

ASPECTS CLINIQUES, PRONOSTIQUES ET ÉTHIQUES DANS LE CADRE D'UN SYNDROME DE KUFOR-RAKEB

Travail de fin d'études présenté par
Romain Mievis (S192109)
en vue de l'obtention du grade
académique de Médecin

Année académique 2024-2025

1. TABLE DES MATIÈRES

1. TABLE DES MATIÈRES	2
2. RÉSUMÉ.....	3
3. INTRODUCTION	4
4. PRÉSENTATION DU CAS.....	4
5. DISCUSSION.....	5
5.1. PARKINSONISME JUVÉNILE.....	5
5.2. NBIA.....	6
5.3. SYNDROME DE KUFOR-RAKEB	6
5.4. ÉTHIQUE ET COMMUNICATION	7
6. CONCLUSION	8
7. BIBLIOGRAPHIE	9
8. LISTE DES ANNEXES	12
9. ANNEXES.....	13
10. REMERCIEMENTS	17

2. RÉSUMÉ

Le syndrome de Kufor-Rakeb est une maladie neurodégénérative génétique ultra-rare, de transmission autosomique récessive. Elle affecte dans la majorité des cas des patients de moins de 20 ans. Elle se manifeste le plus souvent par l'apparition progressive d'un parkinsonisme et d'autres mouvements anormaux, d'un syndrome pyramidal et de troubles oculomoteurs, suivis de troubles cognitifs et neuropsychiatriques sévères. Malheureusement, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif. Dès lors, le traitement est uniquement symptomatique et supportif, mais l'évolution vers la perte d'autonomie et le décès est inéluctable. La qualité de la relation médecin-patient et médecin-famille aura un impact significatif lors de l'annonce du diagnostic et du suivi. Certaines considérations éthiques doivent en outre être abordées concernant la mise au point chez les autres membres de la famille, en particulier les jeunes enfants.

Kufor-Rakeb syndrome is an ultrarare neurodegenerative genetic disorder with an autosomal recessive transmission. It mainly affects patients under the age of 20. It is characterized by the progressive onset of parkinsonism and other movement disorders, pyramidal signs and eye movement abnormalities, followed by severe cognitive impairment and psychiatric features. Sadly, there is currently no curative treatment. Therefore, the treatment is solely symptomatic and supportive, as the evolution towards loss of autonomy and death is inevitable. The quality of the patient-physician and the family-physician relationships will have a significant impact when announcing the diagnosis and during the follow-up. Besides, ethical considerations must also be discussed regarding testing the other family members, especially young children.

Mots-clés : syndrome de Kufor-Rakeb, NBIA, parkinsonisme juvénile, communication, éthique

3. INTRODUCTION

Le syndrome de Kufor-Rakeb est une pathologie neurodégénérative autosomique récessive ultra-rare, liée à la présence de variants dans le gène ATP13A2.¹ Elle appartient à un groupe de pathologies neurodégénératives génétiques appelées « *neurodegeneration with brain iron accumulation* » (NBIA), ou « neurodégénérescence avec accumulation de fer intracérébrale ». ² Le tableau clinique est habituellement dominé par un parkinsonisme juvénile, mais d'autres éléments cliniques l'enrichissent généralement. ³ La confirmation diagnostique nécessite la mise en évidence du variant ATP13A2 spécifique, à l'aide d'un test génétique. ⁴ À l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'a encore été développé et aucun centre ne propose d'étude clinique, faisant émerger certaines questions éthiques relatives à la prise en charge. ⁵ Nous présentons ici le cas d'une jeune patiente atteinte du syndrome de Kufor-Rakeb.

4. PRÉSENTATION DU CAS

La patiente est âgée de 16 ans, droitnière. Elle est d'origine afghane, née dans la région de Kaboul, et arrivée en Belgique à l'âge de 6 ans. À l'anamnèse, on n'identifie pas de problème périnatal particulier, et l'entourage n'évoque ni retard d'acquisition de la marche, ni du langage. Toutefois, son frère signale qu'elle a toujours présenté des difficultés scolaires. À 13 ans, elle décrit l'apparition d'une boiterie, initialement attribuée à une douleur de la cuisse gauche, mais dont le bilan radiographique s'était avéré négatif. Un an plus tard, les troubles de la marche se compliquent de chutes, typiquement vers l'avant. Le bilan électroneuromyographique et radiologique est à nouveau non contributif. À 15 ans, les troubles de la marche s'aggravent, s'enrichissant d'une hypophonie et de troubles comportementaux avec des accès de pleurs très fréquents, brutaux, alternant avec des rires inexplicables.

