

Neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer

Neurodegenerations with brain iron accumulation

A. Poujois*

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer (*neurodegenerations with brain iron accumulation*, NBIA) constituent un groupe très hétérogène de maladies génétiques monogéniques rares, à tropisme neurologique, liées à des anomalies de l'homéostasie intracérébrale du fer. Une des classifications actuelles, fondée sur la physiopathologie, distingue les NBIA primaires et les NBIA secondaires. Les NBIA primaires, qui se révèlent essentiellement à l'âge adulte, sont liées à une anomalie génétique touchant une protéine directement impliquée dans l'homéostasie du fer. Les NBIA secondaires débutent habituellement dans l'enfance et sont liées à des anomalies d'autres voies métaboliques qui entraînent indirectement une accumulation secondaire de fer [1-3].

Caractéristiques communes des NBIA

La prévalence des NBIA est de l'ordre de 1 à 3 par million. Elles se caractérisent par un début lentement progressif ou évoluant par à-coups et par une présentation radioclinique commune retrouvée de façon variable. Le syndrome clinique associe, à des degrés divers, des mouvements anormaux (dystonie, syndrome parkinsonien, chorée), un syndrome pyramidal et une détérioration cognitivopsychiatrique. L'IRM cérébrale montre des hyposignaux des ganglions de la base en T2 et T2*, reflets de l'accumulation régionale anormale de fer. Le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire des différents gènes responsables, mais, dans 20 % des cas, l'anomalie génétique responsable du syndrome NBIA reste indéterminée. Les différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent méconnus dans la majorité des NBIA [4-6]. Le [tableau, p. 95](#) détaille les caractéristiques clinico-radiologiques des différentes NBIA.

NBIA primaires

Neuroferritinopathie

La neuroferritinopathie est liée à des mutations du gène FTL (*ferritin light polypeptide*), qui code pour la chaîne légère de la ferritine. Ces mutations sont à l'origine d'une accumulation de fer ferreux non lié, toxique, et de la formation d'agrégats de ferritine non fonctionnelle. La maladie apparaît vers l'âge de 40 ans (extrêmes : 13-63), révélée par une chorée, une dystonie, un syndrome parkinsonien et des dyskinésies oromandibulaires caractéristiques de la maladie. Suivent des atteintes cognitives et psychiatriques, une dysphagie et une dysarthrie. La généralisation des symptômes est lente, et s'étend sur 10 ans au minimum. La ferritinémie et le fer ferrique sont bas. La surcharge en fer n'apparaissant que tardivement, elle peut être absente initialement alors que les patients sont déjà symptomatiques. Les classiques hyposignaux initiaux des ganglions de la base évoluent ensuite vers des cavités kystiques. Les chélateurs du fer ont été tentés chez quelques patients, mais ils apparaissent peu efficaces à court terme. Il n'existe pas d'étude sur le long terme. Le traitement symptomatique, notamment celui des dystonies (toxine botulique), est habituellement efficace [7, 8].

Acéruplasminémie

L'acéruplasminémie a été initialement décrite au Japon, où sa prévalence est de 1 cas pour 2 millions d'habitants et, actuellement, seule une centaine de cas ont été observés. Les mutations du gène CP (céruloplasmine) entraînent une atteinte directe de l'activité ferroxidasique avec une surcharge secondaire diffuse dans le cerveau, mais aussi dans le foie, le pancréas, le cœur et la rétine. La forme homo-

* Service de neurologie et centre de référence de la maladie de Wilson et autres maladies rares liées au cuivre, hôpital Fondation-Adolphe-de-Rothschild, Paris.

