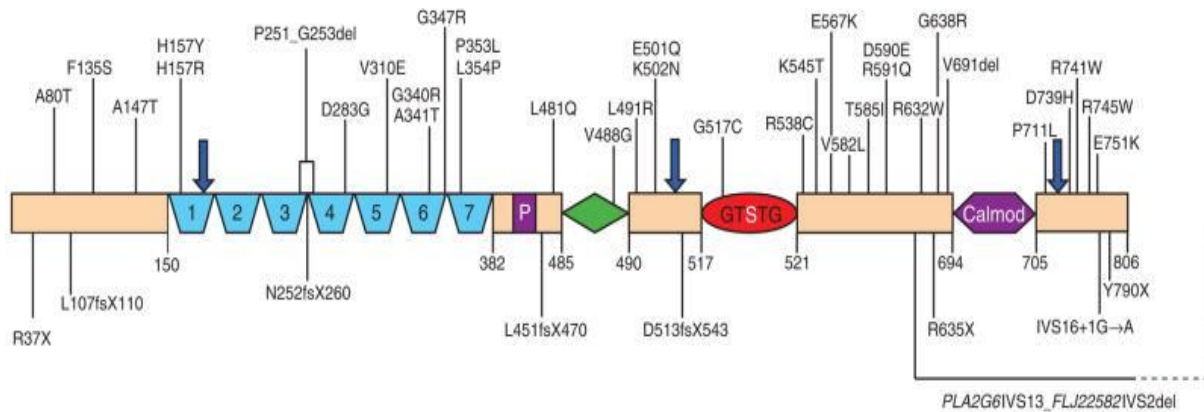


Figure 8 : Schéma montrant la structure de la protéine iPLA2-VIA et les changements dérivés des mutations.

Le variant 1 est représenté par sept répétitions d'ankyrine (bleu), un motif riche en proline (boîte violette), un motif de liaison nucléotidique riche en glycine (losange vert), un motif lipase (rouge avec le site actif, Ser519, mis en évidence), un domaine de liaison calmoduline (violet) et trois sites putatifs de clivage caspase (flèches bleues).

Les chiffres indiquent des acides aminés. Les substitutions ou suppressions d'acides aminés ne modifiant pas le cadre de lecture sont montrées au-dessus du diagramme, les mutations non-sens, les mutations d'épissure et les suppressions provoquant des changements de cadre sont montrées ci-dessous. Une suppression englobant les exons 14 à 17, les 3 de PLA2G6 et les exons 1 et 2 d'une transcription putative en aval, FLJ22582, est montrée au terminus C.

III. Facteurs de risque de la DNAI (tableau 2) :

Comme pour toutes les maladies récessives, la fréquence de la DNAI augmente en cas de consanguinité. Ce résultat a été constaté surtout dans les régions où le mariage consanguin est pratiqué de façon exubérante.

Dans l'étude de Fadie D. et al, la consanguinité a été notée dans 53,6% des cas soit 15 cas sur 28 [12]. Une étude portugaise réalisée par Carrilho et al portant sur 10 cas a trouvé seulement 10% de consanguinité [4]. Une autre étude faite par Martin L. à propos de 4 cas, le taux de consanguinité est de 50 %. Dans notre série, la consanguinité est retrouvée chez 6 cas.

L'histoire prénatale et postnatale de la DNAI a rarement été rapportée dans la littérature [16]. Dans l'étude de Fadie D. et al 10,7 % des patients ont connu un épisode d'hypoxie postnatale qui a nécessité une admission en unité de soins intensifs néonatales [12]. Deux autres patients ont été admis en néonatalogie, l'un pour l'ictère et la détresse respiratoire et l'autre pour la thrombopénie. Bien que les complications postnatales nécessitant une admission en soins intensifs néonataux ne semblaient pas affecter les caractéristiques cliniques ou le moment de l'apparition de la DNAI, elles semblaient se produire à une fréquence plus élevée que dans la population générale [19].

Dans la série de Carrilho. et al, la période prénatale et postnatale s'est déroulée sans incidents ce qui est de même pour notre étude [4].

Tableau 2 : Étude comparative du taux de consanguinité chez les patients atteints de DNAI différentes études

Études	Nombre de cas	Consanguinité
Carrilho I.	10	10%
Fadie D.	28	53,6%
Martin L.	4	50 %
Notre étude	7	85,7%

IV. Présentation clinique de la DNAI :

Les symptômes de la DNAI commencent généralement avant la fin de la deuxième année de vie après un intervalle libre où le développement psychomoteur est normal.

1. Circonstances de découverte (Figure 9) :

- **Régression du développement** : représente la première manifestation de la maladie avec un taux de 100 % dans la série de Fadie, de 40 % dans la série de carrilho et de 69 % dans la série de Nardocci [4–6–12]. Dans notre étude, la régression psychomotrice est retrouvée chez tous les patients.
- **Retard cognitif et global du développement** était perceptible dès la naissance chez deux frères rapportés par Fusco C. [10]. Dans la série de Fadie D. et al, 67,9 % des patients ont eu au moins une étape de développement retardée avant la régression continue du développement qui a suivi de façon caractéristique [12]. Le reste des patients auraient eu un développement normal avant la régression. Dans la série de Nardocci, 30,7 % des patients avaient un retard de développement psychomoteur [6]. Dans notre étude, le retard de développement psychomoteur est présent chez 6 patients.
- **Les signes visuels** : Le nystagmus est généralement remarqué à des stades ultérieurs, en association avec l'atrophie optique et en présence d'arrêt ou de régression du développement psychomoteur. Tel le cas de Daniele F. à propos d'une petite fille qui a présenté un nystagmus comme signe révélateur à l'âge de 4 mois [20]. Dans notre série, les signes visuels n'ont jamais précédé la régression psychomotrice.

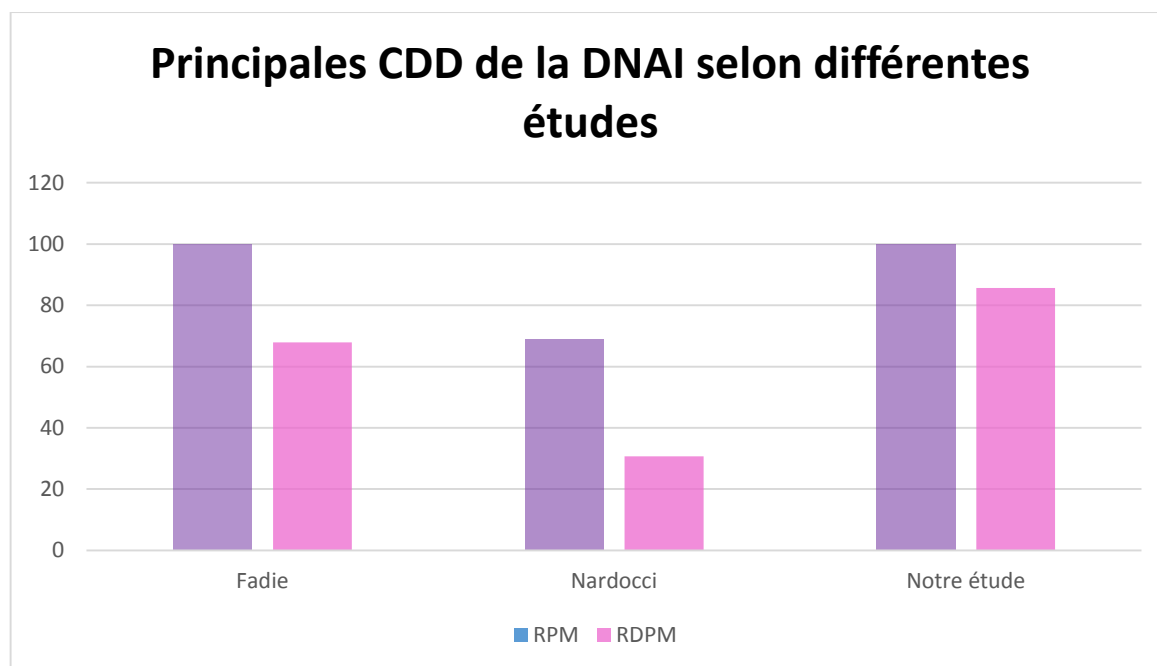


Figure 9 : Principales circonstances de découverte (CDD) de la DNAI selon différentes études

RPM : Régression psychomotrice

RDPM : Retard du développement psychomoteur

2. Manifestations cliniques de la DNAI :

○ Régression du développement :

Le symptôme initial est généralement un retard dans le développement psychomoteur ou une régression psychomotrice avec perte de la tenue de la tête, de la position assise, de la marche et du langage. La régression du développement psychomoteur n'est pas spécifique à la DNAI et se produit dans de nombreuses autres maladies neuro dégénératives. Les symptômes de la DNAI commencent souvent avant que l'enfant ne marche indépendamment. S'ils ont appris à marcher, on remarque des chutes fréquentes ou une marche inhabituelle. La maladie est évolutive, conduisant à une tétraparésie spastique ou hypotonique avec aréflexie et tractions distales.

