

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs)

Céroidé-lipofuscinoses neuronales

Novembre 2022

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques de la maladie	3
2. Diagnostic.....	3
3. Prise en charge et suivi	4
4. Rôle du médecin traitant.....	4
5. Informations utiles	4

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Caractéristiques de la maladie

Le terme « céroïde-lipofuscinose neuronale » (CLN) désigne un ensemble de maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation essentiellement neuronale de lipopigments autofluorescents (céroïde et lipofuscine), associée à une perte neuronale progressive. Il s'agit de maladies d'origine génétique qui ont principalement un mode de transmission récessif autosomique, à l'exception de la rare forme de l'adulte liée au gène *DNAJC5* qui est de transmission dominante autosomique.

Cliniquement, les CLN se caractérisent par des signes cliniques d'apparition et d'aggravation progressives :

- régression neurocognitive plus ou moins rapide et précoce
- apparition d'une cécité en lien avec une atteinte rétinienne et maculaire
- tableau d'épilepsie myoclonique progressive
- syndrome pyramidal
- ataxie cérébelleuse avec atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

L'évolution se fait vers le polyhandicap de manière plus ou moins rapide et le décès survient généralement dans l'enfance ou chez le jeune adulte.

Quatre principales formes ont été définies sur des critères cliniques, électrophysiologiques et neuropathologiques : la forme infantile précoce, la forme infantile tardive, la forme juvénile et la forme de l'adulte.

Avec les progrès de la biologie moléculaire, 13 gènes différents ont été décrits dans la survenue de CLN1 à 14. L'existence d'une variabilité phénotypique complexifie les corrélations génotype / phénotype.

La forme infantile tardive de la CLN de type 2 (CLN2), en lien avec une mutation du gène *TPP1*, est la forme la plus fréquente de CLN en France. Son histoire naturelle bien connue, est aujourd'hui modifiée par l'avènement d'un traitement enzymatique substitutif.

2. Diagnostic

Les examens complémentaires habituels peuvent fournir des éléments d'orientation non spécifiques, notamment la NFS (recherche de lymphocytes vacuolés sur le frottis sanguin), l'IRM cérébrale (atrophie cérébelleuse et cérébrale), l'électroencéphalogramme (photo-entraînement à la stimulation lumineuse intermittente lente dans la CLN2), l'examen ophtalmologique (avec notamment l'altération des potentiels évoqués visuels et de l'électrorétinogramme). Ces examens permettent d'écarter les diagnostics différentiels et de préciser le diagnostic.

Le diagnostic biologique repose dans un 1^{er} temps sur le dosage enzymatique de la palmitoyl protéine thioestérase 1 (PPT1) et/ou la tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1) en fonction de l'âge de début des signes (forme infantile ou infantile tardive). Dans un second temps, l'étude génétique par séquençage ciblé ou par séquençage haut débit d'un panel de gènes incluant les 13 gènes des CLN est la référence. L'étude anatomopathologique en microscopie électronique de biopsies cutanées pourra aider dans certains cas où le panel ne retrouve pas d'anomalie ou pour faciliter la validation de variants de signification indéterminée sur les gènes des CLN.

3. Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie et son évolution. La prise en charge doit être globale, incluant la prise en charge sociale. Elle repose sur les traitements symptomatiques, notamment des troubles moteurs et de leurs complications orthopédiques (kinésithérapie, décontractants musculaires, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages), des troubles psychiatriques, de l'épilepsie, ainsi que du retentissement nutritionnel, respiratoire et psycho-affectif du handicap.

Un traitement spécifique est disponible dans la céréïde-lipofuscinose de type 2 par mutation du gène *TPP1*. Il s'agit d'une enzymothérapie substitutive administrée tous les 15 jours par voie intra-cérébro-ventriculaire. Ce traitement ralentit l'évolution de la maladie et est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement. Son indication et sa mise en place doivent se faire en lien avec un centre de référence.

Le suivi des patients atteints de CLN doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre) d'un centre de référence ou de compétence. Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge du polyhandicap et de l'épilepsie.

Des essais cliniques peuvent être accessibles, en particulier lorsque la maladie est à un stade précoce et peu symptomatique.

Aussi, et de ce fait, il faut penser à dépister la fratrie, notamment lors d'un diagnostic de CLN2.

4. Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une régression psychomotrice ou l'apparition de troubles neurologiques (moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels) auprès d'un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.
- Adresser tout patient adolescent/adulte présentant un déclin cognitif associé ou pas à l'apparition d'une ataxie, d'un syndrome pyramidal, d'une épilepsie myoclonique ou encore d'une atteinte rétinienne à un neurologue, éventuellement après avoir fait réaliser des examens complémentaires, notamment une IRM cérébrale avec spectroscopie, un EEG et un examen ophtalmologique.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales et neurodégénératives, en lien avec le centre de référence ou de compétence expert pour cette maladie, une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.
- Poursuivre les soins courants et le suivi pédiatrique habituel : vaccins, surveillance dentaire,...

5. Informations utiles

- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : www.vml-asso.org
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site HAS : <https://www.has-sante.fr>