Résumé

Mots-clés

Fer
PKAN
PLAN
Acéruoplasminémie
Neuroferritinopathie

Les NBIA sont un groupe hétérogène de maladies génétiques rares dont le diagnostic est évoqué devant la présence à l'IRM cérébrale d'une surcharge en fer intracérébrale prédominant dans les noyaux gris centraux et le cervelet. Ces dépôts de fer intracérébraux apparaissent sous la forme d'hyposignaux marqués en T2*, SWI, T2 et FLAIR, et d'hyposignaux moins intenses en T1. Les NBIA associent, à des degrés variables, des mouvements anormaux choréodystoniques, un syndrome parkinsonien, une atteinte pyramidale, des troubles comportementaux et une détérioration cognitive. La majorité des gènes mis en cause dans les NBIA ont été identifiés. Les NBIA associées à la pantothénate kinase (PKAN), à la phospholipase A2 (PLAN), aux protéines de la membrane mitochondriale (MPAN) et aux protéines de l'hélice β (BPAN) regroupent 85 % de l'ensemble des NBIA. L'acéruoplasminémie et la neuroferritinopathie, des NBIA primaires qui débutent à l'âge adulte, sont exceptionnelles. Le traitement des NBIA reste symptomatique, les chélateurs du fer n'ayant pas montré une efficacité clinique majeure à ce jour.

Summary

NBIA (syndromes with neurodegeneration with brain iron accumulation) are a group of rare and heterogeneous neurodegenerative disorders characterized by abnormalities in brain iron metabolism with excess iron accumulation in the globus pallidus and to a lesser degree in the substantia nigra. These intracerebral iron deposits appear in brain MRI as marked hyposignals in T2*, SWI, T2 and FLAIR, and less intense hyposignals in T1. NBIA is marked by progressive choreodystonic movements or parkinsonism and a variable degree of pyramidal, cerebellar, peripheral nerve, autonomic, cognitive and psychiatric involvement, and visual dysfunction. The majority of genes underlying NBIA have been identified. The most common cause of NBIA is PKAN due to mutations in the PANK2 gene. Aceruloplasminemia and neuroferritinopathy, primary NBIA that begin in adulthood, are exceptional. Treatment for NBIA disorders remains symptomatic. So far, iron chelators have not shown major clinical efficacy.

Keywords

Iron
PKAN
PLAN
Aceruloplasminemia
Neuroferritinopathy

zygote classique s'installe vers l'âge de 40-50 ans, avec une anémie microcytaire et un diabète non insulino-dépendant. Suivent une rétinite pigmentaire et l'apparition progressive de troubles neurologiques: dystonies ou syndrome parkinsonien avec une atteinte orofaciale évocatrice, des mouvements anormaux, une atteinte cérébelleuse, des troubles du comportement ou des manifestations psychiatriques et des troubles cognitifs. Le bilan biologique retrouve une céruoplasminémie et une activité ferroxydasique effondrées, une cuprémie et une sidérémie basses, une hyperferritinémie et une cuprurie normale. L'imagerie révèle une massive surcharge en fer cérébrale (ganglions de la base, cervelet) et viscérale (foie, pancréas, cœur, etc.) [8, 9]. Le traitement repose sur la déféripone, un chélateur du fer qui passe la barrière hématoencéphalique, mais son efficacité reste discutée tant sur le plan neurologique qu'hématologique. D'autres approches thérapeutiques sont explorées, telles que l'utilisation de sel de zinc, de vitamine E pour diminuer le stress oxydatif ou l'administration parentérale de céruoplasmine par l'intermédiaire de plasma frais congelé [10].

NBIA secondaires

Les NBIA secondaires débutent dans l'enfance avec un tableau commun caractérisé par un retard du développement, une paraparésie spastique et des mouvements anormaux. Les anomalies du fer au niveau du cerveau sont au second plan, peu marquées, sous la forme d'hyposignaux T2* dans le globus pallidum (GP) interne et/ou dans la substance noire, et peuvent s'associer à d'autres lésions (démyélinisation, atrophie, etc.) [1, 8].