Dans la série de Fadie D. et al à propos de 28 cas, 42,9 % des patients avaient une hypotonie axiale et 78,6% des patients avaient une hypertonie spastique périphérique [12]. Dans la même étude, 25 % des patient avaient une hyporeflexie à l'examen des réflexes tendineux profonds tandis que 53,6 % ont présenté une hyperreflexie. 14,3% des patients ont présenté une marche ataxique.

Dans notre série, tous les patients avaient une hypotonie axiale et 6 patients avaient une hypotonie périphérique. L'hypertonie spastique était présente chez 2 patients. Les réflexes osteo-tendineux étaient présents chez 2 patients, faibles chez 2 autres patients et abolis chez 3 patients.

○ Les signes visuels :

La vision est couramment affectée assez tôt dans la DNAI. L'enfant peut développer un nystagmus pendulaire, un strabisme voire une baisse de l'acuité visuelle par atrophie optique. Ils sont courants à un stade précoce de la maladie ou peuvent être des symptômes de présentation.

Dans la série de Fadie D. et al, le strabisme a été observé chez 28,6 % des patients. Quant au nystagmus, il était évident chez 60,7 % des patients [12].

Dans notre série, le nystagmus et le strabisme étaient présents dans 28,6 % des cas. Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique avec fond d'œil. La pâleur papillaire était retrouvée chez 5 cas et l'atrophie papillaire chez 2 cas.

- **Les crises convulsives:**

L'épilepsie avec crises complexes partielles ou généralisées est occasionnelle et apparaît habituellement au cours de la maladie, étant assez bien contrôlée par des médicaments antiépileptiques.

Dans la série de FADIE D. et al 42,9 % des patients ont eu au moins une crise signalée à un âge moyen de 39 mois. Toutes les crises signalées étaient généralisées, à l'exception de deux d'entre elles qui avaient soit une crise focale localisée au lobe temporal soit tonico-clinique [12].

Dans notre série, aucun des patients n'a présenté de crises convulsives.

- **Signes bulbaires:**

Comme la maladie progresse (au cours des mois et des années), le tableau clinique s'aggrave avec l'apparition d'un syndrome bulbaire caractérisé par des troubles de la déglutition et des crises d'encombrement laryngé.

- **Microcéphalie :**

Le périmètre crânien de l'enfant affecté est généralement normal à la naissance et jusqu'à ce que les premiers signes de la maladie apparaissent. Cependant, au fil du temps, à cause de la neuro dégénérescence, on note une stagnation dans la croissance du périmètre crânien.

Dans la série de FADIE D. et al la microcéphalie était évidente chez 17,9 % des patients [12]. Dans notre série, la microcéphalie était présente chez 2 cas.

- **Troubles psychiatriques :**

Des symptômes psychiatriques à type de pleurs incessants, de trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et un comportement agressif ont été rapportés dans la DNAI.

Dans la série de FADIE D. et al deux patients ont manifesté des symptômes psychiatriques. Dans la même série, des troubles du sommeil ont été signalés chez 17,8% des patients [12]. Salih et al. ont rapporté deux patients atteints de DNAI présentant ces mêmes symptômes [16]. Dans notre série, des pleurs incessants avec insomnie et irritabilité ont été rapporté chez 1 seul patient avant l'apparition de la régression psychomotrice.

- **Déclin cognitif :**

En raison de la neuro dégénérescence, il y a une régression intellectuelle. Dans la DNAI, cette détérioration intellectuelle se produit pendant l'enfance évoluant vers une véritable démence.

Dans la série de Fadie D. et al, 14,3 % des patients avaient une déficience intellectuelle [12]. Dans notre série, elle est présente chez 5 patients.

- **Autres symptômes :**

L'atteinte autonome peut se présenter sous forme de constipation ou d'incontinence urinaire.

En effet, dans la série de Fadie D. et al 75% des patients avaient une constipation et seul 3,6% patient avait une incontinence urinaire [12]. Dans notre série, aucun des patients n'a rapporté ce type de symptômes.

V. Anomalies électrophysiologiques :

1. Données de l'électroencéphalogramme (EEG) :

Une activité rapide caractéristique de grande amplitude est habituellement présente après l'âge de 2 ans. Mais il semble que ce constat de l'EEG n'est pas visible aux stades très précoces ou tardifs de la maladie.

Ces rythmes rapides ont été décrits par divers auteurs au cours de la DNAI, mais aussi dans diverses conditions pathologiques diverses (convulsions fébriles, méningo-encéphalites tuberculeuses, séquelles posttraumatiques, maladie de Lowe, etc.). Des rythmes rapides peuvent d'ailleurs exceptionnellement se rencontrer même chez des enfants apparemment normaux. Néanmoins, dans ce cas le voltage est peu élevé. Il ne dépasse pas les 15–20 μ V et sa localisation comme chez l'adulte, se confine ou prédomine sur les régions antérieures fronto-temporales.

Dans la série d'Ines C. à propos de 10 cas, des rythmes rapides à haute tension, localisés ou généralisés sur l'EEG (à la fois éveillé et pendant le sommeil) ont été observés chez tous les patients à partir du premier enregistrement, qui a été effectué entre 14 mois et 3 ans. Une augmentation tant en nombre qu'en amplitude a été constatée avec l'âge. Chez les patients qui ont développé des convulsions, l'EEG a montré une activité focale interictale ou paroxystique généralisée [4].

Dans la série de Fadie D. à propos de 28 cas, des enregistrements EEG ont été effectués pour 64,3 % des patients. Les résultats étaient normaux chez 44,4% de ces patients. Trois patients soit 16,6% des cas présentaient un rythme de fond postérieur lent évoquant une dysfonction cérébrale diffuse bilatérale. Des écoulements épileptiformes ont été observés chez 33,3 % des patients, qui avaient tous des antécédents de convulsions positifs [12]. Dans la série de Nardocci à propos de 13 cas, l'EEG a été réalisé chez tous les patients. Le résultat était en faveur d'un rythme de fond rapide [6].

Dans notre série, des enregistrements EEG ont été effectués pour tous les patients. Le résultat était normal chez 1 patient vu qu'il a été fait à un stade précoce de la maladie. Cinq patients présentaient un rythme de fond rapide.

2. Données de l'électromyogramme (EMG) :

L'EMG peut révéler des signes de dénervation chronique avec des vitesses de conduction nerveuse normales (NCV). Un EMG normal n'exclut pas le diagnostic.

Dans la série de Fadie D. à propos de 28 cas, l'EMG a été effectué chez 17 patients. Une polyneuropathie axonale motrice a été retrouvée chez 13 de ces patients (76,5%), tandis que les 4 autres patients avaient des résultats normaux [12].

Dans la série de Carrilho à propos de 10 cas, l'EMG a été réalisé entre 15 mois et 4 ans. Les signes de dénervation chronique ont été observés chez 7 patients. La vitesse de conduction nerveuse était normale [4]. Dans la série de Nardocci à propos de 13 cas, les signes de dénervation chronique étaient retrouvés chez 100 % des patients [6].

Dans notre série, l'EMG a été réalisé chez 4 patients. Ils avaient tous une polyneuropathie axonale sensitive et /ou motrice.

3. Anomalies radiologiques : TDM et/ou IRM cérébrale (Tableau 3) :

Traditionnellement, le diagnostic définitif de la DNAI exigeait la détection de corps sphéroïdes (CS) axonaux dans la biopsie des nerfs périphériques (habituellement des terminaisons axonales de la peau, la conjonctive et les muscles) [2]. Cependant, les CS se trouvent également dans d'autres conditions telles que PKAN/Spatz syndrome, atésie biliaire congénitale, mucoviscidose, GM2-gangliosidose infantile, Niemann-Pick type C, glycogénose type V, Menkes, Wilson, leucodystrophie spongiforme et suite à une carence chronique en vitamine E. De plus, des études antérieures ont révélé que les CS ne sont pas toujours présents dans tous les échantillons des tissus des patients atteints de DNAI [21].

L'utilité diagnostique de l'IRM dans la DNAI classique et la dystrophie neuroaxonale atypique a été soulignée dans la littérature [4], même si l'approche IRM n'est pas toujours uniforme, les images sont acquises différemment et parfois seuls les rapports IRM sont disponibles [22]. Elle permet de réduire la nécessité de procédures plus invasives, telles que la biopsie nerveuse, pour exclure d'autres maladies et orienter le choix d'une analyse moléculaire plus appropriée.

Les principaux résultats neuroradiologiques rapportés dans la littérature sont une atrophie cérébelleuse marquée et une hyperintensité du signal T2 diffuse au niveau du cortex cérébelleux probablement en rapport avec une gliose étendue et l'accumulation de fer. L'hypointensité du globus pallidus, des noyaux sous-thalamiques et de la substance noire peut également être présente. L'atrophie cérébelleuse diffuse et progressive qui est généralement détectée à un âge très précoce implique principalement la partie inférieure du vermis. C'est le seul résultat d'IRM détecté chez presque tous les patients PLA2G6 porteurs de mutations rapporté dans la littérature (3). Il a été noté récemment que l'absence d'hyperintensité du cortex cérébelleux T2, initialement considérée comme « pathognomonique », est compatible avec le diagnostic [23].

B. BERNARDI et al ont passé en revue 8 patients diagnostiqués cliniquement avec la DNAI. Ils avaient tous une atrophie cérébelleuse diffuse diagnostiquée à un âge précoce de la maladie. L'hyperintensité du cortex cérébelleux T2 a été dépistée dès la première étude IRM chez 3 patients et plus tardivement chez le reste des patients avec une moyenne d'âge de 27 mois. L'hyperintensité cérébelleuse devient de plus en plus évidente avec la progression de la maladie soit au niveau de la deuxième ou troisième IRM. Une augmentation significative de l'hyposignal T2 dans le globus pallidus a été retrouvée chez un seul patient. Cette constatation, rapportée chez les patients NBIA avec des mutations du gène PANK2 ou avec des mutations NBIA

atypiques rares dans le PLA2G6. Sener a évalué six cas de dystrophie neuroaxonale, cinq formes juvéniles et une forme infantile, toutes avec une lésion cérébelleuse hyperintense sur des images T2W [24]. Dans la série de Fadie D. et al à propos de 28 cas, une IRM cérébrale a été réalisée chez 26 patients à un âge moyen de 3 ans. Des degrés variables d'atrophie cérébelleuse ont été observés chez 88,5% des patients. L'IRM a été répétée plus tard chez 2 patients et a révélé une atrophie cérébelleuse à un âge moyen de 2 ans et demi. Une atrophie cérébrale diffuse avec un élargissement des sillons et un amincissement du corps calleux a été observé chez 4 patients à un âge moyen de 4 ans [12]. Dans la série de Carrilho à propos de 10 cas, une atrophie cérébelleuse impliquant principalement la partie inférieure du vermis était présente chez tous les patients et cinq d'entre eux présentaient une hyperintensité de signal dans le cortex cérébelleux sur des images pondérées en T2. Le signal d'hypointensité du globus pallidus a été observé chez 3 patients à une moyenne d'âge de 7 ans. L'atrophie cérébrale a été observée dans 2 cas à une moyenne d'âge de 8 ans et demi [4]. Dans la série de Nardocci à propos de 13 cas, 11 patients (84,6%) avaient une atrophie cérébelleuse avec hypersignal T2 au niveau du cortex cérébelleux. Un hyposignal T2 au niveau du globus pallidus et de la substance noire a été retrouvé chez les 2 autres patients (15,4%) [6]. Dans l'étude de Morgan et al, 40% des cas atteints de DNAI ont un hyposignal T2 au niveau du globus pallidus [7].

Dans notre étude, une importante atrophie cérébelleuse avec un hypersignal T2 au niveau de la substance blanche ont été retrouvés chez tous les patients.

**TABLEAU 3 : Récapitulatif des résultats d'imagerie cérébrale des patients atteints de
DNAI selon les études**

ETUDES	Imagerie cérébrale
Bernardi (8 cas)	Atrophie cérébelleuse diffuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux Hyposignal T2 dans le GP
Sener (6 cas)	Hypersignal T2 du cortex cérébelleux
Fadie (28 cas)	Atrophie cérébelleuse diffuse
Carrilho (10 cas)	Atrophie cérébelleuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux Hyposignal T2 dans le GP L'atrophie cérébrale
Nardocci (13 cas)	Atrophie cérébelleuse diffuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux Hyposignal T2 dans le GP
Morgan (24 cas)	Hyposignal T2 dans le GP
Notre étude (7cas)	Atrophie cérébelleuse diffuse Hypersignal T2 du cortex cérébelleux

VI. Étude génétique :

L'étude génétique, reste toujours la méthode diagnostique de référence de la DNAI [25]. La neurodégénérescence associée au PLA2G6 (PLAN) est un groupe complexe de maladies neurodégénératives qui résultent de mutations dans un gène connu sous le nom de PLA2G6. Selon l'âge d'apparition et les caractéristiques cliniques, PLAN peut être classé principalement en quatre sous-types : la dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI), la dystrophie neuroaxonale atypique (ANAD), la dystonie-parkinsonisme (DP) adulte et le parkinsonisme autosomique récessif d'apparition précoce (AREP) (Tableau 4).

PLA2G6 est localisé le chromosome 22q13.11 et comporte 17 exons. La protéine, codée par PLA2G6 est connue sous le nom de iPLA2-VI, une phospholipase indépendante du calcium, qui joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie des membranes cellulaires par le remodelage phospholipidique, la régulation de l'apoptose et la catalyse de l'hydrolyse des glycérolophospholipides [25]. À l'heure actuelle, la pathogénèse de la mutation PLA2G6 dans les maladies neurodégénératives demeure incertaine. Des mutations différentes et même des mutations au même endroit peuvent causer des disparités phénotypiques. Dans le même ordre d'idées, diverses mutations d'un seul gène PLA2G6 peuvent déterminer le phénotype principalement par des effets distincts sur la fonction protéique, provoquant soit différents degrés d'altération d'une seule fonction, soit en affectant différentes fonctions d'une même protéine [26].

Kinghorn et al ont indiqué que la perte de l'activité normale du gène PLA2G6 entraîne une peroxydation lipidique, un dysfonctionnement mitochondrial et des anomalies subséquentes de la membrane mitochondriale [27]. Sumi-Akamaru et al ont identifié un nouveau mécanisme pathologique par lequel les axones dégénèrent en raison d'un entretien défectueux et de la rupture des membranes

intermitochondriales et présynaptiques, ce qui peut entraîner une dystrophie axonale [28]. Zhao et al ont indiqué que l'absence de PLA2G6 provoque une neuroinflammation et une perte des cellules de Purkinje, ce qui mène finalement à une atrophie cérébelleuse [29].

A la lumière des recherches actuelles, nous pouvons désormais explorer le lien entre les phénotypes et les génotypes pour PLAN. Par ailleurs, les individus porteurs de la mutation PLA2G6 peuvent également avoir différents phénotypes cliniques en fonction de caractéristiques génotypiques spécifiques. Les sites de mutation précédemment signalés de PLA2G6 sont énumérés sur la figure 10 (1, 2, 6–8, 13, 15–18, 22, 23, 30, 34, 38, 41–43, 45, 47, 51–69). Il a été signalé que le facteur principal qui influe sur les relations entre les mutations et les phénotypes cliniques peut être l'activité enzymatique résultant des mutations multiples [26]. Les variants de PLA2G6 sont généralement identifiés chez les patients à l'aide de tests monogéniques, un panel ou le séquençage de l'exon entier. Les variants sont classés selon les lignes directrices de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).

Dans l'étude de Fadie D, 16 variants pathogènes individuels uniques de PLA2G6 ont été trouvés. Parmi eux, 8 sont de nouveaux variants qui n'ont pas été trouvés dans la base de données sur les mutations génétiques humaines (DMHG).

Les nouveaux variants de PLA2G6 comprennent 7 dans l'état hétérozygote composé de: suppression de l'exon 2, c.319dupC (p.L107PfsX10) , c.1539del (p.Trp514fs) dans P6, suppression de l'exon 6 dans P9, c.1046A > C(p.H349P) dans P10, et c.2078 T > C (p.Leu693Pro); c.(46 + 1₋1)₋(209 + 1₋210-1) à la P12.

Un nouveau variant homozygote a également été signalée chez le 8^{ème} patient (NM_003560.2 : c.1997C > T (p.Thr666Ile)).

Dans la même étude, il a été signalé une absence de différences observées entre les populations saoudiennes, américaines et européennes et n'émettons aucun changement de sévérité basé sur les origines ethniques. La corrélation la plus forte avec la gravité de la maladie était la présence d'un variant tronqué [12]. Dans la série de Carrilho à propos de 10 cas, une mutation homozygote (2370T4G, Y790X) non-sens a été identifiée chez 3 patients. Une mutation hétérozygote (2370T4G, Y790X 1442T4A, L481Q) a été identifiée chez un seul patient. Une mutation hémizygote faux-sens (665C4T, T222I) a été retrouvée chez un patient. L'étude n'a pas été réalisée chez le reste des patients [4]. Dans la série de Bernardi à propos de 8 cas, un variant hétérozygote indéterminé du gène PLA2G6 a été identifié chez un seul patient. Aucune mutation n'a été identifiée chez 4 patients. L'étude n'a pas été faite chez le reste des patients.

