



**HAL**  
open science

# Maladies héréditaires du métabolisme à expression neuropsychiatrique chez l'adulte

Manon Lou Machelart

► **To cite this version:**

Manon Lou Machelart. Maladies héréditaires du métabolisme à expression neuropsychiatrique chez l'adulte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04093360

**HAL Id: dumas-04093360**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04093360>**

Submitted on 10 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse pour l'obtention du

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 24/04/2023 à Bordeaux par

**MACHELART Manon, Lou**

Née le 5 novembre 1994 à Bordeaux (33)

**Maladies héréditaires du métabolisme à expression  
neuropsychiatrique chez l'adulte**

Sous la direction de

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

**Jury**

Madame le Professeur Hélène VERDOUX	Président
Monsieur le Professeur Patrick MERCIE	Juge
Monsieur le Professeur Cédric GALERA	Juge
Madame le Docteur Marion LENOIR-ROY	Juge
Madame le Docteur Julie BERNARD	Juge
Monsieur le Professeur Olivier BONNOT	Rapporteur



# REMERCIEMENTS

## *Au Directeur de Thèse*

**Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Docteur en Neurosciences*

*Responsable du centre de référence régional des pathologies anxieuses et de la dépression (Centre expert Dépression résistante, Fondation FondaMental)*

*Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire,*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je tiens sincèrement à vous remercier de la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger ce travail de thèse. Je vous suis très reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté à ce sujet, et vous remercie pour votre disponibilité, votre rigueur et votre encadrement qui m'ont permis de réaliser ce travail sereinement. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

## *Au Rapporteur*

**Monsieur le Professeur Olivier BONNOT**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Chef du Service de Psychiatrie et Développement Enfants, Ados, Jeunes adultes*

*Coordinateur du Centre Ressource Autisme des Pays de la Loire*

*CHU de Nantes*

Vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. J'ai beaucoup de respect pour vos connaissances et votre expertise dans ce domaine particulier et passionnant, et vous adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance.

## ***A la Présidente du Jury***

**Madame le Professeur Hélène VERDOUX**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Bordeaux Population Health Research Center U1219, Université de Bordeaux*

*Pôle de Psychiatrie d'Urgence et des secteurs Médoc et Arcachon*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Je vous suis très reconnaissante de la grande richesse de vos enseignements, dont j'ai bénéficié lors des cours du DES de psychiatrie, mais aussi lors de mon stage au CMP. Ce stage était passionnant, autonomisant et sécurisant, et ce notamment grâce à votre disponibilité, votre rigueur, votre sens clinique, et la confiance que vous m'avez accordée. Je vous remercie très sincèrement pour tout cela : il s'agit de l'un des stages les plus formateurs de mon internat et j'ai eu beaucoup de chance de faire cette expérience auprès de vous. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

## ***Aux membres du Jury***

**Monsieur le Professeur Patrick MERCIÉ**

*Chef du Service de médecine interne et immunologie clinique*

*Centre de référence des maladies autoimmunes rares de l'Est et du Sud-Ouest*

*European Porphyria Expert Clinical Center (EPNET-PECC) for cutaneous and acute porphyria*

*Directeur de l'UMFCS – Université de Bordeaux*

*INSERM U1312- BRIC*

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Vos connaissances et votre expertise dans le domaine des maladies héréditaires du métabolisme y apporteront un éclairage certain. Je vous remercie de votre disponibilité et de m'avoir permis de suivre le cas de cette patiente, mais aussi de votre implication dans la facilitation du dialogue entre nos différentes spécialités, qui me touche particulièrement puisqu'il s'agit de concourir à l'amélioration des soins pour les patients. J'espère que d'autres occasions de travailler avec vous autour de ces pathologies se présenteront dans l'avenir.

**Monsieur le Professeur Cédric GALERA**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Unité universitaire d'hospitalisation pour enfants et adolescents (UUHEA)*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail de thèse. Je n'ai pas eu l'occasion de travailler à vos côtés, mais ai pu apprécier la qualité de vos enseignements lors des cours du DES de psychiatrie. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**Madame le Docteur Marion LENOIR-ROY**

*Psychiatre*

*Filières Jeunes Adultes – Clinique Béthanie*

Je suis très reconnaissante et touchée que tu aies accepté de juger mon travail de thèse. J'ai fait mes premiers pas d'interne en psychiatrie à tes côtés, et je te remercie pour ton soutien et ta bienveillance lors de ce semestre particulier mais extrêmement enrichissant. Ton approche des soins psychiatriques, ta rigueur et ta clarté d'esprit lorsqu'il s'agit d'établir des objectifs de prise en charge, et tes qualités humaines lors de tes entretiens avec les patients m'ont marquée, de même que tes conseils et tes enseignements au cours de ce stage. Ce premier semestre a nettement conforté mon choix de spécialité, et c'est en partie grâce à toi !

**Madame le Docteur Julie BERNARD**

*Psychiatre, Praticien Hospitalier Contractuel*

*Equipe Mobile de NeuroPsychiatrie*

*Pôle de Neurosciences cliniques (CHU de Bordeaux) et Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire*

*Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux*

Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. Au cours de mon internat j'ai pu participer à des séances de bibliographie du pôle PGU au cours desquels vous interveniez et partagiez vos connaissances auprès des internes, avec bienveillance. Je vous remercie beaucoup d'apporter votre regard sur ce travail de thèse. Veuillez croire en l'expression de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

## *A mes maîtres de stage et collègues*

A l'équipe de Régis, aux **Docteurs Marion LENOIR-ROY, Coline MARTHEY, Marine HOURDILLE et Kevin JEANNE**, pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en psychiatrie. Merci au **Docteur DELOGE** pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, pour votre humour, votre bienveillance et votre soutien lors de ce stage particulier.

A l'équipe des Chênes au CH de Pau, aux **Docteurs Michele LAFITTE et Philippe WEISS** pour vos enseignements et vos conseils, à l'équipe soignante pour votre motivation et votre soutien.

Au **Docteur Eléonore EMERIT** et à **Manon FERRIERE**, pour ce semestre passionnant en HAD. A l'incroyable trio d'infirmiers, **Aline, Rosa et Erik** : je garderai un superbe souvenir de ces mois passés avec vous ! A toute l'équipe du CMP d'Eysines, pour votre accueil et votre gentillesse, et pour le plaisir que c'était de venir travailler chaque jour avec vous.

A l'équipe de pédopsychiatrie de Libourne, aux **Docteurs Bérengère BERNARDAUD, Françoise HERNANDEZ, David BIOLSI et Michel DE DUCLA** : merci pour votre accueil chaleureux, pour la richesse de vos enseignements – formels et informels – et pour l'agréable souvenir de tous ces midis ensoleillés, à rire en discutant catastrophes. Au **Docteur François GOSSE**, merci de m'avoir permis d'assister à des consultations que je trouvais passionnantes, et d'avoir partagé avec nous vos connaissances. A l'équipe du COE et de l'HDJ de crise.

Au **Docteur DESAGE**, merci d'avoir partagé avec nous tes connaissances, tes imitations et ton humanité, qui est précieuse pour les patients et fédératrice pour les équipes. Aux **Docteurs Amélie JUTANT et Clément MASSE** pour votre bienveillance et vos qualités de cliniciens. A l'équipe solaire de Lescure 1, pour votre accueil et votre gentillesse !

A l'équipe du SECOP, médicale et soignante, dont je salue le travail. Au **Docteur Jonathan COULARIS** pour ton accueil, aux **Docteurs Séverine BEAUVAIS, Odile GARDERE, et Pierre COMBY** pour votre bienveillance, votre humour, votre compétence et votre disponibilité, au **Docteur Aurélie GAILLETON** pour ta bonne humeur déjà communicative, et au **Docteur Jean-Manuel BURTIN**. A **Nathalie**, pour la richesse de nos collaborations et discussions. A **Hermine**, coup de cœur humain et professionnel de ce semestre ! A tout le reste de l'équipe, pour votre accueil, votre professionnalisme et votre soutien.

*A ma famille,*

**A mes parents, Benjamin, Laura, et Viena et Louis,**

**A Eve, Irene, Léo, et Nico, Flavie,**

**A Mathilda, Léon, Paul et Noémie,**

**A mes grands-parents,**



*A mes proches,*

**A Gaspard,**

**A Coraline,**

**Pauline et Sarah,**

**Béa et sa famille,**

**Isabelle, Jean-Luc, Jade et Cannelle,**

**Gilles, à toi et à la mémoire d'Alain,**

**Christian, Elisabeth et leurs enfants,**

**Hervé, Vicky, Ilan et Raphaël**

*A mes amis,*

**A ceux du collège, du lycée,**

**A ceux qui m'accompagnent depuis mes études,**

**A ceux de la colo de Sarlat,**

**A Cédric,**

*A mes cointernes,*

**A la team de Pau,**

**A Morgane, Alexandre, Melissa,**

**Mathieu, Emile**

# Table des matières

<b>1. Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Méthodes.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Maladies héréditaires du métabolisme.....</b>	<b>17</b>
3.1. Maladie de Wilson.....	17
3.2. Porphyrie aiguë intermittente .....	21
3.3. Troubles du cycle de l'urée .....	26
3.4. Maladie de Niemann-Pick de type C .....	30
3.5. Gangliosidose à GM2 variant B .....	34
3.6. Homocystinurie .....	36
3.7. Leucodystrophie métachromatique .....	42
3.8. Adrénoleucodystrophie liée à l'X .....	44
3.9. Xanthomathose cérébrotendineuse.....	47
<b>4. Cas clinique .....</b>	<b>14</b>
4.1. Données cliniques initiales .....	50
4.2. Démarche diagnostique.....	52
4.3. Évolution clinique .....	53
4.4. Étude a posteriori de l'histoire globale de la maladie.....	55
4.5. Discussion du cas clinique.....	50
<b>5. Discussion générale.....</b>	<b>58</b>
<b>6. Bibliographie.....</b>	<b>65</b>
<b>7. Annexes .....</b>	<b>79</b>
Annexe 1 : Classification des MHM avec présentation psychiatrique.....	79
Annexe 2 : Traitements psychotropes non recommandés dans la PAI .....	80
Annexe 3 : NPC Suspicion Index .....	81
Annexe 4 : Mode de présentation, génétique et épidémiologie des MHM exposées .....	82
Annexe 5 : Symptômes psychiatriques observés dans les MHM .....	83
Annexe 6 : Signes cliniques, biologie, imagerie et traitement des MHM .....	84

## Liste des abréviations

AB	Acides biliaires
ACTH	Adrenocorticotrop hormone (hormone adrénocorticotrope)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGTLC	Acides gras à très longue chaîne
ALA	Acide delta-aminolévulinique
ALAS 1	Acide delta-aminolévulinique synthétase
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Adrénoleucodystrophie liée à l'X
ALDc	Adrénoleucodystrophie cérébrale
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMN	Adrénomyélongueuropathie
ARNis	Acide ribonucléique interférent synthétique
ARSA	Arylsulfatase A
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASL	Argininosuccinate lyase
ASS	Argininosuccinate synthétase
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVC	Accident vasculaire cérébral
CAA	Chromatographie des acides aminés
CBS	Cystathionine bêta-synthase
CIM	Classification Internationale des Maladies
CHCP	Centre Hospitalier Charles Perrens
CHU	Centre hospitalier universitaire
CPK	Créatine phosphokinase
CPS1	Carbamyl phosphate synthétase
CSAPA	Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
ECG	Électrocardiogramme
ECT	Électro-convulsivo-thérapie
EEG	Électro-encéphalogramme
EMG	Électromyogramme

ENMG	Électroneuromyogramme
5FU	5-fluorouracile
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
IMV	Intoxication médicamenteuse volontaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LDM	Leucodystrophie métachromatique
MHM	Maladie héréditaire du métabolisme
MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase
MW	Maladie de Wilson
NAGS	N-acétylglutamate synthase
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NPC	Maladie de Niemann-Pick de type C
OAC	Chromatographie des acides organiques
OTC	Ornithine carbamyl-transférase
PAI	Porphyrie aiguë intermittente
PAL	Phosphatases alcalines
PBG	Porphobilinogène
PBG-D	Porphobilinogène désaminase
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SECOP	Service d'évaluation de crise et d'orientation psychiatrique
SI	Scoring index
TCA	Trouble du comportement alimentaire
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TDM	Tomodensitométrie
THC	Tétrahydrocannabinol
TOC	Trouble obsessionnel compulsif
TOP	Trouble oppositionnel avec provocation
TSD	Tay-Sachs disease
UCD	Urea cycle disorder (trouble du cycle de l'urée)
XCT	Xanthomatose cérébrotendineuse

# 1. Introduction

De nombreux tableaux psychiatriques peuvent être causés par une affection organique. Ils sont alors catégorisés dans le DSM-5 comme des troubles mentaux « dus à une affection médicale » (1), et dans la CIM-11 comme des « Syndromes mentaux ou comportementaux secondaires associés à des troubles ou à des maladies classés ailleurs (6E60) ». Parmi ces pathologies, les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) représentent une cause certes rare de manifestations psychiatriques, mais non négligeable au regard du caractère parfois bruyant des symptômes générés, de l'existence d'un traitement pour certaines, de leurs éventuelles conséquences fonctionnelles, et de la possibilité d'une expression tardive conduisant à un diagnostic à l'âge adulte (2–4).

La notion de MHM a été introduite au début du XXe siècle par Archibald Garrod (1857-1936), un médecin anglais dont la découverte et l'observation de la nature et du mode de transmission de l'alcaptonurie lui ont permis de mettre en relation pour la première fois gène et enzyme dysfonctionnels, l'ayant conduit au concept d' « erreurs innées du métabolisme » (« inborn errors of metabolism ») (5). Les MHM se définissent aujourd'hui par l'absence ou le déficit d'un composant intrinsèque d'une voie métabolique, souvent une enzyme, qui perturbe le fonctionnement cellulaire faute de synthèse de composants essentiels, ou du fait d'une accumulation de substances toxiques (6).

Les MHM sont des maladies rares, leur fréquence étant de l'ordre de 1/5000 à 1/500 000 (6,7). Elles sont cependant nombreuses en ce sens que, s'il en existe potentiellement 4000 à 6000 correspondant au nombre de gènes codant pour des enzymes ou transporteurs participant aux processus métaboliques, seules 500 d'entre elles sont actuellement bien identifiées (7).

La plupart des MHM se transmettent sur le mode autosomique récessif, à savoir que le gène affecté est porté par un autosome, le phénotype s'exprimant si l'individu possède les deux allèles mutants, plus rarement sur un mode récessif lié à l'X où le gène impliqué est porté par le chromosome X conduisant au fait qu'un homme porteur de l'allèle mutant présentera la maladie alors qu'elle ne s'exprimera chez une femme que si les deux allèles sont mutants. La majorité des cas apparaissent cependant sporadiquement, sans antécédents familiaux (7).

Ces pathologies peuvent affecter tous les organes, mais atteignent le système nerveux dans la très grande majorité des cas (8). Elles peuvent se manifester dès l'enfance lorsque l'atteinte d'une voie métabolique est sévère. Les déficits ou accumulations sont alors plus profonds, et altèrent notamment le développement du système nerveux, encore immature. C'est par exemple

le cas des pathologies altérant le processus de myélinisation. Les tableaux sont alors des plus polymorphes, multi-systémiques, et les atteintes neurologiques souvent au premier plan (5).

Cependant, il existe pour la plupart de ces affections des formes atténuées s'exprimant pour la première fois à l'âge adulte, sans qu'il n'y ait eu de manifestations cliniques dans l'enfance (6). Ces formes à début tardif sont largement moins diagnostiquées, et leur prévalence exacte est encore assez mal connue (7). Une quarantaine de MHM peuvent ainsi se manifester à l'adolescence ou l'âge adulte par des tableaux psychiatriques majeurs polymorphes incluant syndromes psychotiques, dépressifs ou maniaques, anxiété, troubles de la personnalité ou du comportement (6,9,10) (cf. annexe 1).

Les manifestations psychiatriques observées sont aiguës ou chroniques, selon le processus physiopathologique mis en jeu. Les formes aiguës seraient secondaires à l'altération brutale des systèmes de neurotransmission excitatrice ou inhibitrice, tandis que les formes chroniques seraient davantage liées à l'interruption des processus neuro-développementaux tels que la myélinisation (6). Ces tableaux psychiatriques peuvent parfois révéler ces pathologies (2), voire rester isolés des années avant que n'apparaissent d'autres symptômes non-psychiatriques, en facilitant alors le diagnostic (11).

Bien que rares, ces pathologies représentent un enjeu diagnostique important du fait des conséquences fonctionnelles, voire potentiellement létales d'un retard de prise en charge. Ainsi, connaître et détecter le caractère secondaire de ces syndromes psychiatriques peut conduire plus rapidement au diagnostic de MHM, et ce d'autant qu'il existe pour certaines d'entre elles des traitements pouvant empêcher, ralentir, voire inverser une évolution déficitaire sur le plan cognitif, neurologique ou psychiatrique, de même qu'ils peuvent s'avérer plus efficaces au stade des manifestations psychiatriques (2,12). L'exposition à des traitements psychotropes peut par ailleurs se montrer inefficace dans la gestion de ces symptômes psychiatriques, et on retrouve dans ces pathologies une tendance à la résistance thérapeutique, ainsi qu'une plus grande fréquence d'effets secondaires. Certains traitements peuvent aller jusqu'à favoriser l'apparition de tableaux cliniques aigus dans quelques MHM (2,6).

Ainsi, il existe plusieurs MHM de présentation psychiatrique, ayant chacune une prévalence faible, ce qui rend difficile l'établissement d'une stratégie diagnostique (10). Or, le dépistage précoce de ces maladies en détermine parfois le pronostic : il apparaît donc nécessaire que les médecins, et notamment les psychiatres, soient sensibilisés à ces pathologies.

Dans ce contexte, nous proposons une revue non-exhaustive de la littérature ayant pour objectif de réaliser un état des lieux des connaissances concernant les manifestations psychiatriques des MHM, et la conduite à tenir devant une suspicion de tableau psychiatrique



d'origine organique. Nous nous sommes ainsi intéressés à neuf des pathologies les plus représentées dans la littérature et parmi les plus fréquentes en termes de prévalence en population générale, avec des expressions psychiatriques significatives, des tableaux cliniques documentés et pouvant présenter un intérêt diagnostique ou thérapeutique. Elles concernent la maladie de Wilson (MW), la porphyrie aiguë intermittente (PAI), les troubles du cycle de l'urée (UCD), la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC), la gangliosidose à GM2, l'homocystinurie, la leucodystrophie métachromatique (LDM), l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), la xanthomatose cérébrotendineuse (XCT). Nous ne traiterons pas ici des formes précoces de ces pathologies où les symptômes psychiatriques, comme le retard mental et les troubles du comportement, s'intègrent dans des syndromes organiques plus bruyants.

Nous rapporterons dans les suites le cas d'une jeune femme atteinte de PAI, dont le diagnostic métabolique a été posé devant un tableau psychiatrique aigu, jusque-là mal étiqueté.

## **2. Méthodes**

Afin de réaliser cette revue non-exhaustive de la littérature, nous avons effectué une recherche sur la base de données PubMed, en utilisant les mots-clés « psychiatric », « neuropsychiatric », « hallucination », « schizophrenia », « bipolar », « depression », « anxiety », « inborn errors of metabolism », « inherited metabolic disease ». Nous avons complété la recherche via les sites de référence de certaines MHM (porphyrie.net), le site de la HAS et de la filière G2M (filiale de santé des maladies rares héréditaires du métabolisme), ainsi que les portails Orphanet, CAIRN et EMC. Nous avons également inclus des extraits de livres et des documents officiels disponibles en ligne. Les références bibliographiques des articles retenus ont été utilisées. Le module Babord+ proposé par l'Université de Bordeaux nous a permis de consulter certains articles indisponibles en libre accès. Nous avons inclus les articles publiés en langue française ou anglaise, traitant des MHM d'expression psychiatrique chez le jeune adulte, l'adulte ou la personne âgée, sans critère géographique, ni de date de publication. Nous avons exclu les articles traitant exclusivement de la population pédiatrique, ceux ne s'intéressant qu'au retard mental ou aux troubles du spectre autistique. A partir de cette première recherche et de la classification des MHM établie par la G2M, nous avons déterminé la liste des MHM pouvant s'exprimer par des tableaux psychiatriques chez l'adulte, à savoir une quarantaine de pathologies. Nous avons décidé de nous intéresser plus particulièrement à neuf d'entre elles, parmi les plus représentées dans la littérature, et sus-citées.

Afin d'illustrer au mieux notre propos, nous avons choisi de rapporter le cas clinique d'une patiente, rencontrée au cours de l'une de ses hospitalisations au Centre Hospitalier Charles Perrens (CHCP) de Bordeaux. En lien avec le service de médecine interne du Pr Mercié à l'hôpital Saint André (CHU de Bordeaux), où nous l'avions adressée pour la prise en charge de sa porphyrie aiguë intermittente, nous avons pu collecter les données informatiques cliniques, biologiques et d'imagerie de cette patiente, à partir de sa première hospitalisation à Bordeaux. Pour cela, nous avons utilisé les logiciels DX-CARE ® du CHU de Bordeaux et Hopital Manager ® pour le CHCP.

### **3. Maladies héréditaires du métabolisme**

#### **3.1. Maladie de Wilson**

##### *Épidémiologie et physiopathologie*

La MW est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène ATP7B porté par le chromosome 13, ayant une incidence de 1/30000 à 1/100000 nouveaux cas par an en France et une prévalence estimée à 1/25000 (9,12–14). Il existe des centaines de mutations répertoriées qui pourraient expliquer en partie la variabilité importante de la présentation clinique et de l'âge d'apparition des symptômes chez les patients atteints.

Le gène ATP7B code pour une enzyme, l'ATP7B Cu translocase, une adénosine triphosphatase principalement exprimée par les hépatocytes et régulant le taux de cuivre dans le foie, en permettant son excrétion via la bile et en modulant la synthèse d'une enzyme transportant le cuivre, la céruloplasmine. Dans la MW, l'activité de l'ATP7B Cu translocase est altérée conduisant à une accumulation de cuivre dans les hépatocytes, toxique sous sa forme ionique et attaquant ainsi membranes cellulaires, protéines et ADN au niveau du foie et du cerveau, ciblant plus particulièrement les ganglions de la base.

##### *Clinique*

La MW est une maladie chronique, traitable, mais létale en l'absence de traitement (2,13). On distingue plusieurs tableaux cliniques selon que les symptômes prédominants sont hépatiques, neurologiques ou psychiatriques, chacun représentant un tiers des patients (12). Classiquement, les symptômes hépatiques s'expriment en premier vers l'âge de 20 ans, puis les troubles neurologiques et psychiatriques au cours de la troisième décennie (9). La maladie est généralement asymptomatique avant l'âge de 6 ans, de même qu'il est rare qu'elle s'exprime après 40 ans (11,13).

Samuel Alexander Kinnier Wilson, qui a décrit la maladie en 1912, avait observé des symptômes psychiatriques chez 8 sur 13 des patients étudiés (13). On estime que les signes psychiatriques sont présents chez environ 50% des patients, et peuvent précéder les signes moteurs dans 20% des cas, voire rester isolés dans 10% des cas (2,15,16). Dans les formes psychiatriques prédominantes, le retard diagnostique est plus fréquent, de l'ordre de 1 à 5 ans. Le pronostic est plus défavorable, et dans un tiers des cas des traitements psychotropes sont utilisés avant que le diagnostic de MW ne soit posé (12,15).