NBIA et anomalie de la biosynthèse de la coenzyme A

◆ PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration)

La mutation de la pantothénate kinase PANK2 est à l'origine du phénotype de PKAN. PANK2 – qui est essentiellement exprimée dans le cerveau et, en particulier, dans le GP – intervient dans la voie de

la synthèse de la coenzyme A à partir de la vitamine B5 (ou pantoténate), jouant un rôle clé dans le métabolisme énergétique. La mutation de PANK2 est donc associée à un déficit en pantothénate kinase [7]. Le PKAN est la plus fréquente des NBIA, avec une incidence de 1 à 3 par million.

On distingue 2 formes cliniques en fonction de l'âge de début. La première correspond à la forme classique, qui débute dans 90 % des cas avant 6 ans, par des troubles de la marche, une atteinte pyramidale et extrapyramidale, une dystonie oromandibulaire, suivis d'une ataxie et de troubles psychiatriques. Le développement d'une rétinite pigmentaire ou bien d'anomalies de l'électrorétinogramme, est caractéristique. L'évolution est rapidement défavorable, avec une perte de la marche, des accès de dégradations sous la forme d'orages dystoniques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La survie à l'âge adulte est rare.

La deuxième forme de PKAN correspond à la forme de révélation tardive autour de 20 à 30 ans. Elle est moins sévère que la précédente, d'évolution plus lente et avec des présentations variables (tremblement dystonique, dystonie focale, tics). Des troubles cognitifs ou psychiatriques, sous la forme de troubles obsessionnels compulsifs ou dépressifs, peuvent être au premier plan. Les lactates sont élevés et les triglycérides bas. L'IRM montre une image en "œil de tigre" bilatérale typique au niveau du GP non corrélée à la sévérité clinique. Son absence n'élimine pas formellement le diagnostic. L'hypersignal pallidal peut disparaître avec l'évolution [6, 8]. La prise en charge des patients atteints de PKAN est essentiellement symptomatique (toxine botulique, benzodiazépines, anticholinergiques, antispastiques voire stimulation cérébrale profonde des GP). La lévodopa est généralement inefficace. Les traitements par chélateurs du fer (déféripone) ont fait l'objet d'études randomisées internationales avec, à ce jour, peu d'effet clinique démontré [11-13].

◆ CoPAN (COASY protein-associated neurodegeneration)

La CoPAN est liée à la mutation du gène de la coenzyme A synthase. Cette maladie partage donc des similitudes physiopathologiques avec le PKAN. Elle débute dans l'enfance avec un phéno-



Tableau. Caractéristiques cliniques et radiologiques des différentes NBIA.