Elle n'a pas d'antécédent médico-chirurgical particulier, et il n'y a pas d'antécédent de pathologie neurologique dans la famille. Il existe une notion de consanguinité au 3^e degré chez les parents.

L'examen neurologique est caractérisé par l'association d'un syndrome parkinsonien akinéto-rigide et trémulant bilatéral, avec implication axiale, et d'un syndrome tétrapyrimal. Une hypermétrie des saccades oculaires verticales ainsi qu'un syndrome pseudobulbaire - associant une dysarthrie et des rires et pleurs spasmodiques - sont également retrouvés. L'examen ORL, effectué en consultation pluridisciplinaire de neuro-ORL, ne met pas en évidence de trouble manifeste de la déglutition, mais confirme la dysarthrie hypokinétique ainsi qu'un tremblement labio-mentonnier et lingual.

La mise au point biologique n'a pas démontré d'anomalie spécifique, en particulier de troubles du métabolisme cuprique et du bilan hépatique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est réputée

normale sur les différentes séquences, y compris après injection de produit de contraste. Les séquences « *susceptibility weighted imaging* » (SWI) et T2* n'ont hélas pas été réalisées.

Au vu de la complexité du tableau clinique, de l'âge précoce de présentation et de la notion de consanguinité, les investigations ont été complétées par des analyses génétiques spécifiques. Le panel « MOV » de Liège, utilisant des techniques « *next generation sequencing* » (NGS) et couvrant 426 gènes associés à des pathologies du mouvement, met en évidence la présence à l'état homozygote du variant c.2218C>T, p.Arg740* au niveau du gène ATP13A2. Il s'agit d'un variant de classe V, entraînant une substitution non-sens interrompant le cadre de lecture. Dans ce cas-ci, en raison de la concordance du tableau clinique et de l'analyse génétique, le diagnostic de syndrome de Kufor-Rakeb sera retenu.

Sur le plan thérapeutique, l'initiation d'un traitement par escitalopram sera envisagée en vue de traiter le syndrome dépressif associé au syndrome parkinsonien, et une rééducation logopédique sera préconisée, pour la prise en charge de la dysarthrie et retarder l'apparition de troubles de la déglutition. Enfin, une analyse de ségrégation familiale et le conseil génétique qui en découle devront être réalisés dans la fratrie de la patiente, après discussion en consultation de neurogénétique.

5. DISCUSSION

5.1. Parkinsonisme juvénile

Le tableau clinique est dominé par la présence d'un parkinsonisme juvénile, défini comme l'association d'une bradykinésie et au moins d'un tremblement et/ou d'une rigidité, survenant avant l'âge de 21 ans.⁶ Il s'agit d'un trouble rare, hétérogène tant sur le plan clinique qu'étiologique, avec une fréquente agrégation familiale.⁷ Les causes secondaires ont rapidement été écartées puisqu'il n'y avait ni notion d'exposition à des neuroleptiques, ni d'élément en faveur d'une cause infectieuse ou inflammatoire, comme une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou un lupus érythémateux systémique.⁸⁻¹⁰ L'IRM cérébrale ne retrouvait pas non plus de cause structurale. En revanche, de nombreux éléments plaidaient en faveur d'une affection génétique ou métabolique au sens large, en raison de la présence d'une consanguinité, de la complexité du tableau clinique et du début à un âge précoce.¹¹ Afin de pouvoir poser le diagnostic, la réalisation d'un panel génétique permettant notamment la mise en évidence de variants associés à la survenue de parkinsonismes juvéniles, disponible à Liège depuis 2022¹², était indispensable.^{4,13} Parmi ces pathologies, on retrouve notamment les mutations dans le gène de la parkine, PINK1, DJ1 ou LRRK2, la maladie de Huntington juvénile (variant de Westphal), la maladie de Wilson, la dystonie DOPA-sensible ou encore certaines formes de NBIA.^{7,8,13} Le panel « MOV »¹⁴ réalisé dans ce contexte a mis en évidence la présence d'un variant homozygote dans le gène ATP13A2 responsable d'un syndrome de Kufor-Rakeb, forme rare de NBIA.¹

5.2. NBIA

Les NBIA représentent un groupe hétérogène de pathologies, tant sur le plan clinique que génétique, dont les premières manifestations peuvent survenir durant l'enfance comme à l'âge adulte. Elles ont pour point commun l'accumulation intracérébrale de fer, en particulier dans les noyaux gris centraux (NGC).² Ce sont des pathologies ultra-rares dont la prévalence est de 1-9/1.000.000.¹⁵ Les différentes entités de ce groupe sont classées et dénommées en fonction des gènes atteints.¹⁶ À l'heure actuelle, on reconnaît quinze formes génétiques de NBIA, dont les quatre plus fréquentes sont le PKAN, le PLAN, le MPAN et le BPAN, abréviation en lien avec l'enzyme ou la protéine touchée.^{2,17} [A-1] Le syndrome de Kufor-Rakeb appartient à ce groupe, malgré la faible proportion de patients chez qui des dépôts de fer dans le globe pâle et le striatum ont été mis en évidence en IRM, mais les études sur le sujet sont peu nombreuses.²

5.3. Syndrome de Kufor-Rakeb

Le phénotype classiquement associé à l'affection a été décrit pour la première fois au sein d'une famille jordanienne consanguine originaire du village de *Kufr Rakeb*, donnant plus tard son nom à cette pathologie.^{18,19}

5.3.1. Physiopathologie

Le syndrome de Kufor-Rakeb est lié à la présence de variants dans le gène ATP13A2 et reconnaît un mode de transmission autosomique récessif.²⁰ Ce gène code pour une ATPase neuronale de type P5B, pompe cationique associée aux membranes lysosomiales jouant notamment un rôle dans le métabolisme mitochondrial, le transport des polyamines et l'homéostasie des métaux lourds.^{21,22} La présence de protéines ATP13A2 mutées serait responsable d'une dysfonction mitochondriale et lysosomiale et, en présence de métaux lourds tels que le manganèse, le fer et le zinc, de la production de dérivés réactifs de l'oxygène, eux-mêmes responsables de neurodégénérescence.^{21,23} Cependant, il n'a pas encore été clairement démontré si les dépôts de fer dans les NGC sont plutôt une cause ou une conséquence de la neurodégénérescence.²⁴ Enfin, des variants dans ce gène ont également été associés à la survenue de céréoïdes-lipofuscinoses neuronales, de paraplégies spastiques autosomiques récessives de type 78 et de sclérose latérale amyotrophique.²⁵⁻²⁷

5.3.2. Clinique

Les manifestations cliniques classiques comprennent un parkinsonisme juvénile, des signes pyramidaux, divers troubles oculomoteurs (paralysie supranucléaire du regard vers le haut, hypokinésie des saccades, poursuites saccadées et crises oculogyres dystoniques), des mini-myoclonies faciales, pharyngées et digitales (ces mouvements anormaux représentant les signes les plus spécifiques de

l'affection⁵), des troubles dysautonomes, des manifestations neuropsychiatriques et/ou cognitives pouvant évoluer jusqu'à des états de psychose ou de démence.³

5.3.3. Iconographie cérébrale

Sur le plan iconographique, seuls certains cas sont caractérisés par les dépôts de fer dans le globe pâle et le striatum comme classiquement décrits dans les NBIA, identifiables sur les séquences de susceptibilité magnétique à l'IRM cérébrale.^{18,28} En revanche, l'atrophie corticale, sous-corticale et médullaire diffuses lors de la progression de la maladie sont des caractéristiques plus constantes.¹⁸ En échographie transcrânienne, la structure de la substance noire est conservée, par opposition à ce qui est décrit dans la maladie de Parkinson idiopathique et le PKAN.²⁹ Le « *dopamine transporter scan* » (DaTScan) montre une réduction bilatérale symétrique et marquée de l'activité striatale, suggérant une diminution de l'activité dopaminergique pré-synaptique.²⁹

5.3.4. Traitement

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif de cette pathologie.⁵ Le traitement est avant tout symptomatique. Le syndrome parkinsonien est très sensible à la L-DOPA, mais l'apparition précoce de complications motrices a été rapportée dans la littérature, notamment de type dyskinésies DOPA-induites.³⁰ Les symptômes d'ordre psychotique sont très fréquents dans le syndrome de Kufor-Rakeb.³¹ Leur traitement repose sur l'emploi d'antipsychotiques, notamment la quétiapine, qui expose à un faible risque de survenue de manifestations extrapyramidales secondaires en raison de sa faible affinité pour les récepteurs D2 post-synaptiques.³² Malheureusement, la réponse thérapeutique est temporaire et/ou partielle sans rémission chez la plupart des patients.³³

5.3.5. Pronostic

Bien que sombre, le syndrome de Kufor-Rakeb présente, selon le peu d'études disponibles, le pronostic le plus favorable parmi les NBIA sur le plan de l'autonomie ambulatoire et de la survie.⁵ La probabilité d'être ambulant après 20 ans d'évolution est de 75%.⁵ [A-2] Le pourcentage de survie diminue drastiquement de 17 (estimé à 87%) à 33 ans (<37%) après l'apparition des premiers symptômes.⁵ [A-3] Lors de la progression de la maladie peuvent apparaître des douleurs liées à la spasticité, de l'insomnie, des hallucinations, des troubles du comportement difficilement gérés par l'entourage, suivis d'un mutisme et d'une incontinence urinaire et fécale, altérant considérablement la qualité de vie. Les troubles de la déglutition sont responsables de pneumonies d'inhalation et de la plupart des décès.^{3,19}

5.4. Éthique et communication

La perception de la prise en charge et l'expérience vécue par un patient atteint de pathologie incurable et sa famille sont grandement influencées par la relation que le soignant construit avec eux.³⁴ Il n'existe

pas de méthode universelle permettant d'annoncer une mauvaise nouvelle sans susciter de profondes émotions négatives. Cependant, certaines *guidelines*³⁵ [A-4] permettent la planification de ces conversations difficiles. Le respect de ces différentes étapes influencerait positivement la satisfaction, la compliance et donc le devenir des patients.³⁶

Les quatre grands principes de l'éthique médicale – à savoir la bienveillance, la non-malfaisance, l'autonomie et la justice – doivent être constamment gardés à l'esprit lors de la prise en charge d'une pathologie incurable.³⁷ Par exemple, dans le cas de notre patiente, la prescription de séances de logopédie pourrait sembler d'intérêt purement médical, visant à ralentir la progression de la dysarthrie et à retarder l'apparition, pourtant inéluctable, de troubles de la déglutition responsables de décès. Cependant, l'intérêt de ces séances réside également dans leur capacité à améliorer la qualité de vie et le bien-être, notamment psychologique, de la patiente, en lui offrant un soutien et un accompagnement tout au long de son parcours de soins.³⁷

Les analyses génétiques chez les enfants sont largement acceptées à des fins diagnostiques.³⁸ Cependant, de nombreux parents d'enfants affectés désirent également dépister la présence du variant pathologique dans la fratrie asymptomatique, à la recherche d'une pathologie non encore déclarée ou simplement du statut de porteur, notamment pour les pathologies récessives.³⁹ Ils cherchent naturellement à réduire leur anxiété en s'assurant que leurs enfants ou futurs petits-enfants ne sont pas à risque. En réalité, cette attitude est justifiée s'il existe des mesures préventives spécifiques à mettre en place chez les porteurs encore asymptomatiques. Les *guidelines* de l'« *American Academy of Pediatrics* » et de l'« *American College of Medical Genetics and Genomics* » ne plaident pas en faveur du dépistage des mineurs asymptomatiques, à fortiori dans le cadre de pathologies incurables, et préconisent de différer ce dernier à l'âge adulte.³⁸

6. CONCLUSION

Le diagnostic de maladie neurodégénérative d'origine génétique, notamment chez un enfant, soulève de nombreuses questions éthiques et nécessite la mise en place d'une relation médecin-patient de confiance tant lors du diagnostic que de la suite de la prise en charge, afin qu'il se sente accompagné dans son cheminement et en confiance lors de discussions concernant l'évolution de l'affection, son pronostic et la fin de vie. En l'absence de traitement curatif, les soins supportifs sont essentiels pour soulager les signes et symptômes invalidants, garantissant un minimum de bien-être – notamment psychologique – et de qualité de vie. Dans le cadre de cette entité rare qu'est le syndrome de Kufor-Rakeb, la difficulté de la prise en charge réside principalement dans la confirmation diagnostique. Celle-ci nécessite une évaluation clinique fine, menant au choix du test génétique le plus approprié.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, et al. *ATP13A2* mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord*. 2010;25(8):979-984. doi:10.1002/mds.22947
2. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 147. Elsevier; 2018:293-305. doi:10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1
3. Behrens MI, Brüggemann N, Chana P, et al. Clinical spectrum of Kufor-Rakeb syndrome in the Chilean kindred with *ATP13A2* mutations. *Mov Disord*. 2010;25(12):1929-1937. doi:10.1002/mds.22996
4. Yeow D, Rudaks LI, Siow SF, Davis RL, Kumar KR. Genetic Testing of Movements Disorders: A Review of Clinical Utility. *Tremor Hyperkinetic Mov*. 2024;14(1):2. doi:10.5334/tohm.835
5. Amini E, Rohani M, Lang AE, et al. Estimation of Ambulation and Survival in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders. *Mov Disord Clin Pract*. 2024;11(1):53-62. doi:10.1002/mdc3.13933
6. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):355-363. doi:10.1016/S1474-4422(06)70411-2
7. Niemann N, Jankovic J. Juvenile parkinsonism: Differential diagnosis, genetics, and treatment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;67:74-89. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.06.025
8. Riboldi GM, Frattini E, Monfrini E, Frucht SJ, Di Fonzo A. A Practical Approach to Early-Onset Parkinsonism. *J Park Dis*. 2022;12(1):1-26. doi:10.3233/JPD-212815
9. García-Moreno JM, Chacón J. Juvenile parkinsonism as a manifestation of systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature. *Mov Disord*. 2002;17(6):1329-1335. doi:10.1002/mds.10288
10. Tse W, Cersosimo MG, Gracies JM, Morgello S, Olanow CW, Koller W. Movement disorders and AIDS: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10(6):323-334. doi:10.1016/j.parkreldis.2004.03.001
11. Pal G, Cook L, Schulze J, et al. Genetic Testing in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2023;38(8):1384-1396. doi:10.1002/mds.29500
12. Movement Disorders (gene panel). HealthData.be. https://gentest.healthdata.be/genetic_test/1088. Consulté le 5 janvier 2025.
13. Paviour DC, Surtees RAH, Lees AJ. Diagnostic considerations in juvenile parkinsonism. *Mov Disord*. 2004;19(2):123-135. doi:10.1002/mds.10644
14. Panel développé au CHU de Liège, au travers d'une collaboration entre le Rare Movement Disorders Research Group (F. Depierreux et coll.) et le laboratoire de génétique humaine (V. Dideberg, Maria Artesi et coll.). Ce panel, déjà validé, fait l'objet de plusieurs études actuellement, en cours de publication.

15. Iankova V, Karin I, Klopstock T, Schneider SA. Emerging Disease-Modifying Therapies in Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation (NBIA) Disorders. *Front Neurol.* 2021;12:629414. doi:10.3389/fneur.2021.629414
16. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(2):272-284. doi:10.1016/j.ejpn.2018.01.008
17. Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals.* 2019;12(1):27. doi:10.3390/ph12010027
18. A. Schneider S, Dusek P, Hardy J, Westenberger A, Jankovic J, P. Bhatia K. Genetics and Pathophysiology of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA). *Curr Neuroparmacol.* 2013;11(1):59-79. doi:10.2174/157015913804999469
19. Williams DR, Hadeed A, al-Din ASN, Wreikat A, Lees AJ. Kufor Rakeb Disease: Autosomal recessive, levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy, and dementia. *Mov Disord.* 2005;20(10):1264-1271. doi:10.1002/mds.20511
20. Park J, Blair NF, Sue CM. The role of ATP13A2 in Parkinson's disease: Clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Mov Disord.* 2015;30(6):770-779. doi:10.1002/mds.26243
21. Croucher KM, Fleming SM. ATP13A2 (PARK9) and basal ganglia function. *Front Neurol.* 2024;14:1252400. doi:10.3389/fneur.2023.1252400
22. Sim SI, Park E. P5-ATPases: Structure, substrate specificities, and transport mechanisms. *Curr Opin Struct Biol.* 2023;79:102531. doi:10.1016/j.sbi.2023.102531
23. Tan J, Zhang T, Jiang L, et al. Regulation of Intracellular Manganese Homeostasis by Kufor-Rakeb Syndrome-associated ATP13A2 Protein. *J Biol Chem.* 2011;286(34):29654-29662. doi:10.1074/jbc.M111.233874
24. Ndayisaba A, Kaindlstorfer C, Wenning GK. Iron in Neurodegeneration – Cause or Consequence? *Front Neurosci.* 2019;13:180. doi:10.3389/fnins.2019.00180
25. Estrada-Cuzcano A, Martin S, Chamova T, et al. Loss-of-function mutations in the *ATP13A2*/ *PARK9* gene cause complicated hereditary spastic paraplegia (SPG78). *Brain.* 2017;140(2):287-305. doi:10.1093/brain/aww307
26. Spataro R, Kousi M, Farhan SMK, et al. Mutations in *ATP13A2* (*PARK9*) are associated with an amyotrophic lateral sclerosis-like phenotype, implicating this locus in further phenotypic expansion. *Hum Genomics.* 2019;13(1):19. doi:10.1186/s40246-019-0203-9
27. Bras J, Verloes A, Schneider SA, Mole SE, Guerreiro RJ. Mutation of the parkinsonism gene *ATP13A2* causes neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Hum Mol Genet.* 2012;21(12):2646-2650. doi:10.1093/hmg/ddo089
28. Chien HF, Bonifati V, Barbosa ER. *ATP13A2* -related neurodegeneration (*PARK9*) without evidence of brain iron accumulation. *Mov Disord.* 2011;26(7):1364-1365. doi:10.1002/mds.23514
29. Brüggemann N, Hagenah J, Reetz K, et al. Recessively Inherited Parkinsonism: Effect of *ATP13A2* Mutations on the Clinical and Neuroimaging Phenotype. *Arch Neurol.* 2010;67(11). doi:10.1001/archneurol.2010.281

30. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord*. 2015;8(1):1-13. doi:10.14802/jmd.14034
31. Balint B, Damasio J, Magrinelli F, Guerreiro R, Bras J, Bhatia KP. Psychiatric Manifestations of *ATP13A2* Mutations. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(7):838-841. doi:10.1002/mdc3.13034
32. Desmarais P, Massoud F, Filion J, Nguyen QD, Bajsarowicz P. Quetiapine for Psychosis in Parkinson Disease and Neurodegenerative Parkinsonian Disorders: A Systematic Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(4):227-236. doi:10.1177/0891988716640378
33. Colijn MA, Vrijsen S, Au PYB, et al. Kufor-Rakeb syndrome-associated psychosis: a novel loss-of-function *ATP13A2* variant and response to antipsychotic therapy. *Neurogenetics*. 2024;25(4):405-415. doi:10.1007/s10048-024-00767-7
34. Schmid Mast M, Kindlimann A, Langewitz W. Recipients' perspective on breaking bad news: How you put it really makes a difference. *Patient Educ Couns*. 2005;58(3):244-251. doi:10.1016/j.pec.2005.05.005
35. Storstein A. Communication and neurology - bad news and how to break them: Communication and neurology. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:5-11. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01550.x
36. Farber NJ, Urban SY, Collier VU, et al. The good news about giving bad news to patients. *J Gen Intern Med*. 2002;17(12):914-922. doi:10.1046/j.1525-1497.2002.20420.x
37. Ronen GM, Rosenbaum PL. Reflections on Ethics and Humanity in Pediatric Neurology: the Value of Recognizing Ethical Issues in Common Clinical Practice. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(5):39. doi:10.1007/s11910-017-0749-7
38. Ross LF, Saal HM, David KL, Anderson RR. Technical report: ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med*. 2013;15(3):234-245. doi:10.1038/gim.2012.176
39. Sadat R, Emrick L. Genetic Testing and Counseling in Child Neurology. *Neurol Clin*. 2021;39(3):705-717. doi:10.1016/j.ncl.2021.05.003

8. LISTE DES ANNEXES

A.	LISTE D'ABRÉVIATIONS :	13
B.	ANNEXE 1 (A-1) : CARACTÉRISTIQUES GÉNÉTIQUES ET CLINIQUES DES SOUS-TYPES DE NBIA .	14
C.	ANNEXE 2 (A-2) : ESTIMATION DE LA PROBABILITÉ DE CONSERVATION DE L'AUTONOMIE AMBULATOIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DIFFÉRENTS SOUS-TYPES DE NBIA.....	15
D.	ANNEXE 3 (A-3) : ESTIMATION DE LA PROBABILITE DE SURVIE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DIFFERENTS SOUS-TYPES DE NBIA.....	15
E.	ANNEXE 4 (A-4) : ÉLÉMENTS DE BASE DANS L'ANNONCE DE MAUVAISES NOUVELLES (TRADUIT DE STORSTEIN A. PRÉCÉDEMMENT MODIFIÉ D'APRÈS FALLOWFIELD ET JENKINS, VANDEKIEFT, ET BALLE ET AL.).....	16

9. ANNEXES

A. Liste d'abréviations :

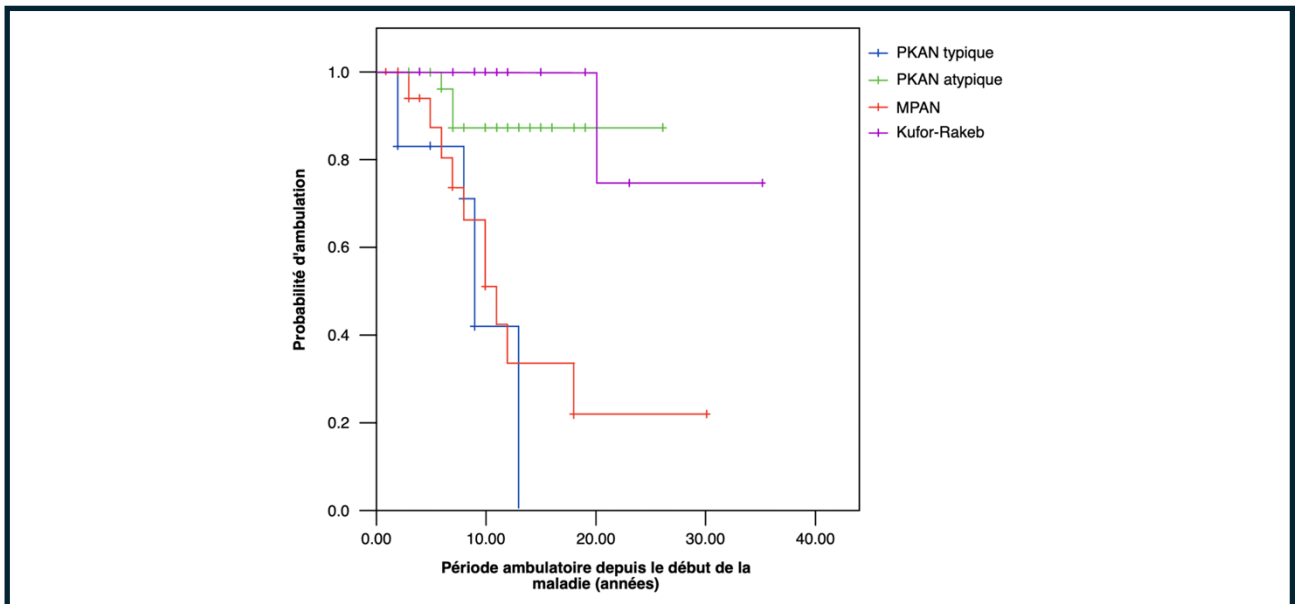
NBIA	<i>Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation</i>
ORL	Oto-rhino-laryngologie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
SWI	<i>Susceptibility Weighted Imaging</i>
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
DOPA	Dihydroxyphenylalanine
NGC	Noyaux Gris Centraux
PKAN	<i>Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration</i>
PLAN	<i>PLA2G6-Associated Neurodegeneration</i>
MPAN	<i>Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration</i>
BPAN	<i>β-Propeller-Associated Neurodegeneration</i>
DaTScan	<i>Dopamine Transporter Scan</i>

B. Annexe 1 (A-1) : Caractéristiques génétiques et cliniques des sous-types de NBIA

Gene	Disease	Inheritance	Function	Protein localization	Brain Iron and Clinical Features
Genes related to iron homeostasis					
<i>CP</i>	Acerulo-plasminaemia	AR	Iron oxidation	Plasma membrane	Iron in the basal ganglia, liver, pancreas and myocardium. Movement disorders, dementia, diabetes mellitus, retinal degeneration, dysarthria, ataxia
<i>FTL1</i>	Neuro-ferritinopathy (NF)	AD	Cellular iron storