

Préambule: Le résumé suivant est rédigé à partir de notes prises au vol. Des erreurs ou fautes de frappe sont possibles. Les diapositives de l'orateur sont normalement disponibles sur le site Internet <http://dea.hug-ge.ch/enseignement/formcontinue.html> le nom d'utilisateur est "formationcontinue" et le mot de passe est "pediatrie", en minuscules et sans accents.

Présentation de cas en Pédiatrie à Genève le 9 septembre 2014

Cas de neurologie pédiatrique: Bad triplets ou l'effet boule de neige

Orateurs: Dr J Fluss et E. Ranza

Le but du colloque est de sensibiliser aux maladies neuro-dégénératives rares, d'orienter le diagnostic, de voir la relevance de l'anamnèse familiale.

Vignette 1: enfant de 11 ans, d'aspect frêle, scolarisé en milieu spécialisé, notion de maladie neurologique mal spécifiée chez la mère et la sœur du père. L'examen neurologique objective un enfant introverti, examen globalement dans la norme.

Un an plus tard, on observe une régression, une détérioration cognitive, un ralentissement moteur. L'examen clinique montre un ralentissement moteur et cognitif, des mouvements oculaires saccadés, une hypomimie, une rigidité avec signe de Froment positif, des ROT très vifs.

Vignette 2: fille de 16 ans, suivie par OMP, adressée pour réévaluation compte tenu d'une régression. Elle est l'aînée d'une fratrie de deux filles, la mère présente une rétinopathie et ataxie, la grand-mère également. Dès 10 ans, on note une baisse de l'acuité visuelle, vers 15 ans des troubles de l'équilibre puis cognitifs. L'examen montre une ataxie, un Romberg pathologique.

Comment aborder les maladies neuro-dégénératives?

Il faut essayer d'avoir des idées plus claires:

- Y a-t-il régression? atteinte motrice? atteinte cognitive?
- Quel est l'âge d'apparition?
- Quels sont les symptômes prédominant: cognitifs? moteurs?
- Envisager une IRM?
- Bien faire l'anamnèse familiale
-

Le mode d'apparition peut être continu (se marque de plus en plus au cours des années), ou fluctuant, ou (ce qui est le plus alarmant) après une progression, il y a stagnation puis régression.

Il peut y avoir des pseudos régression par exemple en cas d'obésité, de décalage cognitif, d'épilepsie, de traitement médicamenteux, de dépression, d'hydrocéphalie.

Le diagnostic est orienté aussi selon l'âge: chez les enfants et adolescents les maladies les plus fréquentes sont l'adréno-leucodystrophie, la maladie de Batten forme juvénile, le syndrome de Hunter, la maladie de Huntington, de Niemann-Pick, la pan-encéphalite sclérosante subaiguë.

Les signes cliniques peuvent être:

- Un changement ou déclin de développement
- Un coma intermittent (suggestif de maladie métabolique)
- Des événements stroke like (suggestif de maladie mitochondriale)
- Une ataxie
- Une épilepsie
- Des signes pyramidaux
- Des signes d'atteinte visuels
- Une ptose
- Des signes cutanés (par angio kératomes)

Les grands groupes de maladies sont:

- 1) Les leucodystrophies (avec atteinte de la substance blanche, signes pyramidaux)
- 2) Une poliodystrophie, avec atteinte de la substance grise (troubles cognitifs, épilepsie)
- 3) Les atteintes spino cérébelleuses

Dans les cas **1**, il y a des signes d'atteintes de la substance grise. Un diagnostic différentiel se pose avec maladie de Wilson, NBLA, gangliosidose, maladie de Huntington. L'analyse génétique a confirmé une maladie de Huntington

Dans le cas **2**, il y a des signes d'atteinte du cervelet et des cordons postérieurs. Un diagnostic différentiel existe avec ataxie télangiectasie, maladie de Friedrich, abetalipoprotéines. Dans ce cas, l'association de l'anamnèse familiale, ataxie, rétinopathie suggérerait une SCA7 liée à l'atteinte du gène ATXN.

D'un point de vue génétique, il s'agit de maladie à expansion de triplets. Outre le SCA7 (SpinoCerebelloAtrophy) et la maladie de Huntington, il y a aussi le X fragile, le FXTAS, la myotonie de Steinert, les autres SCA.

Il s'agit de:

- maladie héréditaire, parfois récessive, parfois dominante
- l'anomalie des nucléotides est variable (parfois GA, ou CTG ou CCTG, ...) en répétition
- la localisation est soit hors de la zone codante (Xfragile), soit dans les introns (Friedreich), soit dans les exons (SCA, Huntington), soit dans les régions non codantes
- cela aboutit à l'accumulation de protéines toxiques, ou de perte de fonction, ou à l'accumulation d'ARN toxique (Steinert)

Il existe un effet seuil: en dessous d'un certain nombre de répétitions, il n'y a pas de signe de maladie. Dans la maladie de Huntington, à partir de plus de 34 répétitions la maladie s'exprime.

Il existe une instabilité méiotique: au cours des générations, il y a de plus en plus de répétitions qui se rajoutent. Dans les spermatocytes, par exemple, le taux de répétition n'est pas identique, mais il y a plus de répétition que chez les parents. Cela explique que la maladie apparait de plus en plus à un jeune âge et qu'il y a une aggravation du phénotype. (Par exemple, cas de maladie de Steinert avec seulement cataracte chez la grand-mère, cataracte et hypotonie chez la mère).

Dans la maladie de Huntington, selon le nombre de répétitions, la maladie peut apparaître à un plus jeune âge, mais il y a beaucoup de variabilité inter individuelle. Dans cette maladie, il y a des troubles moteurs, des troubles du comportement (de type dépressif), des troubles cognitifs (perte de mémoire, difficulté de concentration). Chez l'enfant, il y a un tableau bradykinétique, des troubles du comportement et des apprentissages. Dans la forme juvénile, survenant avant 20 ans, il y a plus de 60 répétitions (5 à 10% des cas).

Dans le SCA il y a des aspects similaires, lié au nombre de répétition. Les signes sont ataxie, dysphagie, dysarthrie, dysmétrie, atteinte oculaire, et même défaillance cardiaque dans des cas extrêmes.

Le diagnostic est posé en génétique par RT-PCR, et n'est pas détectée sur les tests array ni par séquençage haut débit.

Il faut retenir:

- 1) qu'il s'agit de maladies avec une grande variabilité
- 2) que dû à l'instabilité méiotique, il y a aggravation au cours des générations du fait de phénomène d'anticipation; dans certains cas, la maladie de l'enfant a permis de poser le diagnostic chez l'adulte
- 3) des tests spécifiques sont nécessaires

Compte rendu du Dr V. Liberek

vliberek@bluewin.ch

Transmis par le laboratoire MGD

colloque@labomgd.ch