Maladie/gène (% des NBIA) Transmission	Âge de début	Particularités cliniques	IRM cérébrale Topographie des dépôts de fer	IRM cérébrale Autres anomalies
NBIA PRIMAIRES				
Acéruoplasminémie/CP (< 1 %) Autosomique récessif	40-50 ans	Diabète de type 2 Anémie microcytaire Rétinopathie Mouvements anormaux, dysarthrie, ataxie, déclin cognitif	Striatum, thalami, noyaux dentelés (et foie, pancréas, cœur, etc.)	Atrophie cérébelleuse ± hypersignaux de la substance blanche
Neuroferritinopathie/FTL (< 1 %) Autosomique dominant	40 ans	Mouvements anormaux orofaciaux, dysarthrie, dystonie, syndrome parkinsonien	Striatum, thalami, noyau rouge, cervelet, cortex moteur	Atrophie globale, cavitation des GP, putamens, noyaux caudés, substance noire
NBIA SECONDAIRES				
NBIA et anomalies de la biosynthèse de la coenzyme A				
PKAN/PANK2 (35 à 50 %) Autosomique récessif	< 6 ans	Dystonie, spasticité, déclin cognitif, rétinopathie pigmentaire	GP : aspect d' "œil de tigre" (hypersignal central avec halo périphérique en hyposignal)	-
	Adolescence, jeune adulte	Moins sévère que la forme infantile classique		
CoPAN/COASY (< 1 %) Autosomique récessif	5 ans	Dystonie oromandibulaire, dysarthrie, paraparésie spastique dystonique, TOC, neuropathie axonale	GP : aspect d' "œil de tigre"	Hypersignaux T2 putamens, noyaux caudés ± thalami Calcifications bilatérales des GP au scanner
NBIA et anomalies du métabolisme des lipides				
PLAN/PLA2G6 (20 %) Autosomique récessif	< 3 ans	INAD : syndrome cérébelleux, troubles de la marche, hypotonie Neuropathie axonale Atrophie optique plus ou moins sévère EEG anormal	< 50 % des cas : GP, substance noire, noyaux dentelés	Atrophie cérébelleuse majeure, atrophie du corps calleux ou du chiasma et/ou des voies optiques
	Enfance, adolescence	aNAD : moins sévère que la forme infantile classique Prédominance de l'atteinte du cervelet, du nerf périphérique et de l'atrophie optique		
	Adulte jeune < 40 ans	PARK14 : syndrome dystonie-parkinsonisme et troubles comportementaux et cognitifs		
MPAN/C19orf12 (6 à 10 %) Autosomique récessif	4-20 ans	Retard de développement, dystonie, syndrome parkinsonien, troubles psychiatriques, paraparésie spastique	GP et substance noire ± "œil de tigre"	Hypersignal au niveau de la lame médullaire interne entre GP interne et externe Atrophie corticale Présence de corps de Lewy et de tau phosphorylée dans le cortex, GP, striatum, substance noire et tronc cérébral
FAHN (SPG35)/FA2H (< 1 %) Autosomique récessif	Enfance, adolescence, jeune adulte	Ataxie majeure, dystonie, dysarthrie, quadriplégie spastique, hypotonie axiale, atrophie optique	GP et substance noire	Atrophie cérébelleuse, du corps calleux ou du chiasma optique Leucopathie plus marquée
NBIA et anomalies du lysosome/autophagosome				
BPAN/WDR45 (1-2 %) Dominant lié à l'X	Enfance	Évolution biphasique Retard de développement, dystonie, syndrome parkinsonien, déclin cognitif, épilepsie	Substance noire, pédoncules cérébraux ± GP	Hypersignal T1 substance noire Atrophie diffuse
Kufor Rakeb (PARK 9)/ATP13A2 (< 1 %) Autosomique récessif	Avant 20 ans	Paralysie de la verticalité du regard, syndrome parkinsonien précoce, atteinte pyramidale et cognitive	Striatum, substance noire : surcharge peu marquée	Atrophie globale Dénervation dopaminergique au DaTSCAN®
NBIA et autres mécanismes pathologiques inconnus				
Syndrome de Woodhouse- Sakati/DCAF17 (< 1 %) Autosomique récessif	Enfance, adolescence	Dystonie, troubles cognitifs, alopécie, diabète, hypogonadisme, troubles de la repolarisation cardiaque, hypoacousie	GP et substance noire (inconstant)	Hypersignaux T2 de la substance blanche périventriculaire et confluyente

GP : globus pallidum ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

▶▶▶ type très proche de celui du PKAN (troubles de la marche précoces, dystonie oromandibulaire avec dysarthrie, paraparésie spastique dystonique), mais sans rétinopathie et avec une neuropathie axonale. L'identification de cette mutation est l'une des plus récentes parmi toutes les NBIA, et très peu de cas ont été décrits [1].

NBIA et anomalies du métabolisme des lipides

◆ PLAN (PLA2G6-associated neurodegeneration)

La PLAN est liée à la mutation du gène PLA2G6, qui code pour une phospholipase intervenant dans le modelage des membranes phospholipidiques. Trois formes cliniques sont décrites. La forme classique, l'INAD (*infantile neuroaxonal dystrophy*), commence avant l'âge de 2 ans. Elle se caractérise par un retard de développement, une dystrophie neuroaxonale infantile avec hypotonie axiale, ataxie cérébelleuse et régression motrice, une atrophie optique et une neuropathie axonale. L'évolution est rapide, et le décès survient avant l'âge de 10 ans.