Les symptômes psychiatriques sont classés en plusieurs groupes, et peuvent coexister. Les troubles du comportement sont les plus fréquents (70%), plus souvent retrouvés chez les patients présentant des symptômes neurologiques (17). Il s'agit de changements de personnalité (45,9%) avec irritabilité et agressivité le plus souvent, désinhibition (4,15), voire conduites antisociales.

Des troubles de l'humeur sont souvent observés au premier rang desquels on retrouve la dépression dans 30% des cas. Elle est souvent inaugurale, associée aux troubles du comportement, marquée, parfois atypique avec hypersomnie (4,10,15,18). Des tableaux maniaques classiques ont également été décrits (17,19,20), et une récente étude de cohorte montre qu'un lien pourrait exister entre la MW et le trouble bipolaire (13).

Les troubles psychotiques sont plus rares, de l'ordre de 2,4 à 10% (4), mais sévères. Ils semblent plus souvent associés aux formes neurologiques prédominantes (9). La présentation est difficile à distinguer d'une schizophrénie. Des cas de catatonie ont parallèlement été rapportés (21).

Les troubles cognitifs sont modérés mais complexes, combinant des perturbations des fonctions exécutives, de la mémoire, et neuro-visuelles, se traduisant généralement par une dégradation progressive des performances scolaires ou professionnelles.

Des symptômes anxieux pouvant se montrer proches cliniquement de ceux du TOC et des phobies ont également été décrits (15,22).

Les autres manifestations cliniques sont multiples. Sur le plan neurologique, on retrouve des tremblements asymétriques présents chez 50% des patients, une dysarthrie, une hypersialorrhée, une ataxie, une hypomimie, des troubles de la coordination des mouvements volontaires et une dysautonomie (23). Ces symptômes sont précoces, et peuvent être aggravés par le stress ; ce qui conduit à les étiqueter à tort comme fonctionnels (24). Les symptômes tardifs sont la dystonie, la spasticité, les états de mal épileptiques, la rigidité, des contractures en flexion (9). Il existe une relation entre les manifestations neurologiques – dysarthrie et dystonie principalement - et les symptômes psychiatriques (25), et la dysarthrie est le meilleur prédicteur de trouble psychiatrique (4).

L'examen ophtalmologique peut retrouver un anneau de Kayser-Fleischer, formation arrondie de couleur verte ou bronze à la périphérie de la cornée, présente chez 50% des patients atteints d'une forme hépatique, et chez presque tous les patients présentant une forme neurologique ou psychiatrique prédominante (9,24,26).

Le degré d'atteinte hépatique est variable, allant de l'absence de symptôme à l'hépatomégalie modérée avec élévation légère des enzymes hépatiques, à l'atteinte chronique avec cirrhose et insuffisance hépatique, ou à l'hépatite aiguë grave, voire fulminante.

Il existe des atteintes rénales à type de tubulopathie proximale et acidose tubulaire avec risque d'insuffisance rénale, hématologiques à type d'anémie hémolytique et coagulopathies, ostéo-articulaires avec ostéoporose, ostéomalacie, fractures spontanées, chondrocalcinoïse, chondromalacie, cardiaques à type d'arythmie, cardiomyopathie, endocriniennes caractérisées par un retard pubertaire, une aménorrhée, une gynécomastie, une insuffisance parathyroïdienne, une intolérance au glucose, une infertilité, des dysménorrhées, et des pancréatites (9,23,26).

### Diagnostic

Il repose sur un faisceau d'arguments, principalement biologiques.

Un taux de céruloplasmine abaissé est typique ( $< 20$  mg/dL) mais ne suffit pas à lui seul au diagnostic, car d'autres facteurs peuvent l'abaisser. Il est ainsi normal chez 10% des patients (24,26).

L'anneau de Kayser-Fleischer peut être observé, et affirme le diagnostic s'il est associé à un taux de céruloplasmine bas.

La cuprurie des 24h est élevée ( $> 2$   $\mu\text{mol/L/24h}$ ), reflétant l'élimination rénale du cuivre sérique « libre », avec cuprémie basse. Il n'y a néanmoins à ce jour pas de relation décrite avec les symptômes psychiatriques et neurologiques (26,27). La biopsie hépatique avec quantification du cuivre peut être indiquée, voire un test génétique. Lorsqu'un cas de MW est confirmé, il est nécessaire de proposer un diagnostic génétique familial, afin de proposer un traitement aux patients pré-symptomatiques (26).

L'imagerie peut être normale. Le TDM cérébral peut retrouver une hyperdensité des noyaux lenticulaires, et l'IRM cérébrale peut mettre en évidence des hyposignaux en T1 et hypersignaux en T2 au niveau du thalamus et des noyaux lenticulaires, voire des hypointensités focales de la substance blanche, une atrophie sous-corticale diffuse et une atrophie du tronc cérébral (26). L'imagerie peut se normaliser grâce à la mise en place d'un traitement spécifique (24).

### Traitement et évolution

Le traitement spécifique est palliatif, à l'exception de la transplantation hépatique (28). Il permet une diminution, voire une régression des symptômes. Il s'agit de traitements chélateurs du cuivre, tels que la pénicillamine et la trientine, augmentant l'excrétion urinaire du cuivre. Les agents inducteurs de métallothionéine sont également utilisés, car ils favorisent la séquestration du cuivre dans les cellules épithéliales intestinales. Le Zinc bloque l'absorption intestinale du cuivre. Les hépatites sévères et insuffisances hépatiques peuvent sinon donner lieu à des greffes de foie (9).

Concernant les symptômes psychiatriques, une amélioration peut être attendue si un traitement spécifique de la MW est instauré dans les 5 premières années (9), avec cependant un plateau constaté après 2 ans de traitement (15).

Dans une étude transversale sur un échantillon de 50 patients ayant une MW traitée et stabilisée, 70% d'entre eux présentaient encore des symptômes psychiatriques (29). Certains cas d'exacerbation des manifestations notamment psychiatriques ont été décrits à l'introduction d'un traitement chélateur (15).

Les syndromes dépressifs peuvent résister aux traitements antidépresseurs classiques, exposant même à un risque de virage maniaque (17). Le traitement des épisodes maniaques par des thymorégulateurs peut être compliqué par l'atteinte hépatique contraindiquant l'utilisation du valproate et de la carbamazépine, ou rénale imposant d'éviter la prescription de lithium en cas d'acidose tubulaire.

L'utilisation des antipsychotiques est évitée et limitée aux troubles psychotiques et troubles majeurs du comportement, en privilégiant le recours aux antipsychotiques de deuxième génération car les neuroleptiques peuvent provoquer un syndrome akinéto-hypertonique d'installation brutale et d'évolution progressive, pouvant persister malgré le traitement chélateur du cuivre (11,17,21,30). Les ECT peuvent être indiquées en cas de catatonie, de syndrome psychotique ou dépressif sévère, d'effets indésirables majeurs aux traitements psychotropes ou de contreindication hépatique ou rénale (17,21).

### 3.2. Porphyririe aiguë intermittente

#### Épidémiologie et physiopathologie

La PAI est une maladie autosomique dominante due à des mutations du gène HMBS porté par le chromosome 11q23.3. L'incidence est de 5,4/1000000 nouveaux cas par an. La prévalence est estimée à 1/10000 dans le monde, et 1/75000 en Europe. Elle pourrait néanmoins se montrer plus élevée en population psychiatrique, comme en témoigne une étude réalisée aux États-Unis visant à estimer la prévalence de la maladie chez 3867 patients hospitalisés en psychiatrie, retrouvant ainsi une fréquence 20 fois supérieure à celle rapportée en population générale (31). Le gène HMBS, dont plus de 200 mutations sont identifiées, code pour la porphobilinogène désaminase ou PBG-D, une enzyme impliquée dans la biosynthèse de l'hème. Son déficit partiel est responsable d'une accumulation des précurseurs des porphyrines, tels que l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG) dans le foie (cf. figure 1). Ces précurseurs, probablement neurotoxiques, sont excrétés dans les urines.

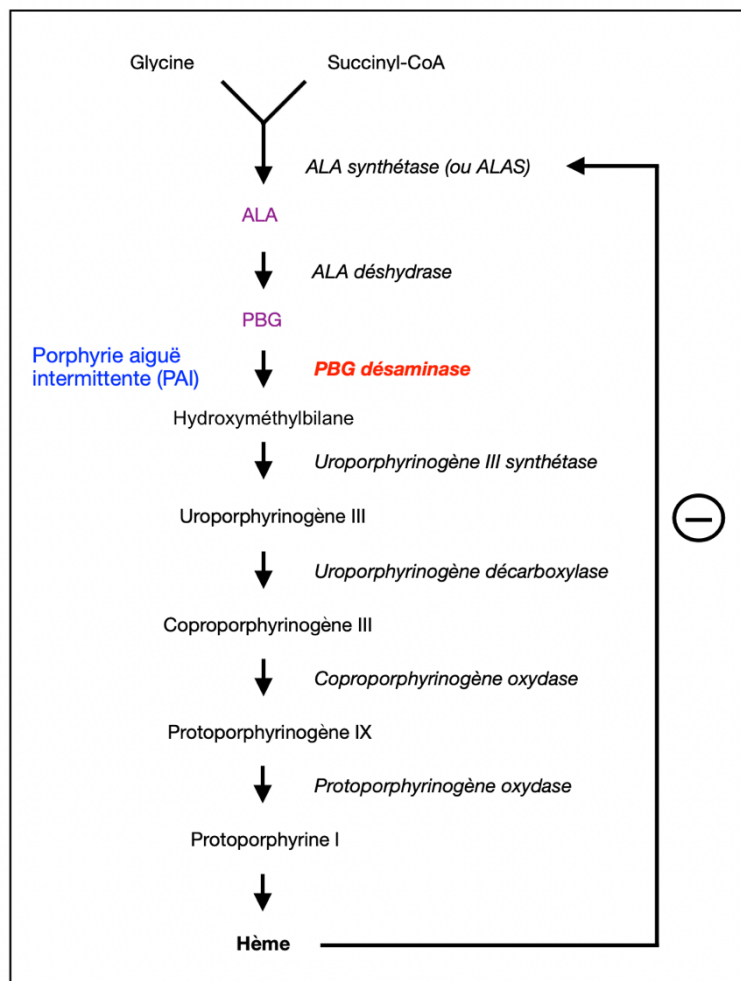


Figure 1 : Biosynthèse de l'hème

Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant cette neurotoxicité des précurseurs, parmi lesquelles le rôle du stress oxydant, les modifications vasculaires, la démyélinisation, l'altération fonctionnelle des neurones inhibiteurs GABAergiques du fait d'une similitude structurelle de l'ALA avec le GABA, ou le déficit d'enzymes dépendantes de l'hème impactant le fonctionnement du système sérotoninergique (6).

La pénétrance est incomplète en ce sens que seulement 10% des patients porteurs de mutations développeront une forme symptomatique, et parmi eux 80% sont des femmes (32–36).

### Clinique

La PAI se caractérise par des crises aiguës neuroviscérales, associant des douleurs abdominales, des symptômes psychiatriques et neurologiques. Elles représentent une urgence diagnostique et thérapeutique, la mortalité variant de 10 à 50%, surtout s'il existe une atteinte bulbaire (4,37). Les crises touchent plus fréquemment l'adulte entre 20 et 40 ans, et sont plus rares chez l'enfant ou l'adolescent, probablement moins exposés à des agents porphyrinogènes (17,35,38,39). Les accès de décompensation sont en effet provoqués par de multiples facteurs précipitants, qui sont autant de situations induisant une augmentation de la synthèse de l'hème, incluant notamment les épisodes infectieux, la phase lutéale du cycle menstruel, le tabagisme, les régimes hypocaloriques ou la consommation de drogues porphyrinogènes. Ces dernières correspondent à des substances ou médicaments nécessitant l'induction du cytochrome P450, une hémoprotéine dont la synthèse accélère le turnover hépatique de l'hème et diminue son pool intracellulaire, levant le rétrocontrôle négatif que ce dernier exerce sur la voie de synthèse de l'hème, ce qui aboutit à une accumulation de précurseurs. Il s'agit notamment de l'alcool et de certains traitements contraceptifs, sédatifs, antiépileptiques, voire antibiotiques (cf. infra) (4,9,10,40,41).

La triade classique des crises aiguës de PAI associe trois syndromes – abdominal, psychiatrique et neurologique – qui peuvent être isolés, se suivre ou être associés. Une phase prodromique précède habituellement les épisodes, marquée par une asthénie, une anorexie et une insomnie (24).

La douleur abdominale diffuse est la manifestation la plus fréquente et souvent inaugurale, rapportée dans 90 à 95% des cas (38). Les symptômes psychiatriques sont retrouvés chez environ 50% des patients, et précèdent généralement les neuropathies sensorimotrices (9,24,35). Il existe une variabilité certes inter- mais aussi intra-individuelle dans la mesure où un même patient peut présenter des symptômes variables d'une crise à l'autre (38,42).

Sur le plan psychiatrique, des troubles de la personnalité prémorbides – notamment des traits de personnalité histrionique – ont été observés chez les patients atteints de PAI et n’ayant pas encore présenté de crise aiguë, encore que cette notion soit contestée (43). Les troubles anxieux, en revanche, sont fréquents au sein de cette population de porteurs dits « asymptomatiques » (44).

Les symptômes psychiatriques au cours des crises aiguës se limitent souvent à des symptômes mineurs comme l’anxiété et l’insomnie, et peuvent alors rapidement évoluer vers les manifestations neurologiques (10,11,24). Des changements brutaux de comportement avec agressivité, impulsivité, automutilations et tentatives de suicide peuvent néanmoins être observés, et être à tort attribués à un trouble de la personnalité (10,42). De même, l’association fréquente des manifestations psychiatriques à des douleurs abdominales, estimée à 30% (45), et la diversité des plaintes somatiques rapportées peuvent conduire par erreur à un diagnostic de trouble somatoforme ou de trouble de la personnalité histrionique (24,34,35,38).

Le tableau clinique va parfois jusqu’à mimer certains syndromes psychiatriques, parmi lesquels les troubles psychotiques sont le plus souvent représentés, à hauteur de 50%. Il s’agit d’une présentation « schizophrénic-like » avec idées délirantes et hallucinations auditives ou visuelles dans 40% des cas, dont les récurrences peuvent conduire à un diagnostic erroné de schizophrénie (4,17,21,42,46). Cependant, certaines caractéristiques atypiques sont notables, telles que l’installation brutale des symptômes, la résolution rapide après traitement, ou l’occurrence de catatonies (17,31,37,38). Cette présentation psychotique peut rester isolée pendant des années (47).

On retrouve également des syndromes dépressifs, des troubles bipolaires dont les présentations peuvent être associées à une confusion avec agitation, voire des troubles schizo-affectifs (10,11,31,48). Un cas de TOC a été rapporté (49).

Dans une proportion indéterminée, les symptômes – notamment anxieux et dépressifs – peuvent être chroniques (31,34).

Les autres manifestations cliniques sont assez multiples. Il s’agit classiquement de douleurs abdominales diffuses, associées dans 50% des cas à une constipation, des nausées et des vomissements, probablement dues à une atteinte du système nerveux autonome (4,34). D’autres symptômes évocateurs de dysautonomie peuvent être observés, caractérisés par une tachycardie, une hypertension artérielle, une hypotension orthostatique, une dyshidrose et des troubles mictionnels (34).

L’atteinte du système nerveux périphérique conduit à une dégénérescence axonale affectant 20% des patients, le plus souvent lorsque des traitements porphyrinogènes – surtout les



barbituriques, et certains psychotropes (cf. infra) – sont administrés, ou que les crises sont prolongées (32,50). Elle se manifeste de façon uni- ou bilatérale, le plus souvent aux membres supérieurs, par des douleurs musculaires puis des faiblesses musculaires proximales d’extension imprévisible – en général non-ascendante, contrairement au syndrome de Guillain-Barré qui est le principal diagnostic différentiel de ce tableau clinique – associées à une diminution des réflexes et des dysesthésies (11,32,34,37). Il existe aussi un risque de paralysie respiratoire (48). Des épisodes de confusion, des céphalées, des crises convulsives focales ou généralisées ont par ailleurs été rapportés (4,9).

Les symptômes neurologiques sont d’évolution progressive ou par paliers. Ils peuvent persister jusqu’à 4 semaines après l’identification et la suppression du facteur précipitant, et leur récupération peut s’avérer incomplète ; ce qui souligne l’importance d’un diagnostic précoce, parfois au stade des symptômes psychiatriques (35).

Sur le plan urinaire, il est classique d’observer une coloration foncée des mictions, « rouge porto » (51).

Le bilan biologique retrouve fréquemment des hyponatrémies, hyperleucocytoses et hypomagnésémies (34,35,39).

### Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de taux élevés de PBG et ALA dans les urines, et d’une activité PBGD résiduelle de 50% dans les globules rouges, bien qu’elle ne soit pas toujours retrouvée lors des crises (12,52). Le taux de PBG peut être normal en phase asymptomatique (10,53), mais la normalité des taux de PBG et ALA lors d’une suspicion de crise aiguë de PAI écarte le diagnostic.

Le diagnostic est affirmé par l’identification d’une mutation causale du gène HMBS.

Le diagnostic différentiel avec les autres porphyries hépatiques aiguës repose sur les dosages de porphyrines dans les selles, les urines et le plasma.

Un conseil génétique est recommandé, afin d’identifier les individus porteurs de la maladie et/ou pouvant la transmettre (35).

L’IRM cérébrale peut être normale, ou découvrir une leucoencéphalopathie postérieure, voire des hypersignaux corticaux et sous-corticaux aspécifiques suggérant un processus vasculaire responsable d’ischémies multifocales (4,54). Ces anomalies peuvent néanmoins disparaître après résolution de l’épisode (54).

### Traitement et évolution

Les crises aiguës durent généralement une à deux semaines lorsque qu'elles ne sont pas traitées, mais peuvent se résoudre en quelques jours si elles sont prises en charge et non-complicquées (32).

Le traitement repose sur l'identification, la suppression et l'éviction des facteurs précipitants, sur la mise en place de traitements symptomatiques – tels que les psychotropes, les morphiniques pour soulager la douleur, les hydrates de carbone ou le glucose pour palier un apport calorique insuffisant, la correction d'une éventuelle hyponatrémie – et d'un traitement spécifique de la crise. Il s'agit de perfusions intraveineuses d'hème-arginate ou d'hématine, le plus souvent d'hémine humaine stabilisée par l'arginine (Normosang®), qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la voie de synthèse de l'hème et diminue l'accumulation des précurseurs toxiques (8,24,35,55). Ce traitement peut être utilisé à visée prophylactique au long cours chez les patients ayant eu des crises récurrentes, au nombre de 4 crises ou plus.

Depuis 2020, le givosiran (Givosiran®), en tant que traitement injectable par voie sous-cutanée, composé d'un acide ribonucléique interférent synthétique (ARNi) contribuant à inhiber la synthèse de l'ALAS1 – la première enzyme de la voie de synthèse de l'hème – dans les hépatocytes et réduisant ainsi les taux circulants d'ALA et PBG, a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la PAI (56).

Un cas de transplantation hépatique a été rapporté, permettant une normalisation des taux urinaires de précurseurs et une amélioration de la qualité de vie de la patiente (52).

Les troubles neurologiques et psychiatriques ne s'améliorent pas toujours après l'introduction d'un traitement spécifique (38), et la mise en place d'un traitement psychotrope peut s'avérer nécessaire, avec une vigilance particulière quant aux choix des molécules utilisées. En effet, l'acide valproïque, la carbamazépine, l'imipramine, la nortriptyline, la loxapine ou les amphétamines sont des exemples de traitements porphyrinogènes, comme le sont également les barbituriques, et des antibiotiques tels que les sulphonamides ou l'érythromycine.

Parmi les traitements psychotropes utilisables, on retrouve la chlorpromazine, la fluoxétine, le lithium, le lorazepam, la risperidone (4,24,38). La liste des traitements psychotropes non recommandés dans la PAI est répertoriée dans un tableau (cf. annexe 2).

### 3.3. Troubles du cycle de l'urée

#### Épidémiologie et physiopathologie

Les UCD résultent d'anomalies des voies de détoxification de l'ammoniac et de la synthèse de l'arginine, liées à des déficits de protéines essentielles du cycle de l'urée, permettant normalement la dégradation de l'ammoniac – issu principalement de la digestion des protéines par désamination dans le foie ou via le métabolisme bactérien dans le tube digestif – en urée dans le foie (cf. figure 2), afin de maintenir un taux plasmatique d'ammoniac stable, ne dépassant pas 35 µmol/L. Leur incidence générale est estimée à 1/8000, et la prévalence à 1/10000 (9,11,17).

Les UCD relèvent de 6 déficits connus intéressant les enzymes suivantes : la N-acétylglutamate synthase (NAGS), la carbamyl phosphate synthétase (CPS1), l'argininosuccinate synthétase (ASS), l'argininosuccinate lyase (ASL), l'arginase, et l'ornithine carbamyl-transférase (OTC).

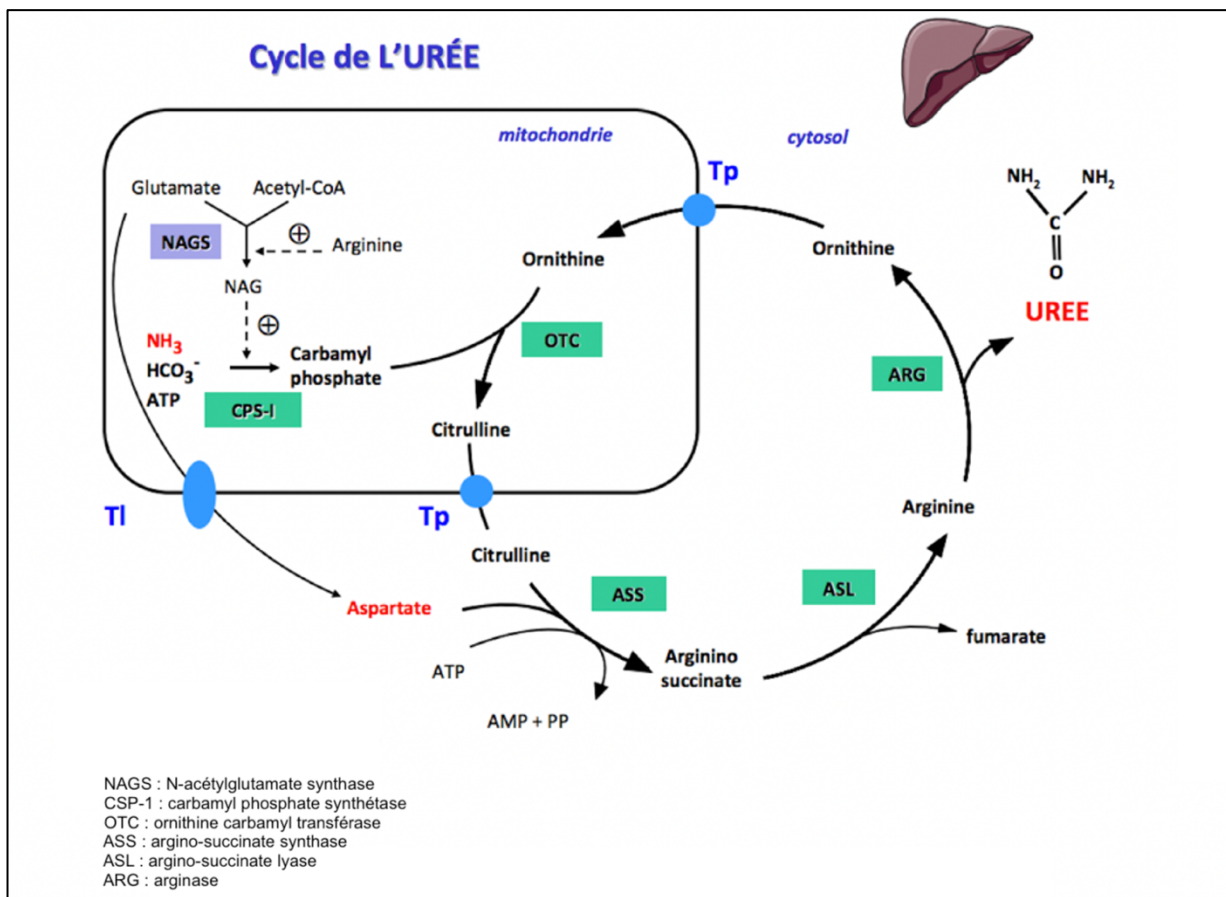


Figure 2 : Cycle de l'urée (d'après Pr Deybach, Université Denis Diderot - Paris 7, 2016)

La plupart des UCD répondent à une transmission autosomique récessive, exception faite du déficit en OTC qui est lié à l’X. Ce dernier est le déficit le plus fréquent, représentant 50% des cas d’UCD, avec une incidence de 1/14000 (57). Du fait de son mode de transmission, les garçons hémizygotés sont systématiquement malades, alors que chez les filles le phénomène de lyonisation – soit l’inactivation aléatoire d’un des deux chromosomes X dans chaque cellule – rend variable le phénotype selon l’activité enzymatique hépatique. Ainsi, environ 15% des femmes porteuses présenteront des symptômes, allant d’une forme pauci-symptomatique à une forme sévère (7,58,59).

La gravité des UCD dépend notamment de la position dans le cycle de l’urée de l’enzyme ciblée, et de la profondeur de son déficit (9). En effet, plus l’enzyme concernée est proximale dans le cycle de l’urée, plus l’hyperammoniémie sera élevée. Lorsque le déficit est sévère, l’expression clinique est précoce du fait de l’accumulation d’ammoniac et d’autres précurseurs tels que la glutamine parfois dès la période néonatale, pouvant entraîner le décès dès l’enfance. Un déficit modéré ou partiel entraîne des manifestations tardives qui seraient majoritaires, représentant 2/3 des cas (7,9). L’hyperammoniémie peut dans ce cas survenir à n’importe quel moment de la vie, suite à un stress métabolique (cf. infra) (7,9).

L’hyperammoniémie est responsable d’une atteinte cérébrale dont la physiopathologie n’est pas clairement établie. Plusieurs hypothèses ont été proposées, impliquant notamment la toxicité directe de l’ammoniac capable de pénétrer dans les cellules et d’influencer le pH intracellulaire. Il peut avoir un effet direct sur le potentiel membranaire par compétition du  $\text{NH}_4^+$  avec le potassium. Le taux d’ammoniac peut être diminué au niveau astrocytaire au prix de sa transformation en glutamine, dont l’excès résulte en un gonflement astrocytaire par phénomène osmotique, entraînant un œdème cérébral cytotoxique (60,61). De plus, l’ammoniac est substrat et produit pour plusieurs réactions biochimiques intracérébrales. Des altérations vasculaires, une atteinte des fonctions axonales et de la croissance axonale, et une excitotoxicité mettant en jeu les récepteurs NMDA du glutamate seraient également en cause (6,7).

### Clinique

Les signes cliniques sont neurologiques, psychiatriques et digestifs, isolés ou associés entre eux, s’exprimant de façon chronique ou sous forme d’épisodes aigus déclenchés par un stress métabolique. Il peut ainsi s’agir d’un traumatisme, d’une intervention chirurgicale, d’une grossesse, d’un accouchement, voire des 14 premiers jours du post-partum, d’un exercice physique intense ou prolongé, d’un jeûne ou d’un excès d’apport en protéines, ou de certains traitements (cf. infra). Ces épisodes aigus peuvent se résoudre spontanément, ou s’aggraver et

potentiellement entraîner des séquelles neurologiques sévères ou causer un décès, et représentent donc une urgence diagnostique (6,7,17,58,61–63).

Sur le plan psychiatrique, les UCD s'expriment par des manifestations aiguës d'apparition brutale, ou chroniques. Lors des épisodes aigus, des troubles du comportement inauguraux – avec désinhibition, parfois même encoprésie – sont souvent observés. Des syndromes dépressifs atypiques ont été décrits, associés à une confusion, une léthargie, ou à l'inverse à une irritabilité, une agressivité et des accès d'agitation, avec des hallucinations auditives ou visuelles (12,62,64,65). Des tableaux évocateurs d'épisodes maniaques, psychotiques ou catatoniques ont également été rapportés (4,9,11,57,61,66,67). Chez les femmes, la maladie peut s'exprimer inauguralement à l'occasion d'une grossesse et conduire à des diagnostics erronés de trouble psychotique ou d'épisode dépressif caractérisé avec début lors du post-partum (64,68,69). Ces manifestations aiguës peuvent se montrer isolées (58) mais sont très souvent associées à des céphalées et/ou des nausées, des vomissements s'accompagnant d'une aversion spontanée pour les protéines animales dans 2/3 des cas, et de troubles de la vigilance. Elles peuvent aussi précéder l'apparition d'une encéphalopathie aiguë (4,6,9).

Les symptômes chroniques peuvent faire évoquer un trouble de l'humeur, un TCA, un trouble de la personnalité, voire une schizophrénie (57,66).

L'anamnèse de ces patients atteints de signes psychiatriques à l'âge adulte peut retrouver des troubles évoluant depuis l'enfance, notamment un retard mental modéré avec des difficultés d'apprentissage (63,70,71), des troubles du spectre de l'autisme (63,71,72) et des anomalies du comportement pouvant conduire à des diagnostics erronés de TDAH (trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité) (63).

Il semblerait que l'ensemble de ces symptômes soient généralement résistants aux traitements psychotropes classiques, renforçant l'importance d'une prise en charge étiologique adaptée (63).

L'atteinte neurologique correspondant à l'encéphalopathie hyperammonémique se caractérise par des altérations de la vigilance allant de la somnolence au coma, des convulsions, des épisodes de pseudo-AVC (4,8,67). Sur le plan hépatique, des signes d'insuffisance hépatique avec une hépatomégalie peuvent être observés.

### *Diagnostic*

Le diagnostic repose sur la suspicion clinique, l'élimination des diagnostics différentiels et la confirmation génétique et biochimique.

Les diagnostics différentiels à éliminer rapidement en cas d'épisode aigu sont l'insuffisance hépatocellulaire, certaines infections, la iatrogénie avec le valproate ou le 5FU (5-fluorouracile) par exemple, le shunt porto-cave ou la fistule uro-digestive, la dénutrition aiguë, certaines tumeurs comme le myélome, ou d'autres maladies métaboliques (61).

Le bilan biologique retrouve un taux plasmatique d'ammoniac élevé, supérieur ou égal à 150  $\mu\text{mol/L}$  associé à une hyperglutaminémie, une urée abaissée et une alcalose respiratoire. Le bilan hépatique est fréquemment perturbé avec cytolysé hépatique (58,61). A un stade plus avancé, on peut observer une acidose lactique avec cétose, liées à la défaillance multiviscérale (4,9,58).

La chromatographie des acides aminés (CAA) permet de préciser l'enzyme concernée. En cas déficit en OTC, on retrouve une hypocitrullinémie majeure et une élévation de la glutamine, de l'alanine et de la lysine. Dans cette pathologie, le dosage de l'acide orotique urinaire, provenant de l'excès de carbamyl phosphate en amont, revient positif (7).

La confirmation du diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique sur biopsie hépatique, intestinale ou sur fibroblastes, et la recherche de mutations du gène correspondant (58,61).

Le conseil génétique avec identification des cas chez les apparentés à risque et le diagnostic prénatal sont possibles.

L'IRM cérébrale en phase aiguë peut être normale ou retrouver un œdème cytotoxique, de même qu'un hypersignal cortical en T2 et Flair, sans prise de contraste. Chez les patients présentant des épisodes répétés d'hyperammoniémie, une atrophie de la substance blanche illustrant la démyélinisation, voire une atrophie corticale et une gliose peuvent être observées. Chez les sujets asymptomatiques, ont été décrits des altérations de la substance blanche dans les régions frontales et pariétales, impliquées dans la gestion des fonctions exécutives et la mémoire de travail (6).

### Traitement et évolution

Les crises d'UCD sont traitables, et leur prise en charge précoce – même au stade d'encéphalopathie sévère – peut permettre dans la plupart des cas une récupération totale, notamment des symptômes psychiatriques. Cependant, il existe une forte corrélation entre la durée et la sévérité de l'hyperammoniémie et les lésions cérébrales générées. En cas de retard diagnostique ou en l'absence de traitement, les épisodes aigus sont de mauvais pronostic, avec un risque important de séquelles neurologiques sévères, voire de décès lié à l'encéphalopathie (61,62,65,70).

Le traitement médicamenteux repose sur l'association d'épérateurs de l'ammoniac et de stimulateurs du cycle de l'urée. Les épérateurs de l'ammoniac correspondent au benzoate de sodium et au phénylbutyrate. Ils ont la propriété de se conjuguer à des précurseurs de l'ammoniac et de favoriser leur excrétion urinaire, diminuant ainsi le taux d'ammoniac. Il en existe une forme combinée ayant l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) comme l'Ammonul®. Les stimulateurs du cycle de l'urée sont la citrulline, et l'arginine qui est utile dans tous les UCD à l'exception du déficit en arginase. Le recours à l'épuration exogène par la dialyse ou l'hémofiltration peut être nécessaire en cas d'hyperammonémie sévère. Dans certains cas graves, une transplantation hépatique a permis la guérison.

Les autres stratégies thérapeutiques sont la restriction protéique pendant 12 à 24h, associée à un apport calorique glucidique et lipidique (61).

Une prise en charge au long terme est nécessaire afin d'assurer une prévention du catabolisme et d'éviter les épisodes d'hyperammonémie. Elle implique la restriction protéique alimentaire, les traitements oraux favorisant l'élimination d'azote, et l'éviction des facteurs déclenchants. Parmi les traitements responsables d'hyperammonémie, on retrouve les corticoïdes (4), la carbamazépine, et surtout l'acide valproïque (4,61,73). En effet, le valproate serait pourvoyeur dans 16 à 52% des cas d'une hyperammonémie via une inhibition de la CPS1 dépendante de la dose, généralement asymptomatique et intermittente, mais pouvant conduire à un coma hyperammonémique dans les premiers jours ou semaines de traitement chez les patients atteints d'UCD (7,65). Il doit donc être utilisé avec précaution devant un tableau psychiatrique associé à une confusion, une léthargie, des symptômes digestifs, ou un retard mental modéré (6,74).

### **3.4. Maladie de Niemann-Pick de type C**

#### *Épidémiologie et physiopathologie*

La NPC est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive. L'incidence est actuellement estimée à 1/100000, mais cette pathologie est possiblement sous-diagnostiquée (7,10,24). Elle est due à des mutations dans les gènes NPC1 ou NPC2, portés respectivement par les chromosomes 18q11-12 et 14q24.3, qui codent pour des protéines de transport intracellulaire du cholestérol, NPC1 et NPC2. Le déficit en NPC1 est le plus fréquent et représente 95% des cas, contre 5% pour le déficit en NPC2 (24). Tous deux résultent en une accumulation de lipides dans les tissus périphériques tels que la rate, le foie ou plus rarement le

poumon où il s'agira majoritairement de cholestérol non estérifié, et dans le système nerveux central où prédominent des glycosphingolipides, dont des gangliosides (75,76).

Sur le plan physiopathologique, plusieurs atteintes secondaires à la surcharge lipidique ont été observées au niveau cérébral. Il s'agit notamment de la modification de structure des axones avec l'apparition d'une dendritogenèse ectopique et de renflements axonaux sphéroïdes, altérant la connectivité interneuronale et provoquant une perte axonale. Celle-ci est rapidement plus marquée au niveau du corps calleux, et s'intensifie avec la progression de la maladie, affectant le cervelet, les ganglions de la base et le thalamus avant d'atteindre les régions hippocampiques et corticales. Il existe également un phénomène de démyélinisation impactant les trajets de la substance blanche, en particulier au niveau fronto-temporal. Des dépôts de protéines  $\beta$ -amyloïdes, une dégénérescence neurofibrillaire et des anomalies de la protéine tau ont également été mis en évidence (6,77–79).

### Clinique

La maladie de NPC est une pathologie neuroviscérale dont l'expression clinique est très polymorphe, ce qui rend difficile le diagnostic. Quatre formes sont classiquement décrites selon l'âge d'apparition des troubles : infantile précoce, infantile tardive, juvénile, et adolescente/adulte ou tardive (11,24,80). Chez l'enfant les atteintes viscérales sont majeures et peuvent être rapidement létales, tandis que chez l'adolescent ou l'adulte le tableau clinique est celui d'une maladie neurodégénérative lentement évolutive souvent associé à des symptômes psychiatriques, et des manifestations viscérales généralement discrètes (11,75).

La présentation psychiatrique révèle la maladie dans 25 à 40% des cas dans la forme tardive (81,82). Les symptômes sont d'installation brutale ou progressive, avec des rémissions spontanées et des rechutes (4,81). Plus rarement, ils peuvent être isolés et précéder les symptômes neurologiques de plusieurs années : dans ce cas, le retard diagnostique est estimé à environ 10 ans (9,83–86).

Sur le plan psychiatrique, les premiers signes de la maladie peuvent prendre la forme de troubles de l'apprentissage et/ou du comportement, surtout chez l'adolescent ou le jeune adulte, se rapprochant d'un trouble du spectre autistique dont le diagnostic est porté chez certains patients (9,87,88). Néanmoins, le plus souvent, le tableau clinique est d'emblée bruyant et fait évoquer un syndrome psychotique, rapporté chez 25 à 50% des adolescents ou adultes chez qui se déclare la maladie (24,89). Les symptômes le plus fréquemment décrits sont des idées délirantes de persécution avec un syndrome de référence, une auto- ou hétéro-agressivité, un isolement social, des hallucinations auditives, et surtout visuelles. Ces dernières ne sont pas



rare, comme le montre notamment une étude regroupant 17 rapports de cas de patients atteints de NPC qui retrouvait des hallucinations visuelles chez l'ensemble des 6 patients présentant un syndrome psychotique, et cette caractéristique atypique doit interpeller le clinicien car ce type d'hallucinations est moins fréquent dans la schizophrénie. Classiquement, l'apparition de signes neurologiques est souvent imputée à l'administration de traitements antipsychotiques, ce qui contribue en partie au retard diagnostique (80,83,86,90,91).

Des cas de syndromes dépressifs avec hallucinations visuelles transitoires isolées, de troubles bipolaires parfois à cycles rapides, de TOC, ainsi que de rares cas de catatonie ont également été rapportés (4,78,80,82,88,90).

L'atteinte neurologique concerne tous les patients, et détermine l'évolution de la pathologie. Il s'agit dans 90% des cas d'un syndrome cérébelleux avec ataxie, tremblements, dysmétrie, dysarthrie et dysphagie, associé dans 40 à 50% des cas à une dystonie affectant particulièrement les mains avec flexion des poignets (7,77). Les troubles cognitifs s'installent progressivement et débutent généralement par une altération des fonctions exécutives (9,24,75,88,91) avec des perturbations de la mémoire de travail, des troubles de la planification, une rigidité cognitive, et une évolution vers la démence. Un signe caractéristique de la maladie est la paralysie supranucléaire verticale, et notamment la parésie du regard vers le bas, retrouvée dans 80% des cas et secondaire à l'atteinte du tronc cérébral (4,21,75,88). Son repérage est difficile car elle peut initialement se limiter à un défaut des saccades volontaires, où la poursuite oculaire lente reste normale dans un premier temps, avant que les mouvements volontaires vers le bas, le haut, et enfin la latéralité ne soient impossibles (11). Enfin, une cataplexie avec ou sans narcolepsie et pouvant être provoquée par le rire peut être observée (75,85).

Concernant l'atteinte viscérale, elle précède toujours les signes neurologiques et correspond dans près de 90% des cas à une splénomégalie clinique ou échographique, avec ou sans hépatomégalie (4,24), pouvant être associée à une cholestase (77). L'existence d'un éventuel antécédent d'ictère néonatal prolongé est un élément important de l'anamnèse (55,83).

### Diagnostic

Le diagnostic repose sur la suspicion clinique, l'étude de fibroblastes cutanés en culture et la mise en évidence de mutations spécifiques affectant les gènes NPC1 et NPC2 (7).

D'un point de vue clinique, il est à noter qu'un index de suspicion ou SI a été créé, visant à améliorer la détection de la maladie de NPC chez les patients appartenant à certaines « niches » tels que ceux présentant une ataxie précoce (cf. annexe 3). Il évalue les symptômes viscéraux, neurologiques et psychiatriques, en tenant compte des antécédents familiaux chez des patients

âgés de plus de 4 ans, afin de fournir un score de prédiction du risque de NPC. Un score supérieur ou égal à 70 est prédictif d'un haut risque de NPC et les patients doivent être orientés vers un centre spécialisé pour effectuer d'autres tests diagnostiques ; un score compris entre 40 et 69 implique un suivi rapproché, et un score inférieur à 40 indique une faible probabilité de la maladie. Deux variantes simplifiées existent, le 2/3 SI (2 out of 3 scoring index) et 2/7 SI, pour lesquels un score inférieur à 2 est prédictif d'un faible risque de NPC (77,92–94).

Sur le plan biochimique, les examens réalisés sur les fibroblastes permettent l'estimation du taux d'estérification du cholestérol exogène, et la recherche d'une accumulation lysosomale de cholestérol libre via un test de coloration à la filipine. Celle-ci lie l'excès de cholestérol, et révèle des vésicules périnucléaires intralysosomales constituées de cholestérol non-estérifié. La moitié des patients adultes présente un très faible taux d'estérification du cholestérol et un test à la filipine positif. Cependant, on retrouve chez l'autre moitié un phénotype biochimique dit « variant » aux résultats proches de la normale, probablement associé à une évolution moins rapide de la maladie. A l'inverse, un test révélant un trouble sévère avec accumulation massive de cholestérol dans les lysosomes ne prédit pas systématiquement la gravité du phénotype clinique (7,21,78,85).

Une échographie abdominale doit être réalisée chez les cas suspects afin de rechercher une hépatomégalie ou une splénomégalie infracliniques (88).

L'imagerie cérébrale peut être normale ou montrer une atrophie cérébrale sus et sous-tentorielle diffuse touchant particulièrement le vermis cérébelleux, le striatum, l'hippocampe et le thalamus, et un amincissement du corps calleux, souvent à une étape avancée de la maladie. Des lésions de la substance blanche peuvent aussi être observées (9,24,76,78).

Il est possible de réaliser un diagnostic prénatal par biologie cellulaire ou recherche des mutations (7).

### Traitement et évolution

Dans les formes d'apparition à l'âge adolescent ou adulte, l'atteinte neurologique s'aggrave en l'absence de traitement, et aboutit à un état grabataire. L'âge d'apparition des symptômes neurologiques est un élément pronostic clé, en ce sens que plus les symptômes sont précoces, plus l'évolution de la maladie semble rapide et sévère. Le décès est généralement dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition et survient en moyenne à l'âge de 38 ans (7,75,85,89).

Le traitement spécifique de la NPC est un réducteur de substrat, le miglustat (Zavesca®). Il s'agit d'une petite molécule, la N-butyldésoxynojirimycine, qui pénètre la barrière hémato-

encéphalique et inhibe de façon réversible la glucosylcéramide synthétase, et donc la formation et l'accumulation de gangliosides en excès (21,24,95). Ce traitement permet une stabilisation voire une amélioration des symptômes moteurs et cognitifs, et pourrait réduire ou prévenir la survenue des symptômes psychiatriques (7,24). La posologie recommandée chez l'adulte est de 200mg 3 fois par jour (96).

D'un point de vue psychiatrique, les patients peuvent nécessiter la mise en place de traitements antipsychotiques, thymorégulateurs ou antidépresseurs, voire d'ECT. Il semble exister une tendance à la résistance aux traitements antipsychotiques et une fréquence plus marquée de syndromes extra-pyramidaux du fait d'une atteinte préalable du striatum par la maladie de NPC, devant faire suspecter une origine organique, alors que les thymorégulateurs et antidépresseurs sont généralement efficaces pour le traitement des symptômes thymiques (6,24,88).

### **3.5. Gangliosidose à GM2 variant B**

#### *Épidémiologie et physiopathologie*

La gangliosidose à GM2 variant B, aussi appelée maladie de Tay-Sachs (TSD), est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive, dont la prévalence est estimée à 1/200000 (97). Il existe certaines populations particulièrement à risque, notamment les Juifs Ashkénazes, les Canadiens français et les Cajuns de Louisiane, parmi lesquelles 1 personne sur 27 est porteur sain, contre 1 sur 250 dans la population générale (12,98,99).

Cette pathologie est due à une mutation du gène HEXA porté par le chromosome 15q23, et codant pour la sous-unité alpha de l'hexosaminidase A (Hex-A). Cette enzyme permet la dégradation du ganglioside GM2, un sphingolipide situé sur la voie catabolique de gangliosides plus complexes impliqués dans la structure et le fonctionnement cérébral. Le déficit en Hex-A dans les lysosomes résulte donc en l'accumulation en amont de gangliosides GM2, majoritairement au niveau du système nerveux central. Le pronostic et l'âge d'apparition de la maladie dépendent du niveau d'activité enzymatique résiduelle.

Sur le plan physiopathologique, les anomalies observées au niveau du système nerveux central sont proches de celles évoquées dans la NPC. On retrouve notamment la dendritogenèse ectopique et l'apparition de renflements axonaux sphéroïdes, provoquant une altération de la connectivité inter-neuronale et la mise en jeu des processus de mort neuronale. L'atteinte concerne ici particulièrement les neurones du thalamus, de la substance noire, du cervelet et du tronc cérébral. Les zones corticales seraient ainsi relativement épargnées chez l'adulte (24,97,98,100).

### Clinique

Il existe 3 formes cliniques selon l'âge d'apparition des troubles, correspondant à la forme infantile (type 1), juvénile (type 2) et adulte ou tardive (type 3). Les formes infantile et juvénile sont graves et entraînent le décès avant l'âge de 20 ans. La forme tardive est moins sévère, et s'exprime généralement entre 20 et 30 ans. Des symptômes psychiatriques existent dans 20 à 40% des cas, pouvant rester isolés pendant des années avant l'apparition de signes neurologiques, ou être d'emblée associés à un tableau neurologique, voire apparaître secondairement (98,101,102).

Sur le plan psychiatrique, la maladie s'exprime le plus fréquemment par des épisodes psychotiques atypiques répétés, sachant que les symptômes les plus souvent rapportés sont le délire de persécution, la désorganisation, et les hallucinations notamment visuelles avec zoopsies, et auditives (97,101–104). Ces symptômes peuvent persister entre les crises, et conduire à un diagnostic de schizophrénie (4,105). La réponse aux traitements psychotropes est mauvaise et les effets indésirables, notamment la dystonie, sont plus fréquents et sévères (98). Des tableaux dépressifs ont également été rapportés, allant d'épisodes dépressifs récurrents à la mélancolie délirante. Des cas de troubles bipolaires et de catatonie ont été décrits, ainsi qu'une « psychose du post-partum » couplée à des symptômes thymiques (97,100,104–107). Ces diverses manifestations peuvent être associées à une atteinte cognitive peu sévère mais d'évolution rapide, caractérisée par des perturbations des fonctions exécutives et de la mémoire, devant faire évoquer une cause neurologique (4,24,98).

Sur le plan neurologique, on retrouve le plus souvent un syndrome cérébelleux avec ataxie, dystonie, dysphagie et dysarthrie. Il peut exister une neuropathie motrice pure, responsable d'une faiblesse proximale des membres inférieurs avec fasciculations et amyotrophie, pouvant aboutir à une paraplégie après 20 ans d'évolution et s'étendre aux membres supérieurs. Plus rarement, une paralysie supranucléaire du regard, une polyneuropathie sensitive douloureuse et des troubles neurovégétatifs avec hypersudation ont été rapportés, ces atteintes peu spécifiques rendant le diagnostic plus difficile (4,11,98).

Il est intéressant d'observer que si la forme est dite « tardive », des signes précoces peuvent être présents dès l'enfance ou l'adolescence. Il n'est en effet pas rare que des rapports de cas fassent état d'antécédents de troubles de l'équilibre avec chutes, de maladresse, de difficultés pour réaliser des activités sportives ou monter les escaliers, retrouvés à l'anamnèse de patients diagnostiqués à l'âge adulte (102,105).

### Diagnostic

Le diagnostic repose sur la suspicion clinique et la mise en évidence d'un déficit en Hex-A dans les leucocytes et/ou le sérum, puis l'analyse moléculaire du gène HEXA.

L'imagerie cérébrale peut être normale ou retrouver une atrophie cérébelleuse, y compris en l'absence d'un syndrome cérébelleux clinique, et parfois même une atrophie corticale (4,98,108).

Le LCR est normal, et devant des symptômes évoquant une neuropathie motrice un ENMG peut être réalisé, afin de rechercher une atteinte isolée du motoneurone périphérique (98).

Le bilan sanguin peut montrer une augmentation des LDH et des CPK, sans spécificité (100).

Le dépistage des hétérozygotes et le diagnostic prénatal sont recommandés dans les populations à risque (98).

### Traitement et évolution

Plus l'âge de début des troubles est précoce, plus le pronostic est sévère. Le décès est le plus souvent secondaire à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

Il n'existe pas de traitement curatif de la gangliosidose à GM2. Des essais cliniques sont en cours concernant la thérapie génique par miglustat (Zavesca®) dans les formes lentement évolutives (98).

Les tableaux psychiatriques peuvent conduire à la prescription de traitements psychotropes. Leur efficacité sur les symptômes psychiatriques semble faible, et certains d'entre eux peuvent aggraver les troubles neurologiques, notamment les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines qui favoriseraient la lipidose et diminueraient l'activité Hex-A intra-cellulaire. Cependant, aucun traitement n'est formellement contre-indiqué (4,101,108,109). Les neuroleptiques doivent être utilisés avec précaution du fait de la sensibilité accrue aux effets secondaires moteurs, allant jusqu'à la catatonie induite (104). Il est à noter que des cas sévères de troubles psychotiques et dépressifs ont plutôt bien répondu aux ECT (24,106,107).

## **3.6. Homocystinurie**

### Épidémiologie et physiopathologie

L'homocystéine est un acide aminé sulfuré issu de l'ingestion d'aliments contenant de la méthionine, tels que le fromage, les œufs, le poisson, la viande et la volaille. La dégradation de la méthionine en homocystéine produit des groupes méthylés impliqués dans la synthèse de certains neurotransmetteurs et de l'ADN.

L'homocystéine est ensuite métabolisée via l'une des deux voies suivantes (cf. figure 3) (24) :

- La voie principale dite de transsulfuration avec l'intervention de la cystathionine bêta-synthase (CBS) et de la vitamine B6 (ou pyridoxine) comme cofacteur, permettant la transformation de l'homocystéine en cystéine, éliminée dans les urines (9) ;
- La voie alternative dite de reméthylation avec la participation de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et de cofacteurs tels que la vitamine B9 (ou acide folique), et la vitamine B12 (ou cobalamine).

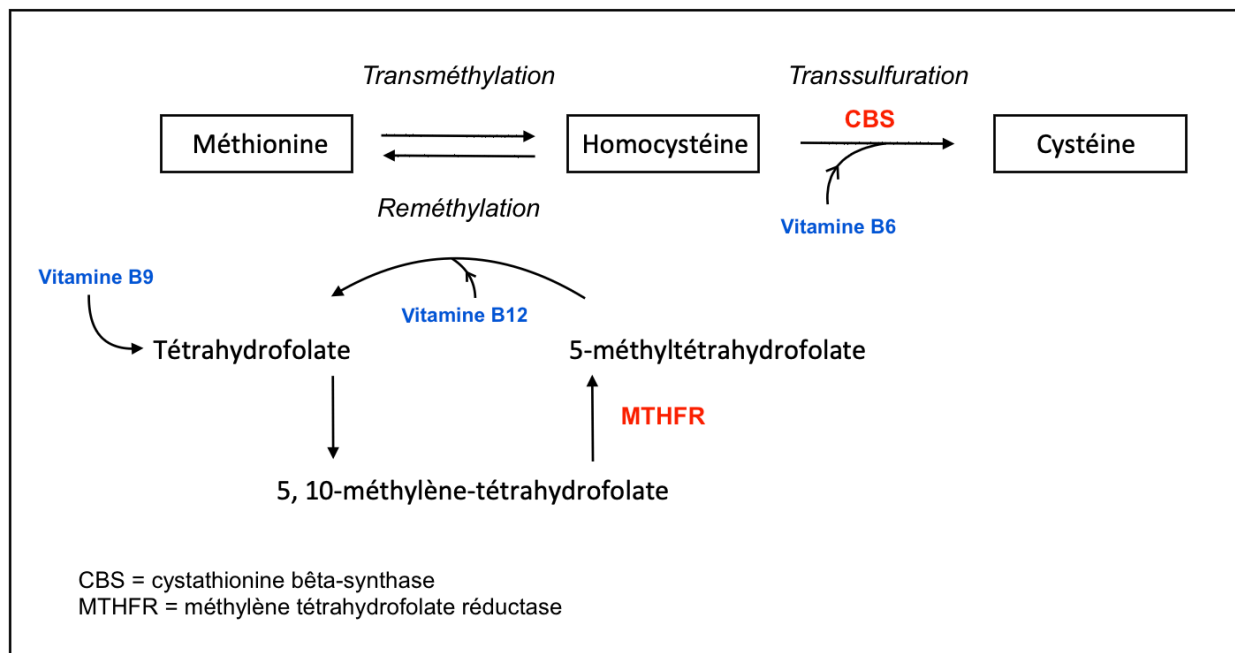


Figure 3 : Schéma simplifié du métabolisme de la méthionine

Il existe plusieurs MHM correspondant à des troubles du métabolisme de la méthionine avec homocystinurie, notamment l'homocystinurie dite « classique » par déficit en CBS, et l'homocystinurie par déficit en MTHFR qui fait partie des anomalies de la reméthylation.

L'homocystinurie classique est due à un déficit en CBS, une enzyme codée par le gène CBS porté par le chromosome 21q22.3, et dont la diminution ou l'absence d'activité induit une accumulation d'homocystéine et de méthionine dans le sang et le LCR. Sa prévalence est estimée à 1/200 000. Deux sous-types sont à distinguer, à savoir l'homocystinurie classique de type 1 et 2, selon qu'il existe ou non une activité résiduelle de la CBS, et donc une réponse à un traitement par vitamine B6 (11,12,110).

Le déficit en MTHFR est, quant à lui, secondaire à une mutation du gène MTHFR porté par le chromosome 1p36.3, et sa prévalence est inconnue. Dans cette pathologie, l'homocystéine ne

peut pas être reméthylée en méthionine, ce qui provoque une accumulation d'homocystéine dans le sang et un déficit en méthionine (17).

Sur le plan physiopathologique, l'homocystéine en excès a plusieurs effets délétères. Elle exerce une toxicité directe sur les vaisseaux artériels et veineux. Au niveau cérébral, elle passe la barrière hémato-encéphalique et s'accumule dans les neurones, perturbant le relargage de monoamines, et agissant comme un agoniste des récepteurs NMDA du glutamate. Elle provoque également des ruptures de brins d'ADN et conduit au stress oxydant, ainsi qu'à l'activation des processus d'apoptose cellulaire. L'hypométhioninémie retrouvée dans le déficit en MTHFR perturberait la synthèse de la myéline et celle de neurotransmetteurs (24).

### Clinique

Les manifestations cliniques peuvent apparaître à tout âge et sont hétérogènes d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille. Chez l'adulte, la maladie se déclare généralement par des épisodes cliniquement bruyants, parfois déclenchés par des facteurs tels qu'une intervention chirurgicale, mais la présentation est dans certains cas plus insidieuse avec des symptômes psychiatriques pouvant être isolés dans un premier temps. Il existe également des formes asymptomatiques (7,11,17,111).

#### - Déficit en CBS

L'homocystinurie classique s'exprime par une atteinte des systèmes vasculaire, oculaire, squelettique et nerveux. Elle peut se révéler chez l'adulte par une thrombose artérielle ou veineuse, ou par un tableau neurologique avec des manifestations psychiatriques (11).

Une étude concernant 63 patients atteints de déficit en CBS retrouvait des troubles psychiatriques « cliniquement importants » chez 51% d'entre eux. Il s'agissait principalement de troubles de la personnalité d'allure antisociale dans 19% des cas, de troubles du comportement dans 17% des cas, d'un EDC dans 10% des cas, et de TOC dans 5% des cas (112). Cette pathologie était souvent associée à un retard mental, les troubles du comportement à type d'impulsivité, agressivité et désinhibition se révélant plus présents chez ces patients (11,24).

Les symptômes psychotiques décrits se résumaient à des hallucinations auditives et visuelles, une désorganisation, et des idées délirantes notamment de persécution (2,24). Cependant ces signes semblent rarement associés entre eux, ne réalisant pas de franc tableau de trouble psychotique (112). Ainsi le tableau clinique peut être atypique, et ce d'autant que dans plusieurs

rapports de cas, ces symptômes semblaient associés à une certaine accélération de l'humeur (113,114). Des troubles de l'usage de substances ont également été observés (11).

Les symptômes psychiatriques sont associés à une détérioration cognitive rapide, voire un tableau de démence d'allure vasculaire (9). Des crises d'épilepsie sont possibles (24). Les complications vasculaires artérielles et veineuses sont fréquentes, et 50% des patients présenteront un événement thrombotique avant l'âge de 30 ans (9,11,115). Une ectopie cristallinienne avec une myopie est retrouvée chez 85% des patients. L'atteinte squelettique se traduit par une morphologie marfanoïde avec un risque d'ostéoporose (11,17,115).

#### - Déficit en MTHFR

Les troubles s'expriment le plus souvent dès la petite enfance, mais peuvent se déclarer à l'adolescence ou l'âge adulte. Le tableau est alors celui d'un déclin cognitif associé à une ataxie et des symptômes psychiatriques, qui peuvent révéler la maladie sachant qu'ils concerneraient la moitié des patients (17,116,117).

Sur le plan psychiatrique, le déficit en MTHFR est associé de façon plus marquée avec les troubles psychotiques chez l'adolescent et l'adulte en lien avec des altérations de la synthèse de dopamine et de la myélinisation (24). On retrouve principalement un syndrome positif, avec des hallucinations visuelles et/ou auditives, des idées délirantes, et une désorganisation (11,118). Ces tableaux cliniques conduisent fréquemment aux diagnostics de trouble schizophréniforme ou de schizophrénie (119). Un cas évoquant une catatonie a été rapporté chez une patiente de plus de 50 ans, précédé d'un syndrome dépressif dans un premier temps, suivi d'éléments psychotiques (116).

Sur le plan neurologique, on retrouve des troubles cognitifs, des neuropathies périphériques pouvant s'accompagner de crises d'épilepsie (11). Une dégénérescence subaiguë des cordons postérieurs de la moelle est possible, avec para- ou tétra-parésie et ataxie (17,118,120).



Tableau 1 : Symptômes cliniques dans les déficits en CBS et MTHFR

	Déficit en CBS	Déficit en MTHFR
Atteinte oculaire (luxation du cristallin, myopie sévère)	+	-
Atteinte squelettique (scoliose, ostéoporose, aspect marfanoïde)	+	-
Thromboses veineuses et artérielles	+	+/-
Épilepsie	+	+
Neuropathie périphérique	-	+
Sclérose combinée de la moelle	-	+
Encéphalopathie	-	+
Retard mental	+	+
Symptômes psychotiques	Rares	+
Troubles de l'humeur	+	-
TOC	+	-

### Diagnostic

En cas de suspicion diagnostique, le bilan comprend le dosage plasmatique de l'homocystéine plasmatique totale et urinaire, de la méthionine plasmatique et des vitamines B9 et B12 (11,24).

Tableau 2 : Bilan biologique dans les déficits en CBS et MTHFR

	Homocystéine plasmatique	Homocystéine urinaire	Méthionine	B12/B9
Déficit en CBS	Augmentée > 100 $\mu$ M	Basse	Augmentée	Normales
Déficit en MTHFR	Augmentée > 100 $\mu$ M	Basse	Basse	B12 normale B9 basse

La mesure de l'activité enzymatique CBS ou MTHFR sur fibroblastes et le séquençage des gènes concernés confirment le diagnostic (9).

Les diagnostics différentiels doivent également être écartés, notamment les carences vitaminiques d'origine nutritionnelle, l'atrophie gastrique et d'autres troubles du métabolisme de la méthionine.

L'IRM cérébrale peut être normale, ou montrer des lésions de démyélinisation dans le déficit en MTHFR, des accidents vasculaires cérébraux, une atrophie, des occlusions veineuses. L'IRM médullaire peut montrer un hypersignal des cordons postérieurs de la moelle dans le déficit en MTHFR, similaire à celui retrouvé dans la maladie de Biermer (11,24).

Un dépistage peut être réalisé chez les apparentés asymptomatiques d'un cas documenté (11). Le dépistage néonatal, quant à lui, est proposé dans 14 pays d'Europe pour le déficit en CBS ; en France, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2023, l'homocystinurie classique est incluse dans le programme national de dépistage néonatal systématique. Celui-ci est d'abord réalisé grâce au test de Guthrie, utilisant la méthionine comme marqueur, et prévoit le recours au dosage de l'homocystéinémie totale en seconde intention afin de réduire le nombre de faux positifs (115,121).

### Traitement et évolution

En l'absence de traitement, la maladie évolue progressivement vers des complications neurologiques, et/ou vasculaires dans le déficit en CBS où 25% des patients décèdent avant l'âge de 30 ans suite à un accident thrombotique (115). Ces complications peuvent généralement être évitées grâce à la mise en place d'un traitement précoce (11).

Dans les déficits en CBS de type 1, l'administration de vitamine B6 permet la stimulation de l'activité résiduelle de la CBS et la reprise du métabolisme de l'homocystéine, associée à une supplémentation en vitamines B9 et B12 stimulant la voie de la reméthylation, afin de diminuer les concentrations plasmatiques d'homocystéine (17,115).

Dans les déficits en CBS de type 2, l'administration de bétaïne (Cystadane®), un donneur de méthyl, permet la transformation de l'homocystéine en méthionine via une voie métabolique accessoire, associée à une supplémentation en vitamines B9 et B12, ainsi qu'à un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine (8,12,115).

Le traitement est considéré comme efficace si le taux d'homocystéine est inférieur à 50  $\mu\text{mol/l}$  dans les déficits en CBS de type 1, et à 100  $\mu\text{mol/l}$  dans le type 2.

Le traitement du déficit en MTHFR, quant à lui, repose sur l'utilisation combinée de bétaïne (Cystadane®) et de vitamine B9.

Les symptômes psychiatriques sont classiquement améliorés, voire disparaissent grâce à une prise en charge thérapeutique adaptée (8,113,116). Des traitements psychotropes peuvent cependant être nécessaires. Les inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 tels que la carbamazépine ou les phénytoïnes seraient néanmoins à éviter car ils augmentent le taux d'homocystéine plasmatique (9). L'introduction d'un antipsychotique chez un patient atteint de déficit en MTHFR nécessiterait de surcroît une surveillance attentive de l'apparition d'un syndrome métabolique qui serait plus fréquente dans cette pathologie (17).

### **3.7. Leucodystrophie métachromatique**

#### *Épidémiologie et physiopathologie*

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie lysosomale de transmission autosomique récessive. Sa prévalence est estimée à environ 1,5/100000 (122). Elle est secondaire à une mutation du gène ARSA, localisé sur le chromosome 22q13.13 et codant pour une enzyme située dans le lysosome des cellules, l'arylsulfatase A (ARSA). Il existe plus d'une centaine de mutations identifiées sur ce gène et certains allèles sont associés à une activité enzymatique résiduelle. Il est à noter que la mutation I179S à l'état hétérozygote composite est responsable d'un phénotype particulier chez l'adulte, caractérisé par des symptômes psychiatriques inauguraux (123). Dans de rares cas, la LDM est causée par une mutation du gène PSAP codant pour la saposine B, une protéine activatrice de l'arylsulfatase A (122). L'ARSA permet la dégradation des sulfatides, des glycosphingolipides impliqués notamment dans la synthèse de la myéline. Le déficit en ARSA entraîne une accumulation des sulfatides dans certains organes tels que les reins ou la vésicule biliaire, mais également dans le système nerveux où les dépôts métachromatiques se situent dans les neurones, les cellules gliales comme les oligodendrocytes et les cellules de Schwann, conduisant à des phénomènes de mort cellulaire et de démyélinisation, principalement au niveau du système nerveux central, mais également du système nerveux périphérique (124,125).

Les hypothèses physiopathologiques de la LDM semblent actuellement reposer sur la démyélinisation à prédominance fronto-temporale et le déficit d'activité de l'ARSA (125).

#### *Clinique*

Historiquement, il existe plusieurs formes de LDM selon l'âge d'apparition de la maladie, allant de la forme infantile tardive rapidement létale, à la forme adulte d'évolution plus lente. Cette dernière concerne 18 à 20% des patients, et s'exprime après l'âge de 17 ans, parfois jusqu'à 60 ans (11,122). Le tableau clinique se caractérise par une atteinte neurologique,

affectant les fonctions motrices et cognitives, et des manifestations psychiatriques. Deux phénotypes se distinguent selon que les symptômes inauguraux sont psychiatriques ou neurologiques. Dans la forme à début psychiatrique, les signes neurologiques peuvent n'apparaître qu'après plusieurs années d'évolution (11,24,125).

Sur le plan psychiatrique, la clinique est dominée par les symptômes psychotiques proches de ceux de la schizophrénie, marqués par des idées délirantes, des hallucinations auditives, une désorganisation et un syndrome négatif (11,24,125,126). Leur fréquence parmi les patients adultes serait d'environ 25 à 40%. De rares cas d'épisodes dépressifs, dont un chez une femme en période périnatale, et de syndromes catatoniques ont été rapportés. Des troubles de l'usage de substances ont aussi été décrits (125,127).

Sur le plan neurologique, on retrouve des signes progressifs de démence d'allure fronto-temporale, avec désinhibition et labilité émotionnelle pouvant faire évoquer à tort une hypomanie. Les symptômes tels que la perte de fluidité verbale, les troubles de la mémoire et des fonctions exécutives doivent conduire à réévaluer un éventuel diagnostic psychiatrique (24,125,126,128,129).

L'atteinte motrice peut se restreindre à une neuropathie périphérique isolée, de type polyneuropathie démyélinisante, souvent asymptomatique. Les patients peuvent présenter une dystonie évoluant vers une paraparésie, une tétraparésie, voire une tétraplégie spastique secondaires à la démyélinisation, des crises d'épilepsie, une ataxie cérébelleuse ou une atrophie optique (11,12,122).

### Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une sulfatidurie élevée, et d'une diminution de l'activité de l'arylsulfatase A sur les fibroblastes cutanés ou les leucocytes en culture. La confirmation du diagnostic par le séquençage du gène ARSA ou PSAP, et l'identification des mutations est indispensable, car dans la population générale, 7 à 15% présentent un pseudo-déficit en ARSA, correspondant à une diminution de l'activité enzymatique sans retentissement clinique (122,124).

L'IRM cérébrale montre une leuco-encéphalopathie diffuse périventriculaire à prépondérance fronto-temporale, symétrique, voire une atrophie cérébrale. La progression est antéro-postérieure, atteignant le cervelet et le tronc cérébral. Les lésions de la substance blanche peuvent être observées à l'imagerie avant l'apparition des troubles neurologiques ; ce qui souligne l'importance de la réalisation d'un tel examen chez les patients présentant des symptômes psychotiques (125).

L'ENMG peut aider au diagnostic de neuropathie périphérique démyélinisante.

Un conseil génétique peut être proposé afin de dépister les apparentés atteints, et le diagnostic prénatal est possible (122).

### Traitement et évolution

La maladie évolue sur une durée de 20 à 30 ans, de façon variable selon les patients, alternant entre des phases de stabilité et d'aggravation, avec une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives allant jusqu'au décès (122).

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif, mais plusieurs essais sont en cours concernant la greffe allogénique de moelle osseuse, la thérapie génique et l'administration intra-veineuse d'enzymes de synthèse (122,124).

Il existe peu de données concernant l'utilisation des traitements psychotropes dans cette pathologie.

## **3.8. Adrénoleucodystrophie liée à l'X**

### Épidémiologie et physiopathologie

L'ALD est une maladie peroxysomale de transmission récessive liée à l'X, due à une mutation du gène ABCD1 situé sur le chromosome Xq28 et codant pour l'ADLP, une protéine transmembranaire peroxysomale impliquée dans le transport des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) du cytosol vers le peroxysome (cf. figure 4) (24,130,131).

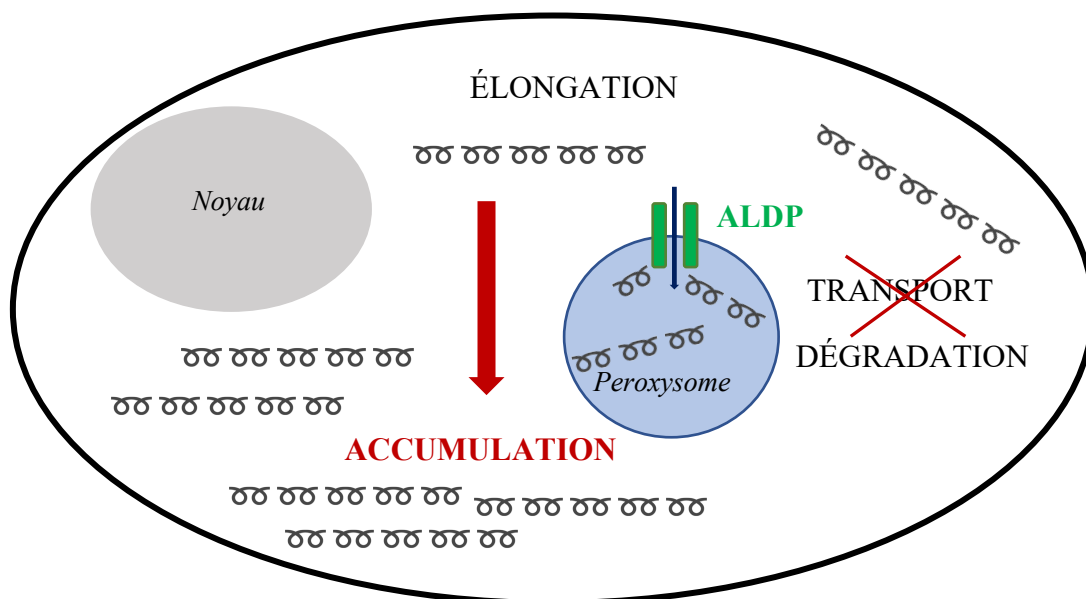


Figure 4 : Schéma simplifié du métabolisme des acides gras à longues chaînes  
(d'après le site de l'association Ela)

Le déficit en ADLP provoque une accumulation des AGTLC saturés, notamment au niveau de la corticosurrénale et de la substance blanche du système nerveux, d'où le terme d'« adrénoleucodystrophie », et dans les cellules de Leydig testiculaires (24,130).

Il existe environ 900 mutations rapportées, sans lien établi à ce jour entre ces différents génotypes et les phénotypes décrits. L'incidence est estimée à 1/17000, et si l'atteinte est plus fréquente et sévère chez l'homme, 80% des femmes porteuses de la mutation présenteront des symptômes (11,131).

Sur le plan neurologique, l'hypothèse physiopathologique repose sur la perturbation de l'homéostasie des AGTLC dans les cellules gliales, et sur une possible réponse immunitaire dirigée contre les AGTLC accumulés, favorisée par une rupture de la barrière hémato-encéphalique, ces deux processus contribuant à altérer la fonction axonale et, éventuellement, la myéline. Les lésions de démyélinisation atteignent alors majoritairement le cortex pariétal et occipital, le thalamus, le corps calleux et le tronc cérébral, et plus rarement les zones corticales antérieures (24,131–133). Concernant les corticosurrénales, l'accumulation d'AGTLC dans la membrane cellulaire des cellules du cortex surrénalien serait responsable d'un défaut de réponse à l'ACTH (134).

### Clinique

Les manifestations cliniques peuvent apparaître dès l'âge de 2-3 ans, et jusqu'à un âge tardif, associant une atteinte corticosurrénalienne, testiculaire et neurologique. Deux formes neurologiques existent : l'adrénomyélongueuropathie (AMN) encore appelée adrénomyélinopathie paraplégique spastique, et l'adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc). L'ALDc est l'expression classique de la maladie dans l'enfance, correspondant à une leucodystrophie inflammatoire provoquant des lésions de démyélinisation, tandis que l'AMN est la forme la plus fréquente chez l'adulte, se déclarant vers l'âge de 20 ou 30 ans, avec une pénétrance complète après 60 ans. De façon plus rare, une ALDc isolée ou compliquant une AMN peut apparaître chez l'adulte, touchant alors surtout les hommes hémizygotes (5,11,130). Les présentations psychiatriques, prédominantes dans l'ALDc, précèdent généralement les symptômes moteurs de plusieurs années (8,11,134).

Sur le plan psychiatrique, des modifications progressives du comportement sont souvent observées vers l'âge de 30 ans (134). Les troubles de l'humeur sont au premier plan, à type de syndromes maniaques typiques le plus souvent, mais aussi d'états dépressifs, et peuvent être accompagnés de symptômes psychotiques qui sont, quant à eux, rarement isolés. Des troubles de l'usage de substances sont également rapportés (8,11,24,134)

Sur le plan neurologique, les deux formes sus-citées sont à distinguer. L'AMN correspond à une myélopathie chronique avec des troubles de la marche, de l'équilibre, une paraparésie spastique progressive, des troubles sphinctériens avec incontinence, et une neuropathie périphérique. Dans l'ALDc, associés aux manifestations psychiatriques sont retrouvés des symptômes neurologiques d'évolution plus rapide, caractérisés par des altérations de la marche, de la coordination, des déficits auditifs et visuels, et des crises d'épilepsie. Un tableau de démence fronto-temporale est plus rarement observé lorsque les zones corticales antérieures sont affectées (4,11,24,130).

L'insuffisance corticosurrénalienne correspond à une maladie d'Addison avec mélanodermie, asthénie, nausées, douleurs abdominales et anorexie, hypotension et hypoglycémie. Elle touche très rarement les femmes. Chez l'homme, la fonction surrénalienne est normale dans 1/3 des cas au moment de la présentation clinique neurologique ou psychiatrique (134).

Il peut exister une insuffisance testiculaire, avec atrophie testiculaire et gynécomastie, troubles du désir sexuel, dysfonction érectile et faible pilosité (130).

### Diagnostic

Le diagnostic repose sur le dosage des AGTLC plasmatiques, et la recherche d'une mutation du gène ABCD1. Une analyse fonctionnelle sur les fibroblastes cutanés en culture peut être réalisée (130,131).

L'IRM cérébrale retrouve souvent un hypersignal symétrique de la substance blanche en T2, débutant dans le splénium du corps calleux, et se propageant dans les régions pariéto-occipitales. Une progression vers les régions antérieures est possible, et dans 15% des cas une atteinte frontale précoce est retrouvée. Il peut exister des anomalies neuroanatomiques de localisation cérébelleuse. Chez les patients présentant une AMN, des IRM cérébrales peuvent être réalisées régulièrement afin de détecter rapidement une évolution vers une ALDc (24,134). L'insuffisance surrénalienne peut être objectivée par un test au synacthène.

Concernant les fonctions testiculaires, les concentrations de testostérone peuvent être abaissées et les taux de gonadotrophines élevés (130)

Un conseil génétique peut être proposé afin d'identifier les individus porteurs, et le diagnostic prénatal est possible. Il existe un dépistage néonatal dans certains États aux Etats-Unis (131).

### Traitement et évolution

L'AMN se caractérise par une évolution progressive, et l'espérance de vie des patients atteints est proche de la normale à la différence de l'ALDc qui est généralement rapidement évolutive, pouvant conduire à un état déficitaire et à terme au décès. Cependant, des formes cérébrales dites « arrêtées » ou chroniques sont décrites, où les lésions de démyélinisation se stabilisent parfois pendant plusieurs années. Une surveillance rapprochée reste cependant nécessaire du fait du risque majoré de reprise d'une progression rapide de la maladie (130).

Sur le plan thérapeutique, l'ALDc à un stade précoce peut être traitée par une greffe de cellules hématopoïétiques allogènes, ayant pour but d'empêcher la démyélinisation (131).

Une supplémentation hormonale est mise en place en cas d'insuffisance surrénalienne. L'existence d'une insuffisance corticosurrénalienne et d'un éventuel traitement par corticothérapie substitutive peuvent conduire à l'apparition de symptômes thymiques parfois marqués (24,130).

Sur le plan psychiatrique, il existe une tendance à la résistance des symptômes aux traitements psychotropes. Les antipsychotiques de seconde génération sont à privilégier, du fait d'un moindre risque d'effets secondaires moteurs. Une vigilance particulière est malgré tout nécessaire en cas d'insuffisance surrénalienne. En effet, les traitements antipsychotiques ayant des propriétés adrénolytiques tels que l'olanzapine ou la clozapine peuvent aggraver une éventuelle hypotension, de même qu'en cas d'utilisation d'une lithiothérapie, l'hypoaldostéronisme peut entraîner une augmentation de la lithémie du fait de l'hyponatrémie générée (24,134).

## **3.9. Xanthomathose cérébrotendineuse**

### Épidémiologie et physiopathologie

La XCT est une maladie à transmission autosomique récessive, ayant une prévalence estimée à 1/50000. Elle est due à des mutations du gène CYP27A1 situé sur le chromosome 2q33, codant pour la stérol 27-hydroxylase hépatique, une enzyme mitochondriale intervenant dans le métabolisme des acides biliaires. Une cinquantaine de mutations ont été identifiées (24,135).

La bile est composée d'acides biliaires (AB) primaires synthétisés par les hépatocytes grâce à l'action de 17 enzymes, et secondaires formés dans l'intestin. Les AB primaires, à savoir l'acide chénodésoxycholique et l'acide cholique, résultent de la transformation du cholestérol, notamment suite à une étape d'oxydation de la chaîne latérale du cholestérol catalysée par la



stérol 27-hydroxylase. Les AB primaires exercent ensuite un rétrocontrôle négatif sur la synthèse du cholestérol et leur propre voie métabolique (136) (cf. figure 5).

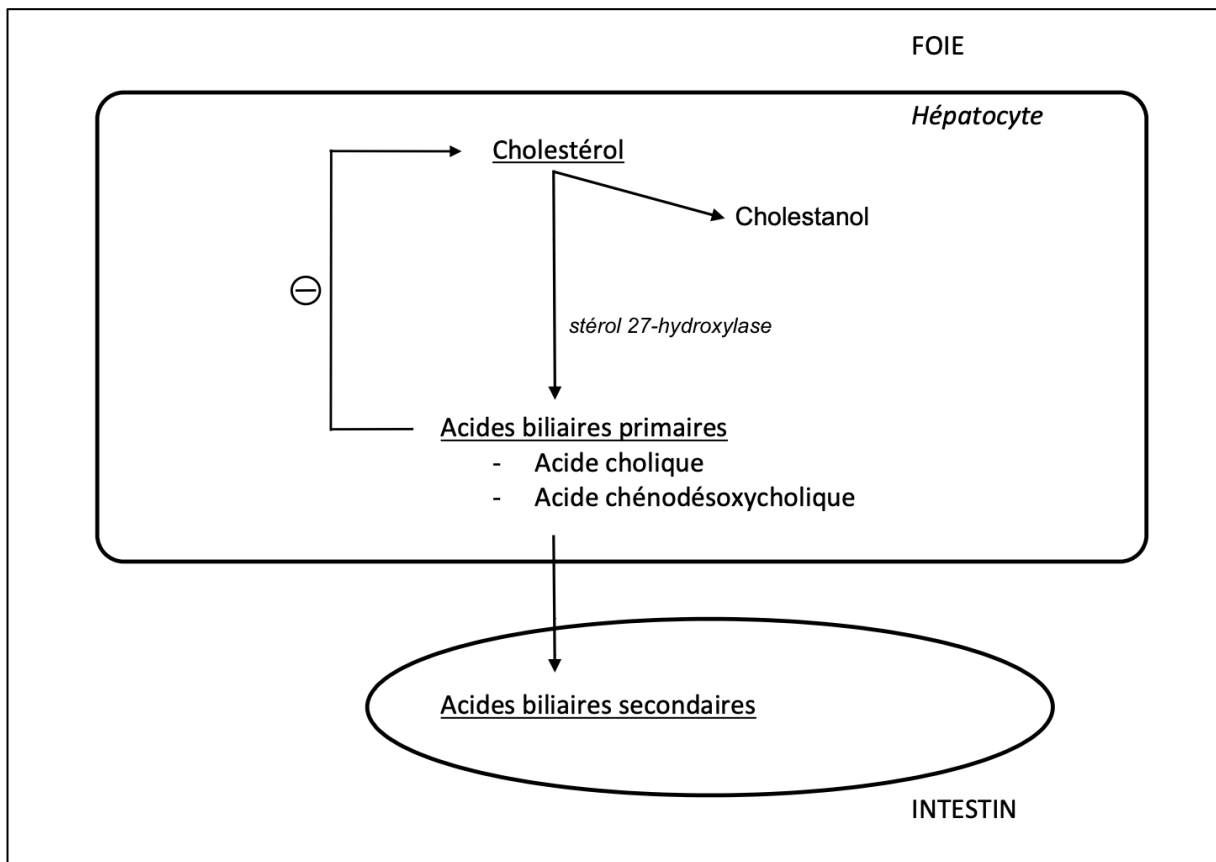


Figure 5 : Schéma simplifié du métabolisme des acides biliaires

Le déficit en stérol 27-hydroxylase conduit à un excès de production de cholestérol par absence de rétrocontrôle, et à l'accumulation de cholestérol et de son principal catabolite, le cholestanol, dans différents tissus comme le cerveau, le cristallin et les tendons (11,17,135). Au niveau cérébral, ces dépôts sont retrouvés au sein des noyaux gris centraux, du cervelet, et de la substance blanche, conduisant à une dystrophie neuroaxonale avec une perte axonale et des lésions de démyélinisation (24,137).

### Clinique

Les présentations cliniques de la XCT sont assez variables. La maladie s'exprime généralement dans l'enfance par des symptômes tels qu'un ictère néonatal, une diarrhée chronique, une cataracte juvénile qui révèle d'ailleurs la maladie dans 75% des cas, une épilepsie, voire un déficit intellectuel léger. Cependant, le diagnostic est plus souvent posé à l'âge adulte (11,17,135).

La fréquence des manifestations psychiatriques dans la XCT est plutôt mal connue. Dans une série de 13 cas, des symptômes psychiatriques ont été rapportés chez 6 patients (137). Au-delà, parmi les 425 cas de XCT décrits dans la littérature, 54 patients présentaient des manifestations psychiatriques (137). Ces signes pourraient d'ailleurs précéder l'apparition des symptômes neurologiques chez 10% des patients (21).

Chez l'adolescent ou le jeune adulte, il s'agit principalement de troubles de la personnalité et du comportement avec agressivité, chez des patients ayant parfois des antécédents de TDAH ou TOP dans l'enfance (137,138). Des syndromes dépressifs avec idées suicidaires ont été observés. De rares cas de syndromes psychotiques avec idées délirantes et hallucinations auditives ont été décrits, et un cas de syndrome catatonique a été rapporté chez un jeune patient de 27 ans (9,11,24,135,137). Un déficit intellectuel est enfin retrouvé chez plus de 50% des patients après l'âge de 20 ans (9).

Vers la troisième décennie, les symptômes psychiatriques sont souvent associés à une démence d'allure fronto-temporale, avec des troubles du comportement et de la personnalité, voire également des manifestations dépressives et psychotiques (9,135).

Sur le plan neurologique, on observe souvent des syndromes pyramidaux et cérébelleux avec ataxie apparaissant entre 20 et 40 ans, ainsi qu'une épilepsie, une neuropathie périphérique ou des symptômes extrapyramidaux atypiques (135).

Quant à eux, les xanthomes tendineux apparaissent vers l'âge de 30 ans au niveau des tendons d'Achille, des tendons extenseurs des coudes et des mains, des tendons patellaires et des tendons du cou (9,11,24). Il existe autrement un risque augmenté d'athérosclérose et d'ostéoporose (137).

### Diagnostic

Chez l'adulte, une XCT doit être suspectée devant la présence de 2 symptômes parmi les suivants : diarrhée chronique, cataracte précoce, xanthomes tendineux, atteinte neurologique. Le diagnostic repose sur une l'augmentation des concentrations plasmatiques de cholestanol, avec des niveaux circulants de cholestérol normaux ou bas, et un rapport cholestanol/cholestérol augmenté ( $> 1/1000$ ) (24,135).

L'IRM cérébrale montre un hypersignal bilatéral en T2 FLAIR intéressant notamment les noyaux dentelés et la substance blanche du cervelet (135).

L'EMG peut retrouver une neuropathie sensitivomotrice axonale et/ou démyélinisante (139).

Un conseil génétique peut être proposé, et un diagnostic prénatal est possible (135).

### Traitement et évolution

En l'absence de traitement, la maladie évolue jusqu'au décès vers l'âge de 50-60 ans. L'introduction précoce d'un traitement par acide chénodésoxycholique, l'un des AB primaires, prévient l'accumulation de cholestérol et de cholestanol en restaurant le rétrocontrôle négatif sur la voie de biosynthèse du cholestérol et des acides biliaires. Il permet d'interrompre, voire parfois d'inverser l'évolution de la maladie, avec une amélioration des symptômes psychiatriques, des troubles cognitifs, et des marqueurs neuroanatomiques sus-cités. (9,11,17,24,135,137)

## **4. Cas clinique**

### **4.1. Données cliniques initiales**

J'ai rencontré Mme X en janvier 2020, alors que j'effectuais mon premier stage en tant qu'interne dans une unité d'hospitalisation pour adultes en service fermé au CH Charles Perrens. Elle avait été adressée au SECOP (Service d'Évaluation de Crise et d'Orientation Psychiatrique) par les urgences du CHU Pellegrin, après avoir été retrouvée par la police, errante sur la voie publique en sous-vêtements et tenant des propos incohérents.

Elle était alors âgée d'une trentaine d'années, vivait en couple depuis 2 mois et n'avait pas d'enfant. Elle était issue d'une fratrie de 4 enfants. Ses parents, personnes ressources au sein d'un entourage plutôt pauvre, n'habitaient pas dans la région. Sur le plan professionnel, elle travaillait dans le milieu de la santé et venait de prendre un poste, alors qu'elle était en arrêt de travail depuis 2016. Sur le plan social, nous avons notion qu'une curatelle renforcée avait été mise en place en juin 2019, et Mme X bénéficiait d'une pension d'invalidité.

Ses antécédents médico-chirurgicaux comprenaient une épilepsie généralisée suivie par une neurologue depuis 2017 et traitée par lamotrigine, un canal carpien opéré, un reflux gastro-œsophagien. Un diagnostic génétique de porphyrie aiguë intermittente (PAI) avait été posé en 2017, dans le cadre de la recherche de cas à la suite du diagnostic de l'un de ses apparentés au second degré. Mme X était donc connue comme porteuse saine de PAI. Il y avait également un antécédent d'amputation de deux orteils au pied droit, en septembre 2019, à la suite d'une automutilation mal expliquée.

Sur le plan psychiatrique, nous avons connaissance d'un antécédent de TCA, de trouble de la personnalité émotionnellement labile, de trouble anxieux avec phobie sociale et de trouble dépressif récurrent, avec plusieurs tentatives de suicide. Un trouble bipolaire avait également

été évoqué, suite à un premier virage maniaque de l'humeur. Mme X avait été hospitalisée plusieurs fois en psychiatrie.

Aux urgences de l'hôpital Pellegrin, Mme X présentait une agitation psychomotrice et une désorganisation psycho-comportementale, avec notamment une désinhibition et un discours diffluent avec des coqs à l'âne. L'examen neurologique était normal.

Le test salivaire était positif pour le THC, les benzodiazépines et les morphiniques sans consommation d'alcool. Le bilan sanguin retrouvait une légère cytolyse hépatique (ASAT 70 UI/L, ALAT 93 UI/L) et une anémie normocytaire à 10,4 g/dL.

Au SECOP, la patiente était décrite comme ayant un contact désinhibé avec irritabilité, une instabilité psychomotrice, une labilité émotionnelle et une hyperesthésie, un maniérisme, un discours diffluent avec tachyphémie et coqs à l'âne, des rires immotivés avec un doute sur d'éventuelles hallucinations auditives. La critique des troubles était faible. Elle rapportait une tristesse de l'humeur et une difficulté à gérer le stress dans le contexte d'une reprise récente du travail. Elle n'avait pas d'idées suicidaires. Son traitement était le suivant : fluoxétine 60 mg/j, aripiprazole 20mg, alprazolam 0,5mg, lamotrigine 200mg, alimémazine 15mg, cyamémazine 25mg, oxynorm 5mg qu'elle ne prenait pas, et remplaçait par du tramadol LP 150mg, et des patchs de lidocaïne.

Dans l'hypothèse d'un nouveau virage maniaque sous antidépresseur probablement favorisé par la consommation de THC, la fluoxétine instaurée en septembre a été interrompue, l'aripiprazole majoré à 30mg/j, et un traitement par olanzapine à raison de 20mg/j a été introduit. Le dosage de la lamotrigine était normal (3,2 µg/mL), de même que l'ECG. C'est dans ce contexte qu'elle a été transférée dans le service Régis du Pôle de Psychiatrie Générale et Universitaire en soins sous contrainte à la demande d'un tiers.

A l'entrée dans le service, la patiente était calme, de contact fluctuant. Elle présentait une tristesse de l'humeur, une hyperesthésie, une hypersyntonie, une tachypsychie, un discours diffluent et circonlocutoire, des perturbations du sommeil à type d'insomnie depuis plusieurs jours, et une anorexie avec perte de poids. Elle ne se rappelait pas l'épisode ayant conduit à son hospitalisation. Seulement deux jours après son arrivée, le contact était amélioré, le discours cohérent et organisé, bien que centré sur la reprise du travail et la sortie d'hospitalisation. Les symptômes d'accélération de l'humeur semblaient nettement diminuer.

Au total, le tableau évoquait une manie atypique, voire confuse, dont les symptômes régressaient rapidement. Dans ce contexte de tableau psychiatrique atypique avec antécédent de porphyrie aiguë intermittente asymptomatique, une reprise plus détaillée de l'anamnèse

récente a été effectuée afin d'étayer l'hypothèse d'une éventuelle crise de porphyrie et de discuter de l'indication d'un dosage des précurseurs.

## 4.2. Démarche diagnostique

Pour cela, nous avons consulté le site internet du Centre Français de Porphyrie, constituant un outil pratique et précis, listant les symptômes cliniques et offrant l'accès à une base de données permettant de vérifier la compatibilité des traitements avec cette pathologie. D'une part, cela nous a permis de confronter les symptômes connus de la patiente avec la liste proposée qu'il s'agisse de signes psychiatriques, somatiques ou d'anomalies du bilan biologique, et ainsi les reconnaître comme pouvant intégrer un tableau de crise de PAI. D'autre part, nous avons pu interroger la patiente, les différents intervenants de santé l'ayant récemment rencontrée, et consulter son dossier médical afin de rechercher d'autres symptômes évocateurs qui n'auraient pas été clairement retenus, notifiés, ou qui auraient déjà été rattachés – peut-être à tort – à une autre cause.

Cela nous a conduits à établir une liste d'arguments en faveur d'un tel diagnostic, sachant que chaque élément souligné dans cette liste correspond à un facteur pourvoyeur de crise de porphyrie, ou à un symptôme de crise aiguë :

- En interrogeant la patiente concernant l'automutilation de ses orteils en août 2019, ainsi que son dossier médical, nous constatons que celle-ci ne pouvait s'expliquer sur l'épisode en question, mais rapportait avoir « senti un cheveu faire garrot autour de son hallux », l'avoir trouvé « rouge », et avoir tenté de l'enlever à l'aide d'un couteau. Elle était à jeûn depuis 24h. Plusieurs hypothèses ont alors été soulevées - outre l'alcoolisation - notamment des hallucinations visuelles, voire cénesthésiques. Elle avait été transférée au SECOP pour évaluation, et présentait une instabilité psychomotrice avec un contact fluctuant, sans élément psychotique, ni maniaque franc. Un traitement par diazépam avait été administré.
- Mme X avait présenté une première crise d'épilepsie généralisée en 2017. Il est à noter qu'une deuxième crise s'était produite en septembre 2019, période à laquelle la patiente était traitée par tramadol suite à son amputation, traitement faisant partie des médicaments porphyrinogènes. Le TDM cérébral réalisé était normal, l'examen neurologique retrouvait des réflexes ostéotendineux vifs et diffus. Il existait une hyponatrémie à 130 mmol/L au bilan sanguin. Un traitement anxiolytique par clobazam avait été prescrit pour une courte durée.

- Son médecin généraliste avait retrouvé une hyponatrémie en décembre 2019, avec une légère cytolyse hépatique (ASAT 90 UI/L, ALAT 78 UI/L, PAL 113 UI/L) lors d'un bilan réalisé devant un syndrome abdominal douloureux intense et continu évoluant depuis plusieurs semaines, résolutif quelques jours avant l'épisode psychiatrique actuel. A posteriori, la patiente évoquait avoir eu des urines foncées à cette période. Elle aurait également fait une nouvelle crise d'épilepsie non-médicalisée, dans un contexte de majoration des consommations d'alcool, de restriction alimentaire et de consommation de tramadol.
- Au début du mois de janvier 2020, Mme X rapportait une anorexie, des nausées avec vomissements, et des douleurs abdominales.

Dans ce contexte, les précurseurs urinaires ont été dosés. Le diagnostic de crise aiguë de porphyrie aiguë intermittente a été confirmé par des taux d'ALA à 3 fois la normale (78  $\mu\text{mol/L}$ ,  $N < 38$ ) soit 15,4  $\mu\text{mol/mg}$  de créatinine ( $N < 3$ ), et de PBG à 15 fois la normale (128  $\mu\text{mol/L}$ ,  $N < 9$ ) soit 25,3  $\mu\text{mol/mg}$  de créatinine ( $N < 1$ ). La connaissance de ce diagnostic a permis la mise en place d'une surveillance neurologique quotidienne à la recherche de l'apparition d'un déficit sensitif ou moteur, d'une hydratation et d'un contrôle biologique des électrolytes, et la contre-indication définitive de certains traitements comme le tramadol. La patiente a ensuite été transférée dans un service de médecine interne, où elle a bénéficié de 3 injections de Normosang® 3 mg/kg, permettant une normalisation des taux de précurseurs urinaires, avec un dosage d'ALA à 26,6  $\mu\text{mol/L}$  soit 4,4  $\mu\text{mol/mg}$  de créatinine.

### **4.3. Évolution clinique**

Mme X a par la suite présenté d'autres épisodes possiblement évocateurs de crises de PAI, dont certains confirmés par des dosages des précurseurs urinaires. C'est ainsi qu'en avril 2020, elle aurait présenté deux crises d'épilepsie sur son lieu de travail. En septembre 2020, elle a été hospitalisée pour des idées suicidaires par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) dans un contexte de reprise des alcoolisations. Un traitement par diazépam a été introduit dans le cadre du sevrage alcoolique, mais les précurseurs n'ont pas été dosés dans la mesure où la patiente est sortie rapidement, contre avis médical.

En décembre 2020, Mme X a fait une tentative de suicide par IMV (furosémide, kétoprofène) avec alcoolisation, ayant pour conséquence une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle améliorée par réhydratation. Elle rapportait alors des douleurs abdominales, des vomissements

et un syndrome dépressif évoluant depuis plusieurs semaines. L'examen clinique ne retrouvait pas de déficit neurologique. Le contact était inhibé, la thymie basse, et une labilité émotionnelle avec persistance d'idées suicidaires était décrite. Sur le plan biologique, sont retrouvées une hypomagnésémie avec hypokaliémie, une anémie normocytaire à 10,2 g/dL, avec haptoglobine normale et LDH peu augmentés n'évoquant pas une anémie hémolytique, une cytolyse hépatique (ASAT à 7 fois la normale soit 254 UI/L, ALAT à 2 fois la normale soit 111 UI/L), et une thrombopénie à 129 G/L. Le dosage du PBG revient fortement positif (PBG 63,3  $\mu\text{mol/L}$ , ALA 31,89  $\mu\text{mol/L}$  soit 11,7  $\mu\text{mol/mg}$  de créatinine). Un traitement par Normosang® 3 mg/kg a été instauré pendant 4 jours, permettant une amélioration rapide des symptômes thymiques. Son traitement psychotrope et antalgique ne comporte alors aucun traitement porphyrinogène. Dans ce contexte, un traitement par Givosiran® a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Une demande d'ATU nominative a été réalisée et le traitement a pu être débuté en janvier 2021 à la dose de 2,5 mg/kg, soit 150mg en sous-cutané.

Il est à noter que la patiente n'aurait pas présenté de crise aiguë de PAI avant décembre 2021 dans un contexte infectieux (pleuro-pneumopathie enkystée). Sur le plan psychiatrique, la thymie restait relativement instable avec une nette tendance dépressive, et des idées suicidaires fluctuantes, sans nécessité d'hospitalisation.

Il semble qu'au cours de l'année 2022, la patiente n'ait présenté qu'un épisode de crise aiguë de PAI en février dans un contexte infectieux, et que son état clinique se soit par la suite amélioré tant sur le plan des douleurs abdominales que sur le plan thymique. Elle a interrompu son suivi psychiatrique, mais n'a pas nécessité d'hospitalisation en urgence en psychiatrie dans l'année. En revanche, elle était régulièrement suivie en médecine interne, dans le cadre des injections de Givosiran®.

Malheureusement, Mme X a été victime d'une agression à la fin du mois d'août 2022, et n'a pas pu recevoir sa cure de Givosiran®. Elle a par la suite été hospitalisée, et présentait une nouvelle crise aiguë de porphyrie. Elle décrivait notamment une confusion avec troubles du comportement la nuit précédente. La patiente a rencontré une équipe de psychiatrie de liaison, et a pu regagner son domicile suite à l'amélioration de son état clinique. Elle a été retrouvée décédée à son domicile quelques jours plus tard, dans les suites d'une IMV.

Concernant le cas de Mme X, il est particulièrement intéressant de relever qu'elle était diagnostiquée porteuse saine de PAI depuis 2017, et de noter la difficulté de remise en question du statut asymptomatique de la maladie, probablement favorisée par la multiplication des intervenants au cours des consultations aux urgences ou des relais pris auprès de différents

spécialistes. Par ailleurs, plusieurs diagnostics psychiatriques avaient été posés, considérés comme « primaires » bien qu'a posteriori ils puissent être discutés comme étant, au moins pour la plupart, « secondaires ». L'instabilité de sa présentation clinique, l'errance médicale de Mme X et la gravité de ses comorbidités, notamment en termes de troubles de l'usage de substances ont rendu difficile la remise en question de ces diagnostics psychiatriques et la prise en compte d'un tableau plus global. Ainsi, il me paraît intéressant de nous pencher plus en détails sur l'histoire globale de sa maladie et de tenter d'identifier le contexte dans lequel les différents diagnostics avaient pu être posés, et ce depuis l'âge du début des troubles.

#### **4.4. Étude a posteriori de l'histoire globale de la maladie**

Mme X rencontrait des difficultés depuis l'âge de 14 ans. Sa famille avait alors remarqué un changement dans son comportement, voire sa personnalité, avec apparition d'une hyperréactivité émotionnelle et de difficultés relationnelles. Elle avait présenté des symptômes de TCA dès l'âge de 16 ans, et avait été hospitalisée pour la première fois cette année-là à la suite d'une tentative de suicide. Un trouble psychotique aurait alors été évoqué. Plusieurs hospitalisations ont par la suite été nécessaires, notamment à la suite d'une deuxième tentative de suicide par IMV alors qu'elle avait 24 ans. Parmi les diagnostics posés, on retrouve un trouble de la personnalité émotionnellement labile, un trouble anxieux avec phobie sociale et un trouble dépressif récurrent. De multiples lignes thérapeutiques avaient été mises en place, notamment des antidépresseurs et des thymorégulateurs de la famille des antipsychotiques de 2<sup>e</sup> génération, sans franche amélioration.

Parallèlement, il est à noter que Mme X a tout de même pu obtenir son baccalauréat, son permis de conduire, ainsi qu'un diplôme d'études supérieures, bien que certains encadrants aient pu émettre des réserves quant à son comportement en situation professionnelle.

Par la suite, les proches de Mme X rapportaient des comportements de mises en danger. Elle aurait effectué des dépenses inconsidérées avec nécessité de contracter plusieurs emprunts, avec plusieurs accidents de la voie publique sans gravité, sous l'emprise de toxiques, et aurait été victime de plusieurs escroqueries sur internet.

Mme X ayant déménagé dans plusieurs villes à cette époque, il est difficile de retracer plus précisément ses antécédents.

Depuis 2016, elle était suivie au CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) au CH Charles Perrens pour un trouble de l'usage des opiacés, des benzodiazépines, de l'alcool, de la cocaïne, du THC et du tabac. Les consommations de toxiques avaient débuté à l'âge de 20 ans. Mme X était alors décrite comme une patiente de



contact inhibé, dont le discours était souvent contradictoire, présentant une aboulie et un sentiment de vide persistants, malgré les traitements mis en place (buprénorphine, quétiapine, fluoxétine). Il existait une instabilité affective, une impulsivité avec hyperréactivité émotionnelle, avec difficulté à repérer les facteurs déclenchants, et des passages à l'acte non-contrôlés (consommation de toxiques, boulimie, agressivité envers son animal de compagnie). L'observance des traitements était médiocre, avec notion de falsification d'ordonnances et des consultations avec différents psychiatres de façon simultanée.

Un trouble bipolaire avait été évoqué dans l'hypothèse d'un virage maniaque sous antidépresseurs, suite à une période d'exaltation, de diminution du besoin de sommeil, une agitation psychomotrice, une augmentation de l'estime de soi, des dépenses inconsidérées et impulsives. Un traitement par lithium avait été mis en place, mais interrompu du fait d'une mauvaise tolérance, motivant la majoration du traitement par lamotrigine introduit la même année à visée antiépileptique. Sur le plan psychiatrique, semblent avoir été remarqués de multiples épisodes de fluctuations de l'humeur, Mme X étant parfois décrite comme ayant une présentation inhabituelle avec des rires inadaptes, une thymie exaltée, des propos étranges, demandant par exemple un EEG afin « d'analyser » sa pensée, des troubles du comportement tels que le stockage de buprénorphine qu'elle s'était injectée, causant une infection locale, ou l'arrêt brutal de tous ses traitements. L'aripiprazole avait alors été introduit.

En 2018, Mme X a été hospitalisée pour un syndrome dépressif avec idées suicidaires scénarisées par pendaison, dans un contexte de reprise précoce du travail, de consommation d'alcool et de phénobarbital qu'elle s'auto-prescrivait. Au cours de son hospitalisation, du sulpiride a été introduit. Au décours, un suivi au centre médico-psychologique avait été initié à la demande de son médecin addictologue, qui notait que les symptômes thymiques prédominaient et nécessitaient une prise en charge indépendante. Dans ce contexte, elle avait également rencontré une psychiatre spécialisée dans le trouble borderline, à Montpellier. Celle-ci notait une dysrégulation émotionnelle intense, des comportements impulsifs, des difficultés dans les relations interpersonnelles, confirmant le diagnostic de trouble de la personnalité émotionnellement labile.

L'accès à son dossier médical a permis de retrouver d'autres antécédents d'épilepsie, notamment en décembre 2017, en mars 2018, et en janvier 2019.

S'il n'est pas possible d'établir un éventuel lien entre les phases lutéales du cycle menstruel et les crises aiguës de porphyrie chez Mme X - cette information n'étant pas connue - son implant contraceptif à base de progestatifs (Nexplanon®) n'était pas recommandé dans la PAI.

## 4.5. Discussion du cas clinique

Au total, Mme X a présenté plusieurs crises de PAI s'exprimant par des symptômes digestifs, neurologiques et psychiatriques, ayant tendance à se succéder plus qu'à coexister, rendant difficile pour les médecins la mise en évidence d'un tableau clinique global, qui aurait pu faire évoquer plus tôt le diagnostic de maladie métabolique.

Il a pu être observé chez elle un épisode maniaque atypique (d'installation brutale et de résolution rapide), et une tentative de suicide lors de crises aiguës de porphyrie confirmées par dosage urinaire des précurseurs. Plus généralement, on peut retenir chez cette patiente les diagnostics de TCA, de troubles de l'humeur, de trouble de la personnalité émotionnellement labile et de trouble de l'usage de substances. Ces manifestations psychiatriques sont retrouvées dans la littérature, chez les patients atteints de PAI (cf. supra). Par ailleurs, bien que la notion de troubles de la personnalité prémorbides soit contestée, elle fait écho aux changements de personnalité remarqués par son entourage depuis son adolescence. Cependant, il est impossible de déterminer a posteriori si l'ensemble des manifestations psychiatriques présentées par Mme X au cours de son adolescence ou au début de l'âge adulte peuvent réellement être imputées à des crises de porphyrie, en l'absence de dosage urinaire des précurseurs. Il n'existe actuellement pas de preuve que des crises « à bas bruit » puissent sous-tendre l'expression de ses symptômes chroniques, mais d'après la littérature, d'autres cas de patients atteints de PAI présentant des symptômes psychiatriques chroniques ont été rapportés.

On peut également retenir que parmi les crises aiguës ultérieures, certaines ont été accompagnées de fléchissements thymiques, d'amélioration rapide sous traitement par Normosang®.

Après la mise en place du traitement par Givosiran®, une diminution des fluctuations de l'humeur et de la fréquence des hospitalisations en psychiatrie a été observée, sans franche amélioration du retentissement fonctionnel des troubles psychiatriques de Mme X. Il faut cependant noter que, du fait de son trouble de l'usage de l'alcool, du tramadol et de son TCA, la patiente n'a pu faire l'expérience d'une période durable au cours de laquelle elle n'aurait été exposée à aucun facteur pourvoyeur de crise aiguë de porphyrie, cela contribuant peut-être à une réponse incomplète au traitement.

Sur le plan biologique, on note qu'une cytololyse hépatique a été retrouvée plusieurs fois chez cette patiente. Si cela semble fréquent dans d'autres types de porphyries, la littérature ne fait pas état de cette anomalie biologique dans la PAI, sans l'exclure pour autant. Il n'est pas impossible qu'elle soit secondaire aux alcoolisations, ou d'origine iatrogène.

Concernant le diagnostic de PAI symptomatique, il est fort probable qu'en l'absence d'un diagnostic génétique déjà posé, nous n'aurions pas su l'évoquer devant le tableau clinique rencontré en janvier 2020, notamment du fait d'une mauvaise connaissance de cette pathologie par les psychiatres et de l'absence de signes évidents lors de son hospitalisation en janvier 2020. De la même façon, le diagnostic n'avait pas été fait par les autres spécialistes qu'elle avait rencontrés, possiblement du fait d'un cloisonnement entre les différents symptômes, chacun considéré comme « primaire », et d'une tendance à l'errance médicale de la patiente. L'établissement d'un tableau clinique global aurait peut-être été facilité par l'accès des différents spécialistes à un même dossier médical, permettant d'objectiver plus facilement l'existence de symptômes et leur chronologie.

Nous sommes confrontés à un retard diagnostique chez cette patiente, et à une probable perte de chance. En effet, entre 2016 et 2020, on peut noter une aggravation de la fréquence et de l'intensité des manifestations psychiatriques, l'apparition de plusieurs symptômes digestifs et neurologiques transitoires, et des perturbations du bilan biologique. Il est probable que si les précurseurs avaient été dosés lors de certaines de ces manifestations aiguës, le résultat aurait peut-être été positif ; ce qui aurait permis un diagnostic et une prise en charge spécialisée plus précoces, voire la prévention de certaines crises.

Outre la problématique du retard diagnostique, il faut noter que malgré la confirmation du diagnostic de PAI symptomatique et sa mention dans le dossier médical de la patiente, cette pathologie restant encore peu connue notamment des psychiatres, des erreurs de prescription avec administration de traitements potentiellement porphyrinogènes ont été réalisées par la suite. Cela souligne l'importance d'une meilleure sensibilisation des professionnels de santé quant à l'importance de la prise en compte des antécédents médicaux lors de la prise en charge d'un patient, même et surtout lorsqu'ils sont peu connus et rares. Dans le cas précis de la PAI, cela implique une précaution quant à l'utilisation de certains traitements, la recherche de facteurs précipitants et d'autres symptômes faisant évoquer une crise aiguë afin de réaliser les examens complémentaires nécessaires, la surveillance de l'apparition de complications neurologiques, et la mise en place d'un traitement spécifique.

## **5. Discussion générale**

L'objectif de cette revue de la littérature était de faire un état des lieux des connaissances dans le domaine des MHM et des manifestations psychiatriques qui leur sont associées chez l'adulte.

Il apparaît que les MHM sont des maladies effectivement rares et sous-diagnostiquées qui, si elles se révèlent le plus souvent dans la période néonatale ou l'enfance par des tableaux cliniques bruyants, peuvent aussi s'exprimer à l'âge adulte. Deux cas de figure sont à distinguer concernant ces MHM diagnostiquées à l'âge adulte : 1) celui des formes atténuées de MHM où l'on retrouve des symptômes discrets dans l'enfance, et 2) celui des MHM ne s'exprimant qu'après l'adolescence, comme la PAI.

Sur le plan clinique, les MHM d'expression tardive sont parfois révélées par des symptômes psychiatriques qui, lorsqu'ils sont au premier plan, sont souvent considérés à tort comme primaires. Cela contribue au retard diagnostique qui constitue un enjeu majeur, car la détection précoce et la prise en charge spécifique des MHM permet parfois une nette amélioration de leur pronostic, notamment grâce à l'existence de traitements pour certaines d'entre elles. Ceux-ci vont de la modification du régime alimentaire ou de la supplémentation vitaminique à la mise en place de molécules spécifiques, et permettent d'éviter une évolution vers des séquelles neurologiques, voire le décès. Reconnaître les MHM est d'autant plus important que certaines d'entre elles, telles que la PAI, l'homocystinurie et l'UCD, peuvent s'exprimer par des tableaux aigus relevant parfois de l'urgence vitale.

Le mode de transmission, le gène muté, la fréquence et le caractère aigu, chronique et traitable des 9 maladies exposées dans cette thèse sont résumés dans un tableau en annexe 4. Les principaux symptômes psychiatriques retrouvés dans ces maladies sont répertoriés dans le tableau en annexe 5. Les autres signes cliniques, biologiques et radiologiques, ainsi que les traitements sont présentés dans le tableau en annexe 6 (11).

Ces maladies sont peu connues des psychiatres, notamment du fait de leur faible prévalence et de l'absence de spécificité des symptômes psychiatriques présentés. Pourtant, ceux-ci peuvent être confrontés à ces pathologies, que ce soit dans le cadre du suivi psychiatrique de patients ayant déjà un diagnostic de MHM, de l'apparition d'un tableau psychiatrique atypique chez un sujet non-diagnostiqué, ou de l'aggravation clinique d'un patient ayant déjà un diagnostic psychiatrique, qui peut alors être reconsidéré, comme cela a été le cas pour la patiente que nous avons présentée. Ainsi, il est important que les praticiens soient sensibilisés à ces pathologies et qu'ils disposent d'une démarche diagnostique claire, permettant de savoir quand une MHM se doit d'être évoquée, et connaître la conduite à tenir en cas de suspicion avérée.

Il n'est pas possible de dépister l'ensemble de ces pathologies de façon systématique, du fait de leur rareté et d'un déséquilibre entre les coûts et les résultats. Cependant, il existe dans la littérature quelques propositions d'aides au diagnostic, sous forme d'arbres décisionnels permettant d'évaluer le niveau de suspicion de MHM et d'orienter les éventuels examens

complémentaires. Ces recommandations prennent notamment en considération la possibilité ou non de traiter efficacement ces maladies, leur caractère aigu ou chronique, ainsi que la faisabilité des examens en pratique.

Bonnot et Cohen (2) ont ainsi proposé un arbre décisionnel à destination des psychiatres, permettant d'évoquer une cause organique devant un syndrome psychotique. En effet, il s'agit d'abord pour le psychiatre de reconnaître l'éventuel caractère atypique des signes psychiatriques observés. Ils distinguent ainsi les symptômes psychiatriques de premier rang, correspondant à l'atypicité dite vraie, et les signes de second rang, considérés comme atypiques s'ils sont associés aux premiers (cf. tableau 3).

*Tableau 3 : Signes psychiatriques atypiques de 1er et 2nd rang (d'après Bonnot et Cohen)*

Signes de 1 <sup>er</sup> rang (atypicité vraie)	Signes de 2 <sup>nd</sup> rang (atypicité relative)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallucinations visuelles</li> <li>- Confusion</li> <li>- Catatonie</li> <li>- Symptomatologie fluctuante</li> <li>- Réaction paradoxale au traitement psychotrope (effet secondaire intense, aggravation des troubles)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Début aigu ou précoce</li> <li>- Antécédents familiaux de psychoses</li> <li>- Déficience intellectuelle</li> <li>- Régression cognitive</li> <li>- Inefficacité du traitement psychotrope</li> </ul>

Si des signes de 1<sup>er</sup> et de 2<sup>nd</sup> rang sont associés, le psychiatre peut rechercher cliniquement des symptômes dits évidents (cf. tableau 4). Il s'agit alors de questionner l'existence d'antécédents familiaux de MHM et de repérer l'existence de facteurs déclenchants, tels qu'une intervention chirurgicale, une modification du régime alimentaire, la consommation d'alcool, l'introduction récente d'un traitement ou un épisode infectieux. Un examen clinique doit également être réalisé afin de rechercher des signes cliniques associés (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Signes évidents et signes cliniques associés aux symptômes psychiatriques atypiques (d'après Bonnot et Cohen)

Signes évidents	Signes cliniques associés
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents familiaux de MHM</li> <li>- Signes psychiatriques fluctuants, déclenchés par une fièvre, un régime alimentaire particulier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhée</li> <li>- Hépto-splénomégalie</li> <li>- AVC / thromboses</li> <li>- Signes neurologiques</li> <li>- Cataracte</li> <li>- Xanthomes</li> <li>- Coma, encéphalopathie</li> <li>- Signes d'anémie</li> <li>- Ictère actuel ou prolongé dans l'enfance</li> </ul>

Lorsque la clinique est évocatrice, des examens complémentaires peuvent être proposés incluant IRM cérébrale, EEG, examen ophtalmologique ou échographie abdominale. S'ils permettent d'orienter le diagnostic, les patients doivent ensuite être adressés vers des centres spécialisés. Si le bilan est négatif, il peut être intéressant de demander un avis neurologique afin de rechercher d'autres MHM possiblement traitables.

Demily et Sedel (11) et Sedel et al (4) proposent de tenir compte notamment du caractère aigu ou chronique des tableaux cliniques, et de l'existence ou non d'une déficience intellectuelle. Ils différencient ainsi les tableaux cliniques urgents, où il convient de prioriser la recherche de maladies aiguës traitables en réalisant des examens biologiques faciles d'accès (ammoniémie ou PBG urinaires par exemple), des tableaux chroniques pour lesquels il est plus difficile d'établir un bilan standardisé, et où la connaissance des signes d'alerte pouvant conduire à une suspicion d'origine métabolique des manifestations prend toute son importance.

Nous avons tenté de résumer ces stratégies diagnostiques dans la figure 6, en considérant que certains critères d'atypicité tels que décrits par Bonnot et Cohen peuvent s'appliquer aux symptômes psychiatriques en général.

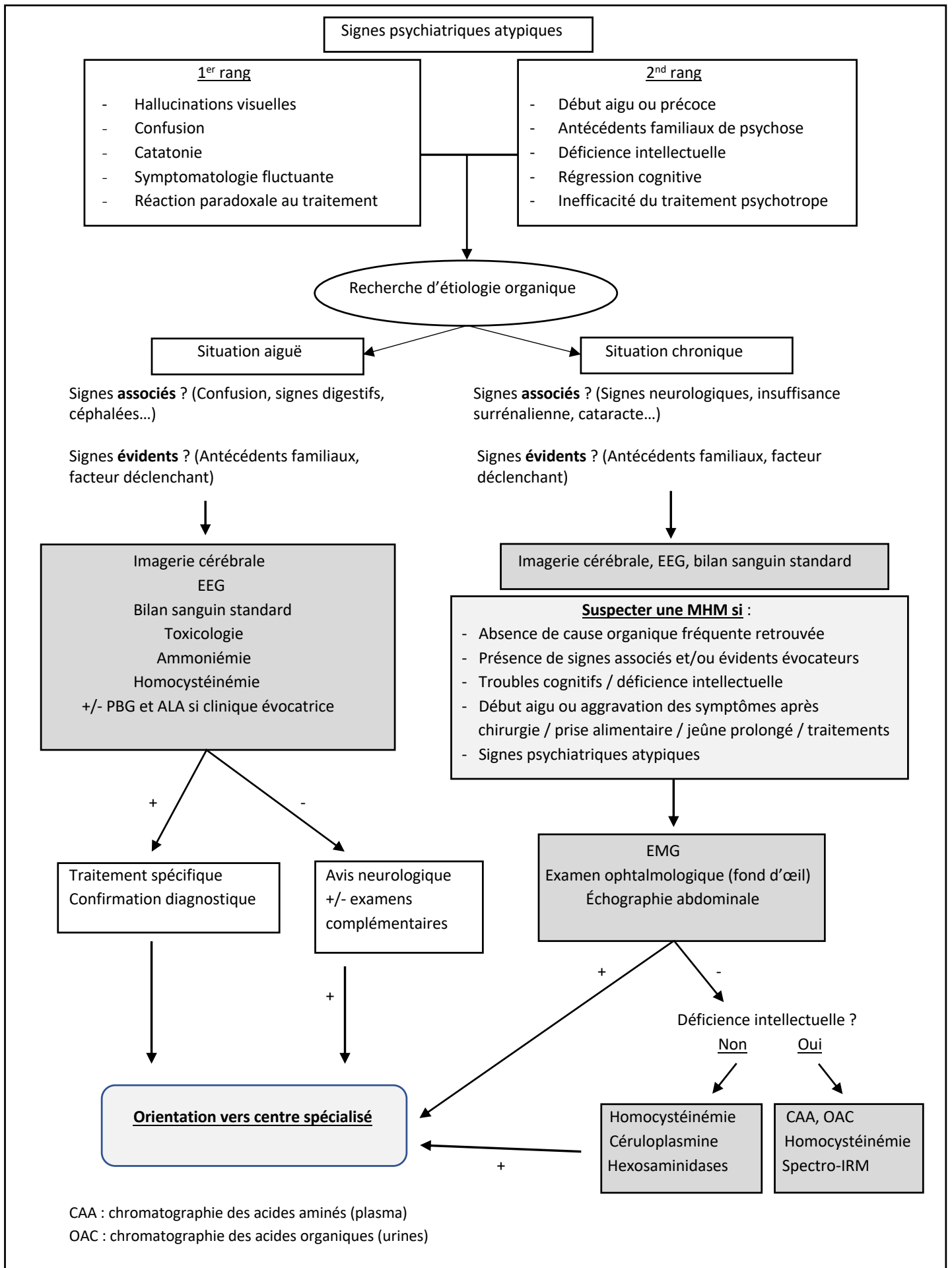


Figure 6 : Stratégie diagnostique devant des symptômes psychiatriques atypiques (d'après Bonnot, Cohen, Demily et Sedel)

Finalement, l'enjeu pour les psychiatres est donc de reconnaître le caractère atypique de certains symptômes, tels que les hallucinations visuelles ou la confusion, comme cela fut le cas dans notre présentation clinique. Ces signes peuvent être évidents, mais d'autres éléments doivent être activement recherchés. En pratique, il s'agit notamment d'accorder une attention particulière à la tolérance des traitements psychotropes – puisque comme nous l'avons vu certains d'entre eux peuvent aggraver le tableau clinique, ou engendrer des effets secondaires inhabituels dans leur intensité – et aux situations de résistance thérapeutique. La recherche par l'anamnèse d'antécédents familiaux de maladies métaboliques ou de facteurs déclenchants peut conduire le praticien à reconsidérer d'éventuels diagnostics antérieurs, tels qu'un TCA chez un patient atteint d'UCD, présentant une éviction spontanée des protéines par exemple. Enfin, l'examen clinique des patients, intéressant notamment la sphère neurologique, est indispensable afin de rechercher des signes associés évocateurs de maladie organique.

Ces différents éléments permettent, avec l'aide d'arbres décisionnels basés sur l'expérience de certains auteurs, d'effectuer un premier bilan de dépistage avant d'orienter les patients vers des centres spécialisés. Cela permet éventuellement la mise en place d'un traitement spécifique, et l'amélioration du pronostic, avec parfois une régression nette des symptômes psychiatriques. L'intérêt pour les psychiatres réside également dans la connaissance de certaines contre-indications, telles que l'acide valproïque dans les UCD, les neuroleptiques dans la maladie de Wilson, de nombreux traitements dans la PAI.

Concernant les MHM chroniques pour lesquelles il n'existe pas de traitement spécifique, le diagnostic permet une enquête familiale, le conseil génétique, voire le diagnostic anténatal.

Ces pathologies sont encore mal connues, et la plupart des articles traitant de ces maladies repose sur des rapports de cas et des études rétrospectives, bien que des travaux sur cohortes aient été réalisés dans le cadre de l'exploration de certaines MHM. Le niveau de preuves, notamment en ce qui concerne les hypothèses physiopathologiques, reste ainsi relativement faible. Par ailleurs, certains rapports de cas faisant état de symptômes psychiatriques ne comportent pas de description précise des manifestations, ou de référence au DSM ; ce qui pose la question de l'exactitude des tableaux cliniques décrits sur le plan psychiatrique.

De nouvelles études de cohortes pourraient être menées à l'avenir afin de mieux identifier et définir la symptomatologie psychiatrique des MHM. Des découvertes récentes ont été faites concernant les traitements de certaines de ces maladies, notamment dans le cas des PAI. Par ailleurs, il est possible que l'étude des processus physiopathologiques des MHM ouvre la voie à la compréhension de certains symptômes psychiatriques, puisque certaines voies métaboliques pourraient être impliquées dans leur genèse.



Sur le plan de la santé publique, la prise en charge de ces pathologies, bien que rares, et leur détection précoce est un véritable enjeu. Il peut s'avérer plus coûteux d'hospitaliser un patient présentant des atteintes aiguës sévères voire des séquelles nécessitant une prise en charge lourde sur le long terme, ou de traiter à tort un patient pour une schizophrénie pendant plusieurs années, plutôt que d'inclure certains examens faciles d'accès dans le bilan de patients présentant des symptômes atypiques.

Au total, il apparaît opportun de souligner la dimension évolutive des tableaux cliniques des MHM, et la nécessité de remettre en question certains diagnostics psychiatriques dans des circonstances cliniques particulières. Du fait de l'aspécificité des symptômes à la fois psychiatriques et non-psychiatriques présentés dans ces pathologies, des diagnostics psychiatriques sont portés par excès sans pouvoir s'interroger sur l'origine métabolique possible des troubles. Une sensibilisation des psychiatres en lien avec des médecins internistes et d'autres spécialistes, comme les neurologues, permettrait probablement une meilleure connaissance générale de ces pathologies. Les liens entre professionnels de santé mentale et centres de référence pourraient enfin être renforcés, à la fois par le biais de la formation, ou par la mise en place de RCP lors de la rencontre de cas cliniques complexes et atypiques.

## 6. Bibliographie

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder 5th ed (DSM V). 2015.
2. Bonnot O, Cohen D. Troubles psychiatriques et cognitifs associées aux maladies neurométaboliques. *Revue Neurologique*. déc 2011;167(12):881-5.
3. Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OAF. Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis*. févr 2000;23(1):2-6.
4. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*. oct 2007;30(5):631-41.
5. Gray RGF, Preece MA, Green SH, Whitehouse W, Winer J, Green A. Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: an approach to investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 juill 2000;69(1):5-12.
6. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. juill 2013;36(4):687-702.
7. Chabrol B, De Lonlay P, Cochat P. *Maladies métaboliques héréditaires*. Rueil-Malmaison: Doin; 2011.
8. Sedel F, Lyon-Caen O, Saudubray JM. Therapy Insight: inborn errors of metabolism in adult neurology - a clinical approach focused on treatable diseases. *Nat Rev Neurol*. mai 2007;3(5):279-90.
9. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol*. sept 2014;261(S2):559-68.
10. Demily C. Dépistage des maladies héréditaires du métabolisme en psychiatrie d'adultes. *PSN*. 2013;11(3):53-65.
11. Demily C, Sedel F. Manifestations psychiatriques des maladies héréditaires du métabolisme traitables chez l'adulte. *EMC - Psychiatrie*. juill 2014;11(3):9.

12. Danion C, Domenech P, Demily C, Franck N. Symptômes psychotiques dans les affections médicales générales de l'adulte. *EMC - Psychiatrie*. janv 2007;4(4):1-9.
13. Carta MG, Sorbello O, Moro MF, Bhat KM, Demelia E, Serra A, et al. Bipolar disorders and Wilson's disease. *BMC Psychiatry*. déc 2012;12(1):52.
14. Orphanet. Maladie de Wilson [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=905](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=905)
15. Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ, 377–82. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *JNP*. nov 1991;3(4):377-82.
16. Walshe JM, Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 1992;55(8):692-6.
17. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):65.
18. Walter G, Lyndon B. Depression in hepatolenticular degeneration (Wilson's Disease). *Aust N Z J Psychiatry*. déc 1997;31(6):880-2.
19. Loganathan S, Nayak R, Sinha S, Taly A, Math S, Varghese M. Treating Mania in Wilson's Disease with Lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;3.
20. Machado AC, Deguti MM, Caixeta L, Spitz M, Lucato LT, Barbosa ER. Mania as the first manifestation of Wilson's disease. *Bipolar Disorders*. mai 2008;10(3):447-50.
21. Bonnot O, Herrera PM, Tordjman S, Walterfang M. Secondary psychosis induced by metabolic disorders. *Front Neurosci*. 19 mai 2015;9.
22. Srinivas K, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Janardhana Reddy YC, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: A diagnostic and therapeutic challenge! *Journal of the Neurological Sciences*. mars 2008;266(1-2):104-8.
23. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*. juin 2008;47(6):2089-111.

24. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. Neuropsychiatry of Neurometabolic and Neuroendocrine Disorders OUI. *J Inherit Metab Dis.* 36(4):32.
25. Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(12):1126–34.
26. Benhamla T, Tirouche YD, Abaoub-Germain A, Theodore F. Mode d'entrée psychiatrique dans la maladie de Wilson : à propos d'un cas à début tardif. *L'Encéphale.* déc 2007;33(6):924-32.
27. Rathbun JK. Neuropsychological Aspects of Wilson's Disease. *International Journal of Neuroscience.* avr 1996;85(3-4):221-9.
28. Demily C, Parant F, Cheillan D, Broussolle E, Pavec A, Guillaud O, et al. Screening of Wilson's disease in a psychiatric population: difficulties and pitfalls. A preliminary study. *Ann Gen Psychiatry.* déc 2017;16(1):19.
29. Svetel M, Potrebic A, Pekmezovic T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders.* déc 2009;15(10):772-5.
30. Chroni E, Lekka NP, Tsibri E, Economou A, Paschalis C. Acute, progressive akinetic-rigid syndrome induced by neuroleptics in a case of Wilson's disease. In: *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2001. p. 531-2.
31. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, Holbrook DA, Larry BS, Seidman LJ, et al. High Prevalence of Intermittent Acute Porphyrria in a Psychiatric Patient Population. 1985;142(12):7.
32. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. *The Lancet.* mars 2010;375(9718):924-37.
33. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *The Lancet.* mai 1997;349(9065):1613-7.
34. Bonkowsky H, Schady W. Neurologic Manifestations of Acute Porphyrria. *Semin Liver Dis.* mai 1982;2(2):108-24.

35. Crimlisk HL. The little imitator-porphyrin: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 avr 1997;62(4):319-28.
36. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: A population-based study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. janv 2009;69(5):612-8.
37. Meyer U, Schuurmans M, Lindberg R. Acute Porphyrias: Pathogenesis of Neurological Manifestations. *Semin Liver Dis*. 1998;18(01):43-52.
38. Ellencweig N, Schoenfeld N, Zemishlany Z. Acute Intermittent Porphyria: Psychosis as the Only Clinical Manifestation. 2006;43(1):52-6.
39. Suarez JJ, Cohen ML, Larkin J, Kernich CA, Hricik DE, Daroff RB. Acute intermittent porphyria: Clinicopathologic correlation: Report of a case and review of the literature. *Neurology*. juin 1997;48(6):1678-83.
40. Kauppinen R. Porphyrias. *The Lancet*. 15 janv 2005;365(9455):241-52.
41. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème. 062014;198(6):1069-93.
42. Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biological Psychiatry*. déc 1994;36(11):744-7.
43. Burgoyne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: Reexamination of Psychiatric Implications. *Psychother Psychosom*. 1995;64(3-4):121-30.
44. Patience DA, Blackwood DHR, McColl KEL, Moore MR. Acute intermittent porphyria and mental illness - a family study. *Acta Psychiatr Scand*. avr 1994;89(4):262-7.
45. Centre de Référence Maladies Rares Porphyries - Centre Français des Porphyries. Porphyries [Internet]. Disponible sur: <https://www.porphyrine.net>
46. Kumar B. Acute Intermittent Porphyria Presenting Solely with Psychosis: A Case Report and Discussion. *Psychosomatics*. sept 2012;53(5):494-8.

47. Trakadis YJ, Fulginiti V, Walterfang M. Inborn errors of metabolism associated with psychosis: literature review and case-control study using exome data from 5090 adult individuals. *J Inher Metab Dis*. juill 2018;41(4):613-21.
48. Omenn GS. Inborn errors of metabolism: Clues to understanding human behavioral disorders. *Behav Genet*. juill 1976;6(3):263-84.
49. Hamner MB. Obsessive-Compulsive Symptoms Associated With Acute Intermittent Porphyruria. *Psychosomatics*. août 1992;33(3):329-31.
50. Ridley A. The neuropathy of acute intermittent porphyria. *Quarterly Journal of Medicine*. juill 1969;38(151):307-33.
51. Pan L, Vockley J. Neuropsychiatric Symptoms in Inborn Errors of Metabolism: Incorporation of Genomic and Metabolomic Analysis into Therapeutics and Prevention. *Curr Genet Med Rep*. mars 2013;1(1):65-70.
52. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol*. nov 2006;135(3):281-92.
53. Orphanet. Porphyrie aiguë intermittente [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=11302&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=porphyrie-aigue-intermittente&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Porphyrie-aigue-intermittente&title=Porphyrie%20aigu%EB%20intermittente&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11302&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyrie-aigue-intermittente&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Porphyrie-aigue-intermittente&title=Porphyrie%20aigu%EB%20intermittente&search=Disease_Search_Simple)
54. King PH, Bragdon AC. MRI reveals multiple reversible cerebral lesions in an attack of acute intermittent porphyria. *Neurology*. 1 août 1991;41(8):1300-2.
55. Sedel F. Les maladies métaboliques héréditaires en neurologie adulte. *Revue Neurologique*. févr 2013;169:S63-9.

56. HAS. Commission de la Transparence, avis 24 juin 2020, givosiran [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18608\\_GIVLAARI\\_PIC\\_INS\\_avisDef\\_CT18608.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18608_GIVLAARI_PIC_INS_avisDef_CT18608.pdf)
57. Maillot F, Blasco H, Lioger B, Bigot A, Douillard C. Diagnostic et traitement des déficits du cycle de l'urée à l'âge adulte. *La Revue de Médecine Interne*. oct 2016;37(10):680-4.
58. Labarthe F, Blasco H, Maillot F. Troubles du comportement : les maladies métaboliques par intoxication. *Archives de Pédiatrie*. juin 2010;17(6):800-1.
59. Panloui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med*. oct 2008;34(10):1922-4.
60. Norenberg MD, Rao KVR, Jayakumar AR. Mechanisms of Ammonia-Induced Astrocyte Swelling. *Metab Brain Dis*. déc 2005;20(4):303-18.
61. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Déficit du cycle de l'urée [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds\\_ucd\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/pnds_ucd_vf.pdf)
62. Blans MJ, Vos PE, Faber HJ, Boers GH. Coma in a young anorexic woman. *The Lancet*. juin 2001;357(9272):1944.
63. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, Gómez-López L, Murgui E, Fons C, et al. Neuropsychiatric Manifestations in Late-Onset Urea Cycle Disorder Patients. *J Child Neurol*. mars 2010;25(3):352-8.
64. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in Women with a Mutation at the Ornithine Carbamoyltransferase Locus: A Cause of Postpartum Coma. *N Engl J Med*. 7 juin 1990;322(23):1652-5.
65. Cuturic M, Abramson RK. Acute Hyperammonemic Coma with Chronic Valproic Acid Therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*. déc 2005;39(12):2119-23.

66. Bigot A, Brunault P, Lavigne C, Feillet F, Odent S, Kaphan E, et al. Psychiatric adult-onset of urea cycle disorders: A case-series. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. sept 2017;12:103-9.
67. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *Jrnl of Inher Metab Disea*. nov 2019;42(6):1192-230.
68. Fassier T, Guffon N, Acquaviva C, D'Amato T, Durand DV, Domenech P. Misdiagnosed Postpartum Psychosis Revealing a Late-Onset Urea Cycle Disorder. *AJP*. juin 2011;168(6):576-80.
69. Enns GM, O'Brien WE, Kobayashi K, Shinzawa H, Pellegrino JE. Postpartum "Psychosis" in Mild Argininosuccinate Synthetase Deficiency. *Obstetrics & Gynecology*. mai 2005;105(5):1244-6.
70. Eather G, Coman D, Lander C, McGill J. Carbamyl phosphate synthase deficiency: Diagnosed during pregnancy in a 41-year-old. *Journal of Clinical Neuroscience*. juill 2006;13(6):702-6.
71. Simons A, Eyskens F, Glazemakers I, van West D. Can psychiatric childhood disorders be due to inborn errors of metabolism? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. févr 2017;26(2):143-54.
72. Campistol J, Díez-Juan M, Callejón L, Fernandez-De Miguel A, Casado M, Garcia Cazorla A, et al. Inborn error metabolic screening in individuals with nonsyndromic autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*. août 2016;58(8):842-7.
73. Bogdanovic MD. Late onset heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency mimicking complex partial status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 déc 2000;69(6):813-5.
74. Chopra A, Kolla BP, Mansukhani MP, Netzel P, Frye MA. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *General Hospital Psychiatry*. mai 2012;34(3):290-8.



75. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Maladie de Niemann Pick de type C [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/synthese\\_mg\\_maladie\\_de\\_niemann\\_pick\\_de\\_type\\_c.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/synthese_mg_maladie_de_niemann_pick_de_type_c.pdf)
76. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F. A Riddle Wrapped in a Mystery: Understanding Niemann-Pick Disease, Type C. *The Neurologist*. nov 2003;9(6):301-10.
77. Hendriksz CJ, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Chakrapani A, Corvol JC, et al. The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease. *Current Medical Research and Opinion*. 4 mai 2017;33(5):877-90.
78. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, Sullivan D, Leane P, Lubman DI, et al. The Neuropsychiatry of Niemann-Pick Type C Disease in Adulthood. *JNP*. avr 2006;18(2):158-70.
79. Cox TM. Lysosomal Diseases and Neuropsychiatry: Opportunities to Rebalance the Mind. *Front Mol Biosci*. 26 août 2020;7:177.
80. Battisti C, Tarugi P, Dotti MT, De Stefano N, Vattimo A, Chierichetti F, et al. Adult onset Niemann-Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Mov Disord*. nov 2003;18(11):1405-9.
81. Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*. 21 nov 2006;130(1):120-33.
82. Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2003;74(4):528-9.
83. Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, Harris S, Heptinstall L, Church H, et al. Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab Dis*. nov 2002;25(6):491-500.
84. Klünemann HH, Santosh PJ, Sedel F. Treatable metabolic psychoses that go undetected: What Niemann-Pick type C can teach us. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. sept 2012;16(3):162-9.
85. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2010;5(1):16.

86. Tyvaert L, Stojkovic T, Cuisset JM, Vanier MT, Turpin JC, de Sèze J, et al. Troubles psychiatriques révélateurs d'une maladie de Niemann-Pick de type C à l'âge adulte. *Revue Neurologique*. mars 2005;161(3):318-22.
87. Sandu S, Jackowski-Dohrmann S, Ladner A, Haberhausen M, Bachmann C. Niemann–Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. sept 2009;18(9):583-5.
88. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C: An update. *Molecular Genetics and Metabolism*. juill 2012;106(3):330-44.
89. Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*. 21 nov 2006;130(1):120-33.
90. Sullivan D, Walterfang M, Velakoulis D. Bipolar Disorder and Niemann-Pick Disease Type C. *AJP*. mai 2005;162(5):1021-a-1022.
91. Shulman LM, David NJ, Weiner WJ. Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. sept 1995;45:1739-43.
92. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inherit Metab Dis*. janv 2014;37(1):93-101.
93. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, et al. Development of a Suspicion Index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 15 mai 2012;78(20):1560-7.
94. Pineda M, Juričková K, Karimzadeh P, Kolníková M, Malinová V, Torres J, et al. Evaluation of different suspicion indices in identifying patients with Niemann-Pick disease Type C in clinical practice: a post hoc analysis of a retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2019;14(1):161.
95. Klünemann HH, Santosh PJ, Sedel F. Treatable metabolic psychoses that go undetected: What Niemann-Pick type C can teach us. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2 juill 2012;16(3):162-9.

96. Chabrol B. La maladie de Niemann-Pick type C : aspects thérapeutiques. *Archives de Pédiatrie*. juin 2010;17:S54-7.
97. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Gangliosidose à GM2 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds\\_gangliosidoses\\_a\\_gm2\\_27.10.2021.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_gangliosidoses_a_gm2_27.10.2021.pdf)
98. Orphanet. Gangliosidose à GM2 [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=845](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=845)
99. Staretz-Chacham O, Choi JH, Wakabayashi K, Lopez G, Sidransky E. Psychiatric and behavioral manifestations of lysosomal storage disorders. *Am J Med Genet*. 24 mai 2010;153B(7):1253-65.
100. MacQueen GM. Neuropsychiatric Aspects of the Adult Variant of Tay-Sachs Disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998;10(1):10-9.
101. Navon R. Molecular and Clinical Heterogeneity of Adult GM2 Gangliosidosis. *Developmental Neuroscience*. 1991;13(4-5):295-8.
102. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: Phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med*. févr 2005;7(2):119-23.
103. Oates CE, Bosch P, Hart MN. Movement Disorders Associated with Chronic GM2 Gangliosidosis. *Eur Neurol*. 1986;25(2):154-9.
104. Streifler J, Golomb M, Gadoth N. Psychiatric Features of Adult GM2 Gangliosidosis. *Br J Psychiatry*. sept 1989;155(3):410-3.
105. Argov Z, Navon R. Clinical and genetic variations in the syndrome of adult GM2 gangliosidosis resulting from hexosaminidase a deficiency. *Ann Neurol*. juill 1984;16(1):14-20.
106. Hurowitz et al. Neuropsychiatric aspects of adult-onset Tay-Sachs disease: two case reports with several new findings. *JNP*. févr 1993;5(1):30-6.

107. Renshaw PF, Stern TA, Welch C, Schouten R, Kolodny EH. Electroconvulsive therapy treatment of depression in a patient with adult GM2 gangliosidosis. *Ann Neurol.* mars 1992;31(3):342-4.
108. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry.* déc 2014;13(1):27.
109. Federico A, Palmeri S, Malandrini A, Fabrizi G, Mondelli M, Guazzi GC. The Clinical Aspects of Adult Hexosaminidase Deficiencies. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):280-7.
110. Orphanet. Homocystinurie classique [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=394](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=394)
111. Eschweiler G, Rosin R, Thier P, Giedke H. Postoperative psychosis in homocystinuria. *Eur psychiatr.* 1997;12(2):98-101.
112. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE, Opitz JM. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: Prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet.* avr 1987;26(4):959-69.
113. Li SCH, Stewart PM. Homocystinuria and psychiatric disorder: a case report. *Pathology.* 1999;31(3):221-4.
114. Bracken P, Coll P. Homocystinuria and Schizophrenia: Literature Review and Case Report. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* janv 1985;173(1):51-5.
115. HAS. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2) [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/synthese\\_dnn\\_eim.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/synthese_dnn_eim.pdf)
116. Michot JM, Sedel F, Giraudier S, Smiejan JM, Papo T. Psychosis, paraplegia and coma revealing methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a 56-year-old woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 août 2008;79(8):963-4.

117. Marelli C, Lavigne C, Stepien KM, Janssen MCH, Feillet F, Kožich V, et al. Clinical and molecular characterization of adult patients with late-onset MTHFR deficiency. *J Inher Metab Dis.* mai 2021;44(3):777-86.
118. Birnbaum T, Blom HJ, Prokisch H, Hartig M, Klopstock T. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (homocystinuria type II) as a rare cause of rapidly progressive tetraspasticity and psychosis in a previously healthy adult. *J Neurol.* nov 2008;255(11):1845-6.
119. Pasquier F, Lebert F, Petit H, Zittoun J, Marquet J. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency revealed by a neuropathy in a psychotic adult. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juin 1994;57(6):765-6.
120. Orphanet. Déficit en MTHFR [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=395](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=395)
121. Légifrance. Arrêté du 9 novembre 2022 modifiant l'arrêté du 22 février 2018 relatif à l'organisation du programme national de dépistage néonatal recourant à des examens de biologie médicale [Internet]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/XXjxxQYFBF9TdK2CSDPCQyL\\_Io1YsmDK6sXM7d5GJdk=/JOE\\_TEXTTE](https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/XXjxxQYFBF9TdK2CSDPCQyL_Io1YsmDK6sXM7d5GJdk=/JOE_TEXTTE)
122. HAS. Commission de la transparence - avis 21 avril 2021 [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18847\\_LIBMELDY\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18847\\_EPI713.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18847_LIBMELDY_PIC_INS_AvisDef_CT18847_EPI713.pdf)
123. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: Genotype strongly influences phenotype. *Neurology.* 12 sept 2006;67(5):859-63.
124. Association ELA. Mieux comprendre la leucodystrophie métachromatique [Internet]. Disponible sur: [https://ela-asso.com/ela\\_themes/mieux-comprendre-la-leucodystrophie-metachromatique/](https://ela-asso.com/ela_themes/mieux-comprendre-la-leucodystrophie-metachromatique/)
125. Black DN, Taber KH, Hurley RA. Metachromatic Leukodystrophy: A Model for the Study of Psychosis. *JNP.* août 2003;15(3):289-93.

126. Kumperscak HG, Paschke E, Gradisnik P, Vidmar J, Bradac SU. Adult metachromatic leukodystrophy: disorganized schizophrenia-like symptoms and postpartum depression in 2 sisters. *J Psychiatry Neurosci.* janv 2005;30(1):33-6.
127. Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Copolov D, Pantelis C. Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. :11.
128. Seidel D, Goebel HH, Scholz W. Late-onset metachromatic leukodystrophy: Diagnostic problems elucidated by a case report. *Journal of Neurology.* 1 nov 1981;226(2):119-24.
129. Pastores GM, Maegawa GHB. Clinical Neurogenetics. *Neurologic Clinics.* nov 2013;31(4):1051-71.
130. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Adrénoleucodystrophie [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds\\_ald\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_ald_vf.pdf)
131. Orphanet. Adrénoleucodystrophie liée à l'X [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=43](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=43)
132. Orphanet. Adrénomyélongueuropathie [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=139399&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=139399&lng=FR)
133. Krishna SH, McKinney AM, Lucato LT. Congenital Genetic Inborn Errors of Metabolism Presenting as an Adult or Persisting Into Adulthood: Neuroimaging in the More Common or Recognizable Disorders. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI.* avr 2014;35(2):160-91.
134. Rosebush PI, Garside S, Levinson AJ, Mazurek M. The Neuropsychiatry of Adult-Onset Adrenoleukodystrophy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999;11(3):315-27.
135. Orphanet. Xanthomatose cérébrotendineuse [Internet]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=909](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=909)
136. Erlinger S. Sécrétion biliaire. *Rev Int Hepatol.* 1968;18(1):1-39.
137. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry.* 3 sept 2013;3(9):e302-e302.

138. Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting with Severe Externalized Disorder: Improvement After One Year of Treatment with Chenodeoxycholic Acid. *CNS Spectr.* avr 2010;15(4):231-7.
139. CEN. Neuropathies périphériques [Internet]. Disponible sur: [https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/grandouest/Pr\\_Ch\\_VERNY\\_atteinte\\_centrale\\_peripherique.pdf](https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/grandouest/Pr_Ch_VERNY_atteinte_centrale_peripherique.pdf)

## 7. Annexes

### Annexe 1 : Classification des MHM avec présentation psychiatrique

Métabolisme énergétique	Maladies mitochondriales	MELAS
	Défaut de biosynthèse de l'acide lipoïde	Déficit en créatine
Métabolisme des acides aminés	Trouble du métabolisme du cycle de l'urée et de la détoxification de l'ammoniac	Déficit en ornithine transcarbamylase
		Argininémie ou déficit en arginase
		Acidurie argininosuccinique ou déficit en ASL
		Déficit en carbamoyl-phosphate synthétase 1
		Citrullinémie type II
	Syndrome d'hyperornithinémie-hyperammoniémie-homocitrullinurie	
	Déficit en N-acétylglutamate synthase	
	Trouble du métabolisme du cycle de la méthionine, des acides aminés sulfurés et de la cobalamine	Homocystinurie classique par déficit en cystathionine bêta-synthase
Homocystinurie sans acidurie méthylmalonique		
Homocystinurie par déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase		
Acidémie méthylmalonique avec homocystinurie type cblC		
Trouble du métabolisme de la proline	Hyperprolinémie type 1	
Trouble du métabolisme de la phénylalanine	Phénylcétonurie classique	
	Hyperphénylalaninémie modérée permanente	
Phénylcétonurie atypique		
Trouble du métabolisme de la sérine ou de la glycine	Hyperglycinémie sans cétose	
Trouble du métabolisme des acides aminés à chaînes ramifiées	Déficit en kinase déshydrogénase des cétoacides à chaînes ramifiées ou maladie des urines à odeur de sirop d'érable	
Trouble du métabolisme de la glutamine	Acidémie propionique ou glycinémie cétosique ou déficit en propionylCoA carboxylase	
Métabolisme des glucides		Galactosémie classique
Métabolisme lysosomal	Céroïde-lipofuscinose neuronale	Céroïde-lipofuscinose neuronale de l'adulte ou maladie de Kufs ou CLN type 4
	Mucopolysaccharidose	Mucopolysaccharidose type 3 ou syndrome de Sanfilippo
	Sphingolipidose	Leucodystrophie métachromatique
		Maladie de Niemann-Pick type C
		Gangliosidose à GM1
		Gangliosidose à GM2 = maladie de Tay-Sachs à début tardif
		Alpha-mannidose
		Sialidose type 1
Métabolisme peroxysomal		Déficit congénital de synthèse des acides biliaires type 4 ou AMACR
		Adrénoleucodystrophie liée à l'X
Métabolisme des stérols et des lipoprotéines		Xanthomatose cérébrotendineuse
Neurotransmission	Anomalie des neurotransmetteurs	Déficit en monoamine oxydase A
Métabolisme de l'hème et des métaux	Porphyries	Porphyrie aiguë intermittente
Trouble du métabolisme du cuivre		Maladie de Wilson



## Annexe 2 : Traitements psychotropes non recommandés dans la PAI

---

Benzodiazépines et apparentés	Alprazolam (XANAX®)
	Diazepam (VALIUM®)
	Prazepam (LYSANXIA®)
	Clobazam (URBANYL®)
	Clorazepate (TRANXENE®)
	Clotiazepam (VERATRAN®)
	Loprazolam (HAVLANE®)
Zolpidem (STILNOX®)	
<hr/>	
Antihistaminiques	Hydroxyzine (ATARAX®)
<hr/>	
Antipsychotiques	Amisulpride (SOLIAN®)
	Loxapine (LOXAPAC®)
	Sulpiride (DOGMATIL®)
<hr/>	
Thymorégulateurs anticonvulsivants	Carbamazépine (TEGRETOL®)
	Valproate de sodium (DEPAKOTE®, DEPAKINE®)
	Valpromide (DEPAMIDE®)
<hr/>	
Antidépresseurs	Sertraline (ZOLOFT®)
	Miansérine
	Fluvoxamine (FLUVOXAMINE®)
	Timipramine
	Kétamine

---

# Annexe 3 : NPC Suspicion Index

Indicators	Signs and symptoms			Score
	Visceral	Neurological	Psychiatric	
<b>Very strong</b> 40 points per item		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vertical supranuclear gaze palsy</li> <li>Gelastic cataplexy</li> </ul>		<input type="checkbox"/>
<b>Strong</b> 20 points per item	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis</li> <li>Isolated unexplained splenomegaly (historical and/or current) with/without hepatomegaly</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Pre-senile cognitive decline and/or dementia</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>Moderate</b> 10 points per item		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ataxia, clumsiness or frequent falls</li> <li>Dysarthria and/or dysphagia</li> <li>Dystonia</li> <li>Acquired and progressive spasticity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder)</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>Weak</b> 5 points per item			<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment-resistant psychiatric symptoms</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>Ancillary</b> 1 point per item	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hydrops fetalis</li> <li>Siblings with fetal ascites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotonia</li> <li>Delayed developmental milestones</li> <li>Seizure (partial or generalised)</li> <li>Myoclonus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disruptive or aggressive behaviour in adolescence and childhood</li> </ul>	<input type="checkbox"/>
<b>Category scores</b>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Category combination</b>	Visceral & psychiatric + Visceral & neurological + Neurological & psychiatric			<input type="text"/>
<b>NP-C family relationship</b>	Parent or sibling with NP-C + Cousin with NP-C			<input type="text"/>
<b>Risk Prediction Score</b>	<input type="text"/> = Sum of scores			<input type="text"/>

Index comprenant 21 items, utilisé chez les patients âgés d'au moins 4 ans.

- RPS (score prédictif de risque  $\geq 70$  : suspicion élevée de NP-C, tests diagnostiques et adressage en centre spécialisé recommandés.
- RPS = 40 à 49 : suspicion modérée de NPC, suivi et observation recommandés, voire discussion d'orientation vers un centre spécialisé.
- RPS < 40 : faible probabilité de NPC.

## Annexe 4 : Mode de présentation, génétique et épidémiologie des MHM exposées

	Maladie aiguë traitable	Maladie chronique traitable	Maladie chronique peu traitable	Mode de transmission	Gène atteint (et chromosome concerné)	Fréquence (P / I)
MW		X		AR	ATP7B (13)	1/25000 (P)
PAI	X			AD	HMBS	1/10000 (P)
UCD	X			AR / X	OTC ++	1/10000 (P)
NPC		X		AR	NPC1 ou NPC2	1/100000 (I)
GM2			X	AR	HEXA	1/200000 (P)
Homocystinurie (MTHFR)	X			AR	MTHFR	Inconnue
Homocystinurie classique (CBS)		X		AR	CBS	1/200000 (P)
LDM			X	AR	ARSA	1,5/100000 (P)
ALD			X	X	ABCD1	1/17000 (I)
XCT		X		AD	CYP27A	1/50000 (P)

AD : autosomique dominant, ALD : adrénoleucodystrophie liée à l’X, AR : autosomique récessif, GM2 : gangliosidose à GM2, I : incidence, LDM : leucodystrophie métachromatique, MW : Maladie de Wilson, NPC : Maladie de Niemann Pick C, P : prévalence, PAI : Porphyrie aiguë intermittente, UCD : troubles du cycle de l’urée, X : transmission récessive liée à l’X, XCT : xanthomatose cérébrotendineuse

## Annexe 5 : Symptômes psychiatriques observés dans les MHM

	Symptômes psychotiques	Troubles de l'humeur	Trouble anxieux	Troubles du comportement	du Changement de personnalité	Catatonie	Troubles cognitifs	Déficit intellectuel
MW	-	+	+	+	+	+	+/-	
PAI	+	+	+	+	+	+		
UCD	+	+		+	+	+		+/-
NPC	+	+	+	+		+	+	
GM2	+	+		+			+	
Homocystinurie (MTHFR)	+	+		+			+	+
Homocystinurie (CBS)	-	+	+	+	+		+	+
LDM	+	+		+			+	+
ALD	+	+		+				
XCT	+	+		+	+	+	+	-

MW : Maladie de Wilson, PAI : Porphyrie aiguë intermittente, UCD : troubles du cycle de l'urée,

NPC : Maladie de Niemann Pick C, GM2 : gangliosidose à GM2, LDM : leucodystrophie métachromatique,

ALD : adrénoleucodystrophie liée à l'X, XCT : xanthomatose cérébrotendineuse

## Annexe 6 : Signes cliniques, biologie, imagerie et traitement des MHM

	Symptômes neurologiques	Autres symptômes	Biologie / dosages	IRM cérébrale	Traitement
<b>Porphyrurie aiguë intermittente</b>	Dysautonomie, neuropathie périphérique, épilepsie, confusion, céphalées	Douleurs abdominales diffuses, nausées, vomissements, constipation, urines porto	ALA et PBG urinaires élevés, +/- hyponatrémie, hyperleucocytose, hypomagnésémie	N ou leuco-encéphalopathie postérieure, hypersignaux des zones corticales et sous corticales	Glucose ou hydrate de carbone, Antalgiques Hème arginate ou hématine IV Givosiran
<b>Troubles du cycle de l'urée</b>	Encéphalopathie / coma, ataxie, pseudo-AVC, convulsions	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, aversion spontanée pour les protéines animales, hépatomégalie, insuffisance hépatique	Hyperammoniémie, urée abaissée, CAA (plasma, urines), Acide orotique urinaire, Mesure de l'activité enzymatique	N ou oedème cytotoxique, Hypersignal cortical en T2 et Flair, atrophie de la substance blanche voire atrophie corticale	Restriction protéique, Apport glucidique et lipidique Benzoate de sodium, phénylbutyrate de sodium, L-arginine, citrulline, Hémodilution / dialyse Bétaïne et vitamine B9
<b>Homocystinurie (MTHFR)</b>	Confusion, coma, dégénérescence subaiguë des cordons postérieurs de la moelle, AVC, neuropathie périphérique, épilepsie, ataxie	Thromboses artérielles / veineuses	Homocystéinémie augmentée, méthionine abaissée, B9 abaissée, CAA (plasma), Mesure de l'activité enzymatique	N ou leuco-encéphalopathie, atrophie, occlusions veineuses ou artérielles	Bétaïne et vitamine B9
<b>Homocystinurie (CBS)</b>	Épilepsie, AVC	Thromboses artérielles / veineuses, aspect marfanoidé, ostéoporose, ectopie cristallinienne	Homocystéinémie plasmatique augmentée, méthionine augmentée CAA (plasma), Mesure de l'activité enzymatique	N, ou occlusions veineuses ou artérielles	Vitamines B6, B9, B12 selon le type de déficit, Bétaïne, régime pauvre en méthionine et riche en cystéine
<b>Maladie de Wilson</b>	Syndrome extra-pyramidal, dystonie, dysarthrie, ataxie, dysautonomie avec hypersialorrhée, troubles de la coordination, épilepsie, spasticité	Anneau de Kayser-Fleischer, atteinte hépatique, rénale, hématoLOGIQUE, cardiaque, ostéoarticulaire, endocrinologique	CéruLOPLASMIINE basse Cuprurie des 24h élevée	N ou atrophie sous-corticale diffuse et hyperintensité T2 des ganglions de la base, atrophie du tronc cérébral	Chélateurs du cuivre (pénicillamine, trientine), Inducteurs de la méthallothionéine, Zinc
<b>Maladie de Niemann-Pick C</b>	Syndrome cérébelleux avec ataxie, dystonie, paralysie supranucléaire verticale, cataplexie	Splénomégalie, hépatomégalie, cholestase, antécédent d'ictère néonatal prolongé	Taux d'estérification du cholestérol exogène et test à la filipine sur des fibroblastes en culture	N ou atrophie corticale et/ou cérébelleuse, atrophie du striatum, hippocampe et thalamus	Miglustat
<b>Xanthomatose cérébrotendineuse</b>	Ataxie cérébelleuse, paraparésie spastique	Cataracte précocée, xanthesmes tendineux	Cholestanol plasmatique élevé, cholestérol total N ou bas, rapport cholestanol/cholestérol augmenté	Hypersignal bilatéral en T2 flair avec atteinte cérébelleuse	Acide chénodésoxycholique
<b>Gangliosidose à GM2</b>	Syndrome cérébelleux avec dysarthrie et ataxie, dystonie, dysautonomie, neuropathie périphérique, rarement paralysie supranucléaire du regard		Déficit en hexosaminidase A plasmatique et/ou dans les leucocytes Augmentation LDH et CPK	N ou atrophie cérébelleuse +/- atrophie corticale	Essais en cours : miglustat
<b>Leucodystrophie métagangliosidose</b>	Paraparésie, tétraparésie voire tétraplégie spastique, polynuropathie démyélinisante, épilepsie, ataxie cérébelleuse, atrophie optique		Sulfatidurie Mesure de l'activité enzymatique	Leuco-encéphalopathie périventriculaire, atrophie cérébrale	Essais en cours : greffe allogénique de moelle osseuse, thérapie génique, administration IV d'enzymes de synthèse
<b>Adrénoleucodystrophie liée à l'X</b>	Myélopathie chronique avec paraparésie spastique progressive, troubles sphinctériens, neuropathie périphérique ; épilepsie, déficits auditifs et visuels	Insuffisance cortico-surrénalienne, hypogonadisme	Dosage des acides gras à très longue chaîne plasmatiques, Mesure de l'activité enzymatique Testostérone abaissée et gonadotrophines élevées Test au synacthène	Hypersignal symétrique de la substance blanche en T2, anomalies cérébelleuses	Greffe de cellules hématopoïétiques allogènes, Hydrocortisone si insuffisance surrénalienne

AVC : accident vasculaire cérébral, CAA : chromatographie des acides aminés, CPK : créatine phosphokinase, LDH : lactate déshydrogénase, N : normale, IV : intra-veineuse,

## SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

*Version du serment d'Hippocrate réactualisée par le Professeur Bernard Hoerni et publiée dans le bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4)*

**Titre : Maladies héréditaires du métabolisme à expression neuropsychiatrique chez l'adulte**

**Résumé :** Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont des pathologies rares, dues à des mutations de gènes codant pour des enzymes ou des protéines impliquées dans différentes voies métaboliques. Elles peuvent s'exprimer chez l'adulte par divers symptômes cliniques, aigus ou chroniques, majoritairement neurologiques mais aussi psychiatriques, ces derniers pouvant rester isolés. Le diagnostic précoce des MHM en détermine parfois le pronostic, notamment parce qu'il existe pour certaines d'entre elles des traitements efficaces. Cette revue non-exhaustive de la littérature a eu pour objectif de réaliser un état des lieux des manifestations psychiatriques des MHM, et la conduite à tenir devant des symptômes faisant évoquer une étiologie organique. Pour cela, neuf MHM y ont été présentées incluant la maladie de Wilson, la porphyrie aiguë intermittente, les troubles du cycle de l'urée, la maladie de Niemann-Pick de type C, la gangliosidose à GM2, l'homocystinurie, la leucodystrophie métachromatique, l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, et la xanthomatose cérébrotendineuse. Cette section a été suivie de la description du cas d'une patiente atteinte de porphyrie aiguë intermittente diagnostiquée devant l'apparition d'un tableau psychiatrique aigu. Bien que la réalisation d'autres études semble utile afin de mieux identifier les symptômes psychiatriques des MHM, il apparaît que ceux-ci sont souvent aspécifiques mais présentent parfois des caractéristiques atypiques qui doivent être connues des psychiatres. Cela leur permettrait de suspecter une origine organique et de réaliser des examens complémentaires nécessaires avant d'orienter les patients vers des centres de soins spécialisés. La sensibilisation des psychiatres aux MHM, et le renforcement des liens avec d'autres spécialistes, comme les médecins internistes et neurologues, et avec les centres de référence, permettrait probablement d'accroître leur compétence dans ce domaine et améliorer la prise en charge des patients qui en souffrent.

**Mots clés :** « maladies héréditaires du métabolisme », « trouble psychotique », « trouble bipolaire », « dépression », « caractéristiques atypiques », « maladie de Wilson », « porphyrie aiguë intermittente », « troubles du cycle de l'urée », « maladie de Niemann-Pick de type C », « gangliosidose à GM2 », « homocystinurie », « leucodystrophie métachromatique », « adrénoleucodystrophie liée à l'X », « xanthomatose cérébrotendineuse »

**Discipline :** Médecine DES Psychiatrie

**Intitulé et adresse de l'UFR :** Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33077 Bordeaux cedex