Dans notre série, vu la non disponibilité de l'étude génétique au Maroc, seulement 4 patients ont pu bénéficier de cette étude. Trois prélèvements ont été envoyés à des laboratoires étrangers (Espagne et Pays-Bas). Une quatrième étude génétique a été réalisée au CHU HASSAN II de Fès. Celle-ci étant devenue disponible depuis l'année 2021.

Concernant les résultats, 2 variants pathogènes du gène PLA2G6 ont été trouvés. Une mutation homozygote faux-sens : C1442T>A a été retrouvée chez 3 patients et une mutation homozygote de signification incertaine (VUS) C1556g>C a été retrouvée chez le patient 4.

Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques cliniques de la neurodégénérescence associée au PLA2G6

	DNAI	ANAD	DP	AREP
Age d'apparition Progression Motif consultation	6 mois Rapide Régression P-M	Petite enfance Plus lente Ataxie cérébelleuse	20 – 40 ans Lente Parkinsonisme	Après 40 ans Lente Parkinsonisme
Signes cliniques	-Tétraparésie -hypotonie axiale -nystagmus/strabisme -Ataxie cérébelleuse -Spasticité/Dystonie -Atrophie optique -Démence/Épilepsie	-Régression P-M -Ataxie cérébelleuse -ROT abolis -Nystagmus strabisme -Dystonie/Dysarthrie -Épilepsie	-Tremblements -Bradykinésie -Marche instable -Détérioration cognitive -Signes extra pyramidaux	-Bradykinésie -Rigidité -Tremblements
IRM	-Atrophie cérébelleuse -Hypersignal T2 au niveau du cortex cérébelleux	Atrophie cérébelleuse	-dépôts de fer -calcifications -atrophie cérébelleuse ou du corps calleux	-dépôts de fer -calcifications -atrophie cérébelleuse ou du corps calleux
EEG	Rythme rapide	Rythme anormal	Pas d'anomalies	Pas d'anomalies
Biopsie	-Gonflements neuroaxonaux et corps sphéroïdes, - corps de Lewy	-Perte de cellules de Purkinje dans le cervelet -Corps de Lewy	Pas d'anomalies	Pas d'anomalies
Durée de vie	courte	Plus longue	Plus longue	Plus longue
Traitement	symptomatique	Symptomatique	Agents dopaminergiques	Agents dopaminergiques

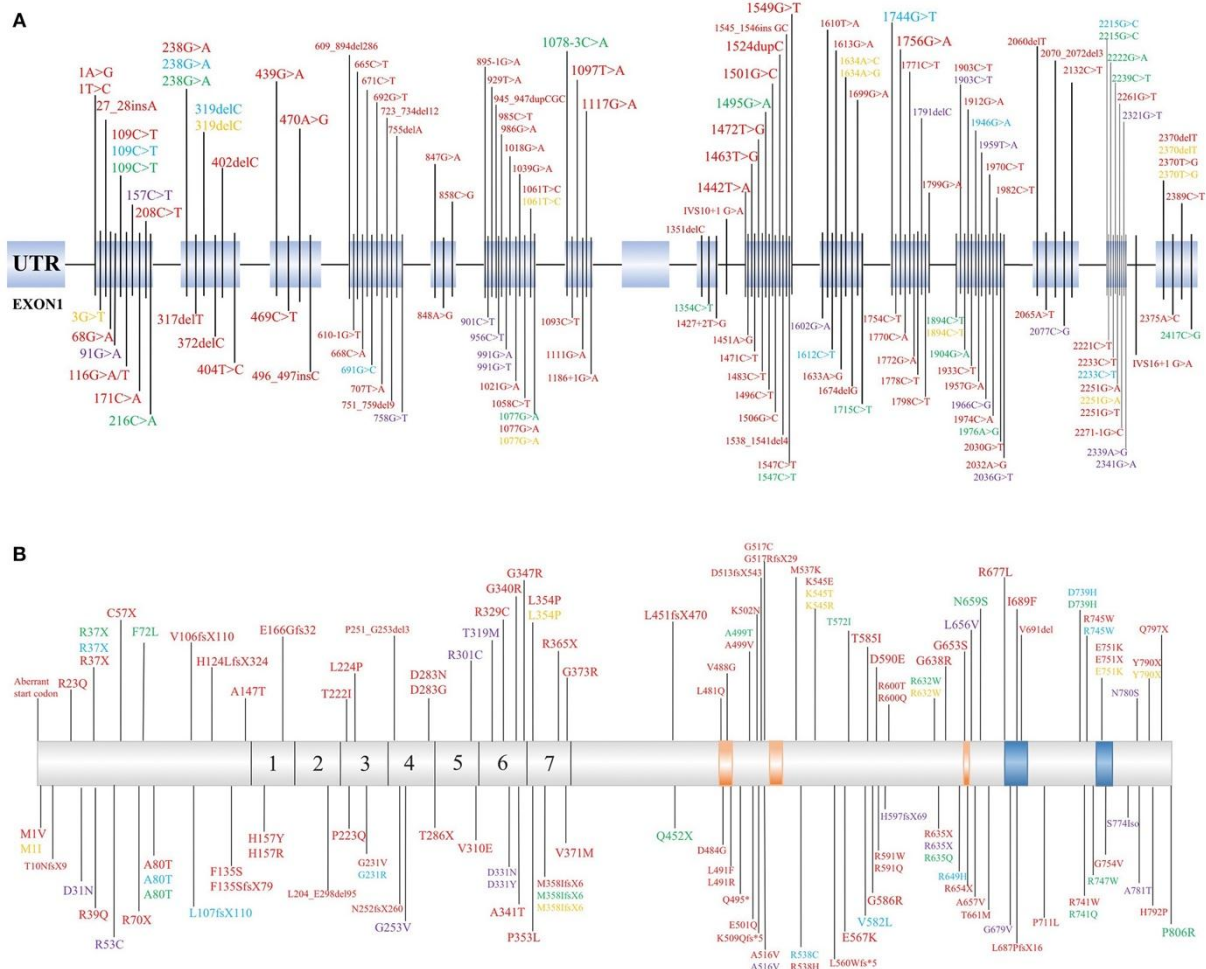


Figure 10 : Sites de mutation identifiés du gène PLA2G6.

A : Il y a 17 exons du gène PLA2G6, et des sites de mutation ont été distribués sur les exons.

B : Représentation schématique à l'échelle de la protéine iPLA2β pleine longueur avec les régions fonctionnelles et la position de la protéine variante. Les mutations qui causent la dystonie-parkinsonisme, précédemment identifiées par d'autres, sont montrées ci-dessus. 1-7 = région de répétition de l'ankyrine.

Rouge, DNAI; Bleu, ANAD; Vert, DP; Jaune, NBIA; Violet, syndrome parkinsonien.

VII. Autres anomalies biologiques :

Le dépistage sanguin peut également être un outil puissant, fournissant des indices sur le diagnostic potentiel de la DNAI. Il a été rapporté dans la littérature que l'élévation des taux d'ASAT et de LDH sont retrouvés chez les patients atteints de DNAI [30]. L'élévation de la LDH reflète probablement les dommages généralisés au niveau des tissus. Quant à l'élévation de l'ASAT, elle peut être liée au rôle de l'AST mitochondrial en tant que protéine de membrane plasmique impliquée dans l'absorption d'acides gras libres. À ce titre, il est possible que l'AST mitochondrial soit libéré de la membrane dans le cadre de dommages et de processus métaboliques perturbés [31].

Dans l'étude de FADIE, les résultats concordaient avec la littérature. Plus précisément, 91 % des patients testés dans cette étude présentaient des élévations ASAT. De même, la LDH était élevée chez 100 % des patients testés dans cette cohorte [12].

Dans notre étude, les taux d'ASAT et de LDH étaient normaux chez tous les patients.

VIII. Anomalies anatomopathologiques (Figures 11 et 12) :

La dystrophie neuroaxonale infantile (DNAI) est caractérisée sur le plan neuropathologique par la présence de corps sphéroïdes traduisant une dégénérescence axonale dans le système nerveux central et périphérique. Elle est réalisée le plus souvent à partir d'une biopsie cutanée.

La présence des corps sphéroïdes dans les axones est la constatation la plus typique, bien qu'elle ne soit pas spécifique à ce trouble, elle peut apparaître dans d'autres conditions. La confirmation diagnostique reposait jusqu'à présent sur l'aspect des axones à l'histologie. Par conséquent, la preuve de lésions pathologiques doit être combinée avec les résultats cliniques afin d'obtenir un diagnostic exact.

Avec la possibilité récente de tests génétiques moléculaires, nous proposons que la démonstration de sphéroïdes axonaux n'est nécessaire que pour le diagnostic définitif lorsque les tests génétiques sont négatifs ou pas facilement disponibles, ou dans les cas atypiques [32].

Dans une étude chinoise à propos de 10 cas atteints de DNAI, des corps sphéroïdes axonaux ont été découverts dans les échantillons de biopsie cutanée chez tous les patients [33]. Dans la série de Fadie D. (28 cas), une biopsie cutanée a été réalisée chez 4 patients. Elle a montré des gonflements axonaux chez 1 patient, des inclusions intra-axonales et une morphologie mitochondriale anormale chez le 2^{ème} patient, une accumulation de glycogène dans de multiples fibres chez le 3^{ème} patient et des changements neuropathiques chez le 4^{ème} patient [12]. Dans la série de carrilho (10 cas), tous les patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée [4]. Tous les cas présentaient des gonflements axonaux et des corps sphéroïdes caractéristiques de la maladie. Dans notre étude, la biopsie n'a été réalisée chez aucun des patients.



Figure 11 : Biopsie cutanée (coloration bleu toluidine): trois corps sphéroïdes (flèches), dont l'un non myélinisé (flèche mince).

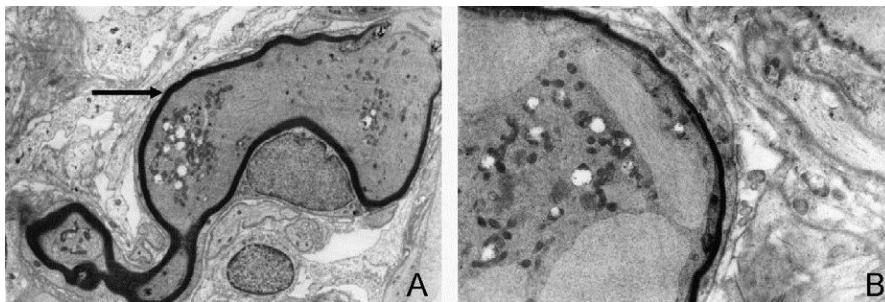


Figure 12 : Grossissement plus élevé de biopsie cutanée

A : (19 ×13 cm2) gonflement axonal péri-nodal « corps sphéroïde » dans une fibre myélinisée (flèche). Mitochondries anormales, corps denses et matériau granulaire amorphe remplissant l'axoplasme (ME, × 7000).

B : (19 ×13 cm2) Axone dystrophique rempli d'agrégats de glycogènes, de corps denses, de mitochondries et de neurofilaments (ME, ×13,250).

IX. Diagnostic anténatal :

La neurodégénérescence associée au PLA2G6 est héritée de manière autosomique récessive. Les maladies récessives ne surviennent que lorsque les deux parents sont porteurs de la même maladie et transmettent ensuite leurs gènes modifiés à leur enfant.

Si les mutations pathogènes ont été identifiées dans la famille, un diagnostic prénatal peut être établi pour les grossesses à risque accru [4]. Dans un test, l'ADN est extrait des cellules fœtales obtenues par amniocentèse, généralement à la 15^{ème} ou 18^{ème} semaine de gestation, et analysé. On peut aussi prélever des échantillons des villosités choriales, situées sur le bord du placenta, généralement à la 10^{ème} ou 12^{ème} semaine de gestation par :

- Diagnostic direct : séquençage direct des exons où sont localisées les mutations du cas index.
- Diagnostic indirect : étude de marqueurs microsatellites extragéniques flanquant le gène *pla2g6*.

Le dépistage des embryons, connu sous le nom de diagnostic génétique préimplantatoire, peut-être une option pour certaines familles dans lesquelles les mutations responsables de la maladie ont été identifiées.

X. Prise en charge thérapeutique :

Le traitement symptomatique est actuellement la seule façon de répondre à la DNAI, car il n'y a pas de traitement clinique disponible pour cette affection [3]. Par conséquent, plusieurs études sont en cours afin de développer une nouvelle thérapie efficace pour la DNAI.

1. Traitement symptomatique :

- **Physiothérapie** pour la gestion de l'instabilité posturale et des difficultés de la marche.
- **Traitement orthopédique** pour prévenir les contractures au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.
- **Psychothérapie** pour les personnes présentant des symptômes neuropsychiatriques à apparition tardive.
- **Ergothérapie** pour aider aux activités de la vie quotidienne.
- **Baclofène** oral ou intrathécal pour la dystonie associée à la DNAI.
- **Des suppléments de fibres** et/ou des émoullients fécaux sont utilisés pour traiter la constipation.
- **Le patch transdermique** de scopolamine peut aider les sécrétions buccales.
- **Le monitoring de la température** corporelle peut être nécessaire pour les personnes ayant une implication autonome progressive afin d'identifier les fluctuations dangereuses de la température corporelle centrale.
- **Modifications de l'alimentation** selon les besoins, des aliments plus ou moins une sonde d'alimentation pour prévenir la pneumonie par aspiration et obtenir une nutrition adéquate.
- **Antiépileptiques** en cas de crises épileptiques

2. Thérapie génique :

La plupart des thérapies qui existent pour les maladies rares comme la DNAI impliquant une enzyme défectueuse sont le remplacement d'enzyme, le remplacement de gène ou la correction de gène. Lorsqu'une carence enzymatique est causée par un défaut génétique récessif, on suppose que le remplacement ou la supplémentation enzymatique peut corriger le problème [34]. Cependant, des expériences visant à prouver que les thérapies fournissant le gène ou l'enzyme correct de la DNAI doivent encore être effectuées et testées.

- **Thérapie de remplacement enzymatique (ERT) (Figure 13) :**

Étant donné que le cerveau est l'organe primaire affecté par la DNAI, la thérapie enzymatique de remplacement nécessiterait très probablement la perfusion de l'enzyme dans le cerveau. En 2017, Biomarin a reçu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) pour la tripeptidyl peptidase 1 (cerliponase alfa), une enzyme lysosomale, comme traitement de la cause sous-jacente de la ceroïde lipofuscinose type 2 (U.S. Food Drug Administration, 2017). La tripeptidyle peptidase 1 (cerliponase alfa; 59 kDa) est la première ERT à être administrée directement dans le liquide céphalorachidien (LCR) du cerveau. D'autres médicaments ERT qui peuvent être administrés dans le LCR font l'objet d'essais cliniques [35]. L'efficacité de la tripeptidyle peptidase 1 (cerliponase alfa) sur la capacité de marche des patients atteints de la ceroïde lipofuscinose type 2 démontre que la thérapie enzymatique de remplacement pour les maladies qui affectent le cerveau est théoriquement possible. Le ciblage de l'enzyme de remplacement dans les mitochondries pour la DNAI sera plus difficile que le ciblage lysosomal qui avait déjà été réussi par ERT Intraveineuse depuis longtemps comme dans le cas de la maladie de Gaucher. Par conséquent, de nombreux problèmes biologiques propres à la DNAI doivent encore être résolus :

- Le traitement de la DNAI nécessite-t-il des mécanismes susceptibles de transporter le PLA2G6 dans la cellule ?
- Quel mécanisme peut être utilisé pour localiser éventuellement PLA2G6 aux mitochondries ?
- Est-ce que PLA2G6 devra également être localisé à l'axone et si oui, comment?
- Y a-t-il un besoin particulier de cibler le système nerveux périphérique?
- Un PLA2G6 partiel peut-il pallier à sa carence ou une protéine entière est-elle nécessaire
- Quel est le solvant approprié pour l'administration du produit génique PLA2G6 dans le LCR?
- Si l'enzyme PLA2G6 n'est pas pure à 100 %, quels sont ses contaminants et sont-ils anodins?
- Y aura-t-il des complications intravasculaires généralisées dues à la perfusion d'enzyme PLA2G6 dans le SNC?
- La dose de perfusion est-elle pertinente pour de telles complications
- Un autre problème est que le traitement enzymatique de remplacement nécessite le placement initial d'un cathéter intracérébroventriculaire et des perfusions fréquentes. Le placement du cathéter et les perfusions peuvent nécessiter une anesthésie en fonction de la coopération des patients.

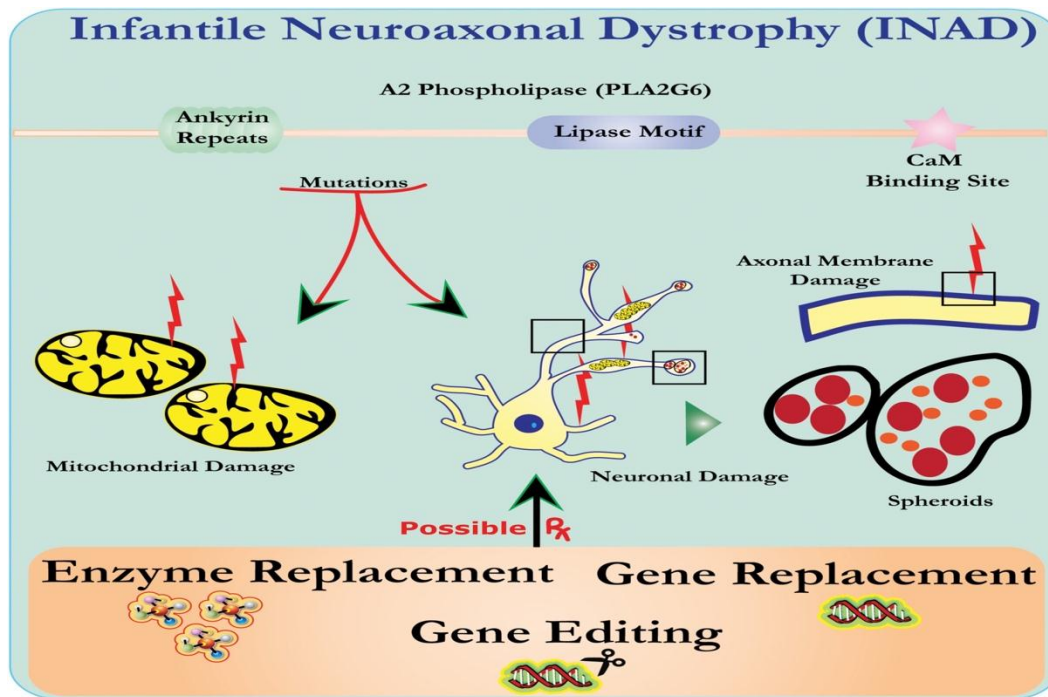


Figure 13 : Thérapie de remplacement enzymatique

Le remplacement enzymatique pour restaurer les fonctions, le remplacement des gènes ou l'édition pour corriger PLA2G6 défectueux sont des stratégies thérapeutiques proposées.

- **Thérapie génique/remplacement génique :**

Le manque de données précliniques de l'ERT dans la DNAI est dû à un manque de connaissances important dans le domaine. C'est pour cela qu'il est crucial d'observer d'autres modèles de troubles du SNC faisant l'objet de thérapie génique. Auparavant, une étude préclinique sur des souris portait sur la thérapie génique pour le trouble lysosomal de stockage des mucopolysaccharidoses de type IIIA (MPS-III A) en emballant la bonne version du gène de la sulfamidase dans un vecteur viral. L'étude préclinique de la MPS-III A a produit une protéine de sulfamidase chimérique qui contenait un domaine de liaison entre la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'apolipoprotéine B pour faciliter l'absorption par l'endothélium et aussi un peptide de signal de l'iduronate-2-sulfatase pour favoriser une exocytose efficace du côté abluminal de la BHE [36]. Une cargaison de vecteur viral codant pour une sulfamidase chimérique a ensuite été chargée sur un sérotype 2/8 de virus

adéno–associé (AAV) ciblant le foie [36]. Ainsi, le foie a servi d'usine interne qui a fourni un approvisionnement constant en sulfamidase chimérique, ce qui a entraîné une augmentation de 10 à 15 % de l'activité de la sulfamidase cérébrale, même 7 mois après la thérapie génique du foie. Ce qui a permis une amélioration quantifiable de la pathologie cérébrale et des résultats comportementaux dans le modèle souris de MPS–IIIA [36].

Si une étude semblable est menée pour la DNAI, elle répondrait à plusieurs questions critiques sur le remplacement des enzymes pour le traitement de la DNAI. Par ailleurs, l'administration intravasculaire ou intra–thécale de produits de thérapie génique à base d'virus adéno–associé 9 (AAV9) peut cibler directement le SNC [37].

Cependant, les multiples mutations que les patients atteints de DNAI ont sur leur gène PLAG26 fournissent des défis uniques à la thérapie génique. Bien que la taille du gène PLA2G6 ne devrait pas poser de problème pour son insertion dans un secteur. Bien que la taille du gène PLA2G6 ne devrait pas poser de problème pour son insertion dans un vecteur viral, les complications réglementaires résultant de la correction du gène PLA2G6 sont difficiles à prévoir. Les complications réglementaires deviennent incontrôlables, surtout si la thérapie génique ne peut pas être localisée correctement dans les tissus cibles. Le traitement enzymatique substitutif peut également poser problème si certains produits mutants se révèlent être dominants négatifs au PLAG26 de type sauvage. La plupart des défis des thérapies possibles pour la DNAI vient du fait qu'il s'agit d'une maladie très rare. Cependant le fait qu'elle ait une étiologie génétique connue offre des pistes de thérapies possibles. De plus, toute thérapie réussie contre la DNAI recevra le statut de médicament orphelin et toute la protection qu'elle reçoit du fait que la DNAI est une maladie rare. Ainsi, malgré tous les défis susmentionnés, le statut de médicament orphelin constitue une forte incitation pour les chercheurs sur les maladies rares et l'industrie de la biotechnologie, sans parler du fait que la cause génétique est déjà connue [38].

- **Modification des gènes/bases :**

En 2017, au moins 277 mutations du gène PLA2G6 humain ont été observées [17]. La proportion de mutations du PLA2G6 comprend des changements de trame, des indels, des mutations absurdes et des mutations dans les sites d'épissage [7]. Corriger ainsi le gène dans la population cellulaire cible ou corriger les bases d'ADN mutées est une avenue thérapeutique attrayante. Au fil des ans, plusieurs technologies ont été développées pour l'édition génétique et l'édition génomique basée sur la technique CRISPR/Cas9. Ces technologies utilisent une protéine de liaison de l'ADN qui peut également réaliser des coupures ciblées du double brin d'ADN pour faire de l'espace à une nouvelle séquence d'ADN ou la correction de la base d'ADN délétère [39]. La technologie CRISPR/Cas9 a déjà donné des résultats thérapeutiques étonnants dans plusieurs modèles de maladies précliniques (dystrophie musculaire de Duchêne, maladies métaboliques du foie, etc.) [40]. De plus, une compréhension croissante de la variation humaine pose de nouveaux défis à la thérapie génique et stimule l'innovation vers une véritable personnalisation de l'édition génique [40]. De nouvelles technologies comme le vSLENDR, un virus AAV et la technologie à médiation CRISPR/Cas9 pour remplacer les gènes défectueux dans les neurones et d'autres cellules du système nerveux repoussent les frontières des technologies d'édition génétique [42].

Des médecins du monde entier étudient des traitements et des remèdes possibles pour la DNAI. Parmi lesquels :

– **Le Dr Paul Kotzbauer de l'Université de Washington à St.Louis, Mo**, effectue des recherches sur les « Approches thérapeutiques pour augmenter la production d'acyl coenzyme A. Son espoir est de développer une thérapie pour le NBIA causé par des mutations du PLA2G6.

Ce travail s'appuie sur des recherches antérieures menées dans le laboratoire de Kotzbauer. Les scientifiques émettent l'hypothèse que d'autres enzymes appelées synthétases acyl CoA pourraient compenser lorsque l'enzyme PLA2G6 est altérée par des mutations. Ils ont observé qu'une protéine qui stimule l'activité des acyl CoA synthétases a un effet bénéfique sur les souris présentant une mutation du PLA2G6. Le laboratoire teste plusieurs médicaments expérimentaux qui peuvent stimuler la production d'enzymes acyl CoA synthétases dans le cerveau. Comme plusieurs de ces médicaments se sont avérés augmenter la production d'acyl CoA dans d'autres tissus, il y a une chance raisonnable qu'ils aient un effet similaire sur les cellules du cerveau. Si le projet parvient à identifier un ou plusieurs médicaments utiles, M. Kotzbauer espère obtenir davantage de fonds pour tester si l'approche améliore les troubles neurologiques chez les souris présentant une mutation du gène PLA2G6 [43].

– **Une équipe du University College de Londres** étudie l'utilisation de la thérapie génique chez les souris atteintes de DNAI. Le Dr. Manju Kurian, le chercheur principal, étudie une approche de thérapie génique. L'équipe possède une expertise en thérapie génique et utilisera un « vecteur viral » comme système d'administration pour remplacer le gène défectueux par un gène fonctionnel.

Ces études ont démontré que la thérapie génique est une technologie qui peut avoir des avantages thérapeutiques importants en termes de durée de vie, de mouvement, de coordination et de qualité de vie globale. Les chercheurs espèrent que cette stratégie ouvrira la voie à de futurs essais cliniques chez les patients atteints de DNAI. En avril 2017, le Dr Kurian et son équipe ont annoncé qu'ils avaient réussi leur thérapie en laboratoire et qu'elles se dirigeaient vers la traduction humaine [44].

– **Au Baylor College of Medicine de Houston, Hugo Bellen, Ph.D.**, étudie comment les mutations de certains gènes provoquent la dégénérescence.

- Cette étude montre que la perte d'iPLA2-VIA, homologue du PLA2G6 chez la mouche, réduit la durée de vie, altère la transmission synaptique et provoque une neurodégénérescence. Les phospholipases hydrolysent généralement les phospholipides de glycérol. Contrairement à la perte d'iPLA2-VIA, elle n'affecte pas la composition phospholipide des tissus cérébraux mais provoque plutôt une élévation des céramides. Réduire les céramides avec des médicaments, y compris la myriocine ou la désipramine, soulage le stress lysosomal et supprime la neurodégénérescence.
- La FDA (Food and Drug Administration) a déjà approuvé l'essai de son équipe sur l'antidépresseur desipramine, qui pourrait avoir des avantages thérapeutiques importants chez les enfants atteints de DNAI [45].
- Le 26 février 2019, la Commission européenne a accordé la désignation orpheline (EU/3/19/2134) à un médicament connu sous le nom de **RT001** pour le traitement de la DNAI. Il s'agit d'un homologue deutéré de l'acide linoléique (DE-LA) qui rend les PUFA (polyunsaturated fatty acids) membranaires résistants à la LPO (Lipid peroxidation). Le médicament agit en bloquant la production des substances qui s'accumulent dans les terminaisons nerveuses des patients atteints de dystrophie neuroaxonale infantile. Par conséquent, la réduction de la LPO, après traitement avec RT001, permet la récupération du potentiel membranaire mitochondrial du gène PLA2G6. Un fort effet protecteur de l'acide linoléique deutéré (D2-LA) contre la LPO est observé lorsqu'un seuil de 20 % existe dans les bicouches lipidiques liposomales. Au moment de la soumission de la demande de désignation orpheline, des essais cliniques avec le médicament chez des patients atteints de dystrophie neuroaxonale infantile étaient en cours. RT001 a été utilisé chez 64 sujets dans des essais cliniques et a été bien toléré. En 2019, D. ADAMS et al ont décrit l'utilisation de RTOO1 chez 2 nourrissons atteints de DNAI âgés de 10 (sujet

1) et 34 mois (sujet 2). le RT001 oral a été administré par voie orale et a été bien toléré. D2-LA était présent dans le plasma des deux sujets dans le mois suivant l'initiation de RT001. Dans le mois suivant l'administration, les deux sujets atteints de DNAI n'ont démontré aucune perte supplémentaire d'étapes supplémentaires. Cet effet a été maintenu jusqu'à 34 mois après l'initiation de RT001 chez le sujet 2. Les parents et les soignants ont rapporté que le sujet 1 avait connu une stabilisation de son évolution clinique, mais qu'aucune étape du développement psychomoteur n'était revenue après cette amélioration précoce. Malgré certaines de ces observations encourageantes sur l'effet de RT001 dans la DNAI, il est trop tôt pour tirer des conclusions sans plus d'études pour évaluer l'efficacité de ce médicament. Des études parallèles de traitement ouvert et d'histoire naturelle prospective sont actuellement en cours et pourraient fournir des réponses plus définitives [46].

XI. Évolution et complications :

La DNAI est une maladie inexorablement progressive et le décès survient généralement entre l'âge de 5 et 10 ans, souvent par perte de la fonction bulbaire entraînant une pneumonie.

L'âge moyen de décès dans l'étude de Fadie et al était de 9,9 ans et les causes respiratoires étaient prédominantes, probablement secondaires à la dysfonction bulbaire [12]. Ce qui est de même pour l'étude de Carrilho, où l'âge moyen de décès est de 9,15 ans [4].

Dans notre série, 1 seul patient est vivant, 2 patients sont décédés et 4 patients sont perdus de vue.

CONCLUSION

A l'issu du présent travail, nous concluons que la DNAI est une pathologie génétique rare chez l'enfant. La majorité des cas développent la maladie au cours de la petite enfance. La consanguinité joue un rôle très important comme dans toutes les maladies à transmission autosomique récessive. Il est nécessaire que le diagnostic soit évoqué en cas de régression psychomotrice isolée ou associée à une atteinte ophtalmologique qui peut la précéder ou n'apparaître que secondairement.

L'étude génétique constitue la clé du diagnostic. Les études neurophysiologiques et l'IRM cérébrale, bien que non spécifiques, peuvent soutenir le diagnostic clinique et la décision de dépister les mutations du gène PLA2G6 pour confirmer ce diagnostic, en évitant des procédures plus invasives telle que la biopsie périphérique.

Un diagnostic préimplantatoire après étude moléculaire est l'une des alternatives non existantes au Maroc et qui représente une des procédures du conseil génétique évitant la naissance d'autres cas de DNAI dans la famille.

Il n'y a pas de remède pour la DNAI et aucun traitement ne peut arrêter la progression de la maladie. Le traitement est symptomatique. Il vise à la minimisation des symptômes et l'optimisation de la qualité de vie pour l'enfant et la famille.

Aucune thérapeutique n'existe pour lutter contre l'origine mère de la maladie, la thérapie génique en est une, mais elle fait toujours l'objet de plusieurs études.

RESUME

La dystrophie neuro-axonale infantile est une maladie neurodégénérative rare, héréditaire, qui débute avant la fin de la deuxième année de vie après un intervalle libre où le développement psychomoteur est normal. Elle se caractérise par une dégradation motrice et intellectuelle progressive qui conduit à un état grabataire et au décès avant la fin de la première décennie.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur tous les cas de DNAI suivis au sein de l'unité de neurologie du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 9 ans ; allant de Janvier 2013 à Janvier 2022. Notre objectif est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la DNAI à travers les patients de notre étude.

Nous avons colligé durant cette période 7 cas de DNAI âgés, au moment de l'apparition de la maladie, entre 10 et 18 mois avec une moyenne de 15 mois et un sexe ratio (H/F) de 1,33. Le facteur de risque incriminé est la consanguinité, retrouvée chez 6 cas. Les circonstances de découverte ont été une régression psychomotrice chez tous les cas et un retard de développement psychomoteur chez 5 cas. Sur le plan clinique tous les patients ont une régression psychomotrice avec une atteinte ophtalmologique, une hypotonie axiale et une dégradation du contact visuel comme principaux signes neurologiques.

Des rythmes rapides sur l'EEG ont été observés chez 5 patients. Une polyneuropathie axonale sensitive et/ou motrice a été retrouvée chez 4 patients. L'imagerie cérébrale a montré une atrophie cérébelleuse chez 6 patients. Des mutations homozygotes du gène PLA2G6 ont été identifiées chez les quatre patients étudiés. Deux variants pathogènes ont été trouvés. Une mutation faux-sens : C1442T>A et une mutation homozygote de signification incertaine (VUS) C1556g>C.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique. L'évolution a été marquée par une stabilité clinique chez 1 seul patient, 2 patients sont décédés et 4 patients sont perdus de vue.

A la lumière de ces résultats, la DNAI est une maladie rare et grave chez l'enfant avec un risque de complications généralement mortelles, mais elle reste une maladie évitable grâce au conseil génétique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Aicardi J, Castelein P. Infantile neuroaxonal dystrophy. *Brain* 1979;102(4):727-48
- [2]. Gregory A, Westaway S, Holm IE, Kotzbauer P, Hogarth P, Sonek S, et al. Neurodegeneration associated with genetic defects in phospholipase A2. *Neurology*. 2008;71(18):1402-1409
- [3]. Gregory A, Kurian MA, Maher ER, Hogarth P, Hayflick SJ. PLA2G6-associated neurodegeneration. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2017
- [4]. Carrilho I, Santos M, Guimarães A, Teixeira J, Chorão R, Martins M, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: what's most important for the diagnosis? *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(6):491-500
- [5]. Seitelberger F (1986). Neuroaxonal dystrophy: its relation to aging and neurological diseases. In: PJ Vinke
- [6]. Nardocci, N., & Zorzi, G. (2013). Axonal dystrophies. *Pediatric Neurology Part III*, 1919-1924. doi:10.1016/b978-0-444-59565-2.00062-9
- [7]. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38(7):752-4
- [8]. Susan J. Hayflick*, Manju A. Kurian , Hogarth P. ; Neurodegeneration with brain iron accumulation ; Handbook of Clinical Neurology ;2018 ; doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1
- [9]. Gregory A. ; Hayflick S. Infantile Neuro Axonal Dystrophy Orphanet encyclopedia [Internet].2010.Available from: https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10365
- [10]. Fusco Carlo, Daniele Frattini, Celeste Panteghini, Rosario Pascarella and Barbara Garavaglia *J Child Neurol* published online 27 May 2014DOI:10.1177/0883073814535493

- [11]. Matthew A Bower, Khalaf Bushaa, Melissa A Dempsey, Soma Das, Paul J Tuite; Novel Mutations in Siblings with Later-Onset PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN);2011; 10.1002/mds.23617
- [12]. Fadie D. Altuame et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2020 ; 10.1186/s13023-020-01355-2
- [13]. L.Martin ;L.Trelles ;J.-J. Martin Evolution clinique de la Dystrophie Neuro Axonale infantile ; Journal of the Neurological Sciences 1972 DOI:10.1016/0022-510X(72)90170-0
- [14]. Alessandro Iodice , Carlotta Spagnoli et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. The Japanese Society of Child Neurology. 2016 ; 10.1016/j.braindev.2016.08.012.
- [15]. Balsinde J, Balboa MA. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospho- lipase A2 in activated cells. Cell Signal 2005;17:1052-62. /
- [16]. Salih MA, Mundwiler E, Khan AO, Aldrees A, Elmalik SA, Hassan HH, et al. New findings in a global approach to dissect the whole phenotype of PLA2G6 gene mutations. PLoS ONE 2013;8:e76831
- [17]. Lek, M., Karczewski, K., Minikel, E., Samocha, K. E., Banks, E., Fennell, T., et al. (2016). Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536, 285-291. doi: 10.1038/nature19057
- [18]. MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Infantile neuroaxonal dystrophy [updated 2020 August 18]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/infantile-neuroaxonal-dystrophy>
- [19]. Harrison W, Goodman DJJp. Epidemiologic trends in neonatal intensive care, 2007-2012. JAMA Pediatr. 2015;169(9):855-62. , Al-Wassia H, Saber MJ Ao Sm. Admission of term infants to the neonatal intensive care unit in a Saudi tertiary teaching hospital: cumulative incidence and risk factors. Ann Saudi Med. 2017;37(6):420-24

- [20]. Daniele Frattini , Nardo Nardocci et al. Downbeat nystagmus as the presenting symptom of infantile neuroaxonal dystrophy: A case report.vThe Japanese Society of Child Neurology. 2014 ; DOI: 10.1016/j.braindev.2014.04.010
- [21]. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. J. Med Genet. 2009; 46 (2): 73–80
- [22]. Farina L, Nardocci N, Bruzzone MG, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy: neuroradiological studies in 11 patients. Neuroradiology. 1999; 42: 376–380
- [23]. Biancheri R, Rossi A, Alpigliani G, et al. Cerebellar atrophy without cerebellar cortex hyperintensity in infantile neuroaxonal dystrophy (INAD) due to PLA2G6 mutation. European Journal of Paediatric Neurology. 2007; 11: 175–177
- [24]. Sener NR. Diffusion weighted and conventional MR imaging findings of neuroaxonal dystrophy. Am J Neuro-radiol. 2004; 25: 1269–1273
- [25]. Ma Z and Turk J: The molecular biology of the group VIA Ca^{2+} -independent phospholipase A2. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 67: 1–33, 2001
- [26]. Engel LA, Jing Z, O'brien DE, Sun M and Kotzbauer PT: Catalytic function of PLA2G6 is impaired by mutations associated with infantile neuroaxonal dystrophy but not dystonia-parkinsonism. PLoS One 5: e12897, 2010
- [27]. Kinghorn KJ, Castillo-Quan JI, Bartolome F, Angelova PR, Li L, Pope S, Cocheme HM, Khan S, Asghari S, Bhatia KP, *et al*: Loss of PLA2G6 leads to elevated mitochondrial lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction. Brain 138: 1801–1816, 2015
- [28]. Sumi-Akamaru H, Beck G, Kato S and Mochizuki H: Neuroaxonal dystrophy in PLA2G6 knockout mice. Neuropathology 35: 289–302, 2015
- [29]. Zhao Z, Wang J, Zhao C, Bi W, Yue Z and Ma ZA: Genetic ablation of PLA2G6 in mice leads to cerebellar atrophy characterized by purkinje cell loss and glial cell activation. PLoS One 6: e26991, 2011

- [30]. Kraoua I, Romani M, Tonduti D, BenRhouma H, Zorzi G, Zibordi F, et al. Elevated aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels are a constant finding in PLA2G6-associated neurodegeneration. *Eur J Neurol*. 2016;23(4):e24
- [31]. Bradbury MW, Stump D, Guarnieri F, Berk PD, Jomb. Molecular modeling and functional confirmation of a predicted fatty acid binding site of mitochondrial aspartate aminotransferase. *J Mol Biol*. 2011;412(3):412–22
- [32]. Goebel HH, Lehmann J. (1993) An ultrastructural study of the retina in human late infantile neuroaxonal dystrophy. *Retina* 13: 50–5
- [33]. Wu Y, Jiang Y, Gao Z, Wang J, Yuan Y, Xiong H, et al. Clinical study and PLA2G6 mutation screening analysis in Chinese patients with infantile neuroaxonal dystrophy. *Eur J Neurol*. (2009) 16:240–5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02397.x
- [34]. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Burté F, La Morgia C, Barboni P, Carelli V. A neurodegenerative perspective on mitochondrial optic neuropathies. *Acta Neuropathol*. 2016 Dec;132(6):789–806. doi: 10.1007
- [35]. Macauley SL, Sands MS. Promising CNS-directed enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Exp Neurol*. 2009 Jul;218(1):5–8. doi: 10.1016
- [36]. Sorrentino, N. C., D'Orsi, L., Sambri, I., Nusco, E., Monaco, C., Spanpanato, C., et al. (2013). A highly secreted sulphamidase engineered to cross the blood-brain barrier corrects brain lesions of mice with mucopolysaccharidoses type IIIA. *EMBO Mol. Med*. 5, 675–690. doi: 10.1002/emmm.201202083
- [37]. Bey K, Ciron C, Dubreil L, Deniaud J, Ledevin M, Cristini J, Blouin V, Aubourg P, Colle MA. Efficient CNS targeting in adult mice by intrathecal infusion of single-stranded AAV9-GFP for gene therapy of neurological disorders. *Gene Ther*. 2017 May;24(5):325–332. doi: 10.1038
- [38]. Patricia L. Babin¹, Sudheendra N. R. Rao et al. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Diagnosis and possible treatments. Hypothesis and Theory article. 2010; DOI: 10.3389/fgene.2018.00597

- [39]. LaFontaine, J. S., Fathe, K., and Smyth, H. D. (2015). Delivery and therapeutic applications of gene editing technologies ZFNs, TALENs, and CRISPR/Cas9. *Int. J. Pharm.* 494, 180–194. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.08.029
- [40]. Dai, W.-J., Zhu, L.-Y., Yan, Z.-Y., Xu, Y., Wang, Q.-L., Lu, X.-J., et al. (2016). CRISPR–Cas9 for in vivo gene therapy: promise and hurdles. *Mol. Ther. Nucleic Acids* 5:e349. doi: 10.1038/mtna.2016.58
- [41]. Lessard, S., Francioli, L., Alfoldi, J., Tardif, J. C., Ellinor, P. T., MacArthur, D. G., et al. (2017). Human genetic variation alters CRISPR–Cas9 on- and off-targeting specificity at therapeutically implicated loci. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 14, E11257–E11266. doi: 10.1073/pnas.1714640114
- [42]. Nishiyama, J., Mikuni, T., and Yasuda, R. (2017). Virus-mediated genome editing via homology-directed repair in mitotic and postmitotic cells in mammalian brain. *Neuron* 96, 755.e5–768.e5. doi: 10.1016/j.neuron.2017.10.004
- [43]. Yamasaki TR, Holmes BB, Furman JL, Dhavale DD, Su BW, Song ES, Cairns NJ, Kotzbauer PT, Diamond MJ. *J Biol Chem.* 2019 Jan 18;294(3):1045–1058. doi: 10.1074/jbc.RA118.004471
- [44]. Kurian MA, Meyer E, Hayflick SJ. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:257–79. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-025011
- [45]. Lin G., Lee P.-T., Chen K., Mao D., Tan K. L., Zuo Z., Bellen H. J. (2018). *Phospholipase PLA2G6, a Parkinsonism-Associated Gene, Affects Vps26 and Vps35, Retromer Function, and Ceramide Levels, Similar to α -Synuclein Gain.* *Cell Metabolism*. doi:10.1016/j.cmet.2018.05.019
- [46]. Firsov AM, Fomich MA, Bekish AV, et al. Effet protecteur de seuil des acides gras polyinsaturés deutérés sur la peroxydation des bicouches lipidiques. *FEB J.* 2019 juin ;286(11):2099–2117