La deuxième forme, dénommée aNAD (*atypical infantile neuroatrophy dystrophy*), commence un peu plus tard dans l'enfance. Elle est d'évolution plus lente et partage certaines caractéristiques cliniques avec l'INAD, dont les atteintes cérébelleuse et périphérique et l'atrophie optique, qui sont au premier plan.

La troisième forme, la PARK14, touche l'adulte de moins de 40 ans et ressemble à une maladie de Parkinson avec une certaine dopasensibilité et des dyskinésies dans l'évolution, mais elle a pour particularité la présence précoce de troubles comportementaux et cognitifs. La surcharge en fer au niveau des GP et de la substance noire peut être minime; il y a cependant une atrophie cérébelleuse majeure. Les traitements restent symptomatiques. La lévodopa est parfois efficace, mais peut s'accompagner rapidement de fluctuations ou de dyskinésies.

◆ MPAN (mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration)

La MPAN est associée à des anomalies des protéines membranaires mitochondriales consécutives à la mutation du gène C19orf12. Elle commence entre 4 et 20 ans. Sa présentation clinique est assez proche de celle de la PLAN, à l'exception du syndrome cérébelleux, qui est inhabituel, et de l'atteinte du système nerveux périphérique, qui est essentiellement motrice. L'évolution est généralement plus lente que celle de la PLAN [8, 14].

◆ FAHN (FA2H fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration)

La FAHN est liée à la mutation du gène FA2H qui entraîne un défaut de synthèse de la myéline normale, ce qui explique que les premières descriptions retrouvaient des leucodystrophies avec des tableaux cliniques de paraparésie, connues sous

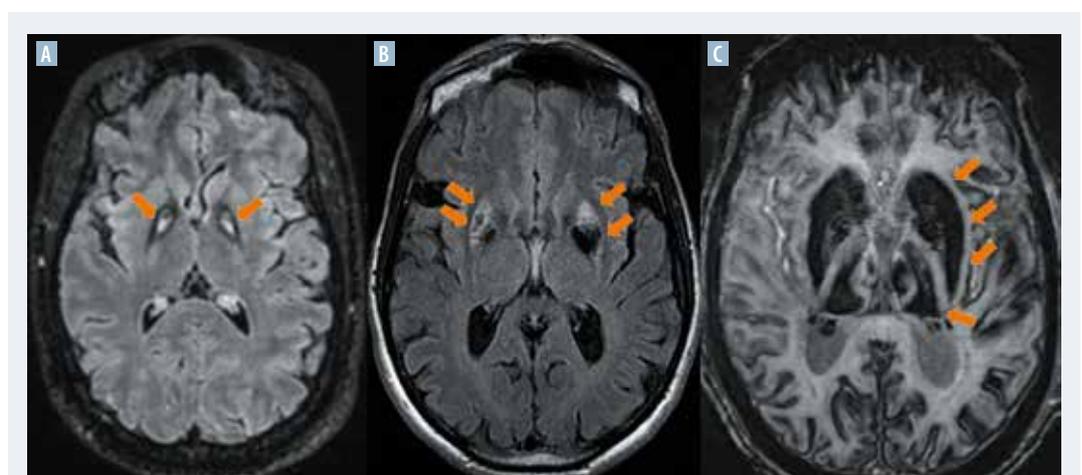


Figure. NBIA de révélation à l'âge adulte : exemples d'IRM cérébrales.

A. PKAN tardive : image en "œil de tigre", hypersignal bipallidal avec halo en hyposignal, séquence FLAIR.

B. Neuroferritinopathie : évolution kystique après 10 ans d'évolution, séquence FLAIR.

C. Acéruoplasminémie : surcharge massive des ganglions de la base, hyposignal des noyaux caudés, putamen, pallidum et thalami, séquence SWI.

l'acronyme SPG35. La FAHN est caractérisée par une atrophie optique, un syndrome cérébelleux, des troubles cognitifs et un déclin par à-coups [1, 8].

NBIA et anomalies du lysosome ou de l'autophagosome

◆ BPAN (beta-propeller protein-associated neurodegeneration)

La BPAN est consécutive à des mutations du gène WDR45. La maladie débute dans la petite enfance avec un retard psychomoteur, des crises d'épilepsie, dont la sévérité est variable, et des troubles du sommeil. L'évolution est biphasique, avec une relative stabilité à la fin de l'enfance, rendant certaines acquisitions psychomotrices possibles, et une aggravation chez l'adolescent avec l'apparition rapide d'un syndrome parkinsonien, d'une dystonie et d'une démence. La prise en charge est symptomatique [1, 8].

◆ Maladie de Kufor Rakeb (PARK9)

La maladie de Kufor Rakeb, ou PARK9, est liée à la mutation du gène ATP13A2, qui code pour une ATPase lysosomale. Elle débute chez l'adolescent ou l'adulte jeune, sous la forme d'un syndrome parkinsonien au premier plan associé à un syndrome pyramidal, avec une atteinte de la verticalité du regard très évocatrice du diagnostic. Le DaTSCAN® met en évidence une dénervation dopaminergique bilatérale. La prise en charge est symptomatique, comme pour les autres NBIA. La lévodopa est utile, mais des dyskinésies apparaissent précocement.

NBIA et autres anomalies métaboliques non connues

◆ Syndrome de Woodhouse-Sakati

Ce syndrome est lié à la mutation du gène DCAF17 (C2orf37), dont les fonctions ne sont pas connues. Il est caractérisé par des symptômes extrapyramidaux, une dystonie, une déficience cognitive, un hypogonadisme, une alopecie et un diabète [8, 15].

Conclusion

Les NBIA constituent un groupe hétérogène de maladies monogéniques rares à l'origine d'une surcharge en fer intracérébrale. Certaines présentations cliniques et/ou radiologiques peuvent orienter vers le diagnostic d'une NBIA particulière, mais aucun signe n'est spécifique. Le diagnostic repose sur l'étude par NGS (*Next-Generation Sequencing*) des panels de gènes impliqués dans les NBIA. De nouveaux gènes liés aux NBIA sont identifiés de plus en plus fréquemment en raison du séquençage de l'exome entier, ce qui facilite également la détection précoce des patients dont le phénotype est souvent non spécifique. Une consultation de conseil génétique est habituellement recommandée. Les chélateurs du fer sont d'un apport minime, et, finalement, la prise en charge reste à ce jour essentiellement symptomatique. Les alternatives thérapeutiques futures reposeront sur une approche déterminée par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. En particulier, des thérapies géniques ou de remplacement enzymatique pourraient permettre de moduler les voies métaboliques défectueuses. ■

A. Poujois déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22(2):272-84.
2. Schneider SA. Neurodegenerations with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22(Suppl1):S21-5.
3. Poujois A et al. Bioavailable trace metals in neurological diseases. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(10):46.
4. Arber CE et al. Review: insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016;42(3):220-41.
5. Fluchere F et al. Neurodégénérescence avec accumulation intracérébrale de fer. In: *Pathologies du mouvement*. Doin, 2020:187-97.
6. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015;8(1):1-13.
7. Kumar N et al. Neuroferritinopathy: pathophysiology, presentation, differential diagnoses and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2016;6:355.
8. Amaral LF et al. Neurodegeneration with brain iron accumulation: clinico-radiological approach to diagnosis. *J Neuroimaging* 2015;25(4):539-51.
9. Marchi G et al. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis. *Front Neurosci* 2019;13:325.
10. Piperno A, Alessio M. Aceruloplasminemia: waiting for an efficient therapy. *Front Neurosci* 2018;12:903.
11. Hogarth P et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN). *Mol Genet Metab* 2017;120(3):278-87.
12. Timmermann L et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010;133(3):701-12.
13. Klopstock T et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol* 2019;18(7):631-42.
14. Deuschländer A et al. Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;39:1-3.
15. Woodhouse NJ, Sakati NA. A syndrome of hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, deafness, and ECG abnormalities. *J Med Genet* 1983;20(3):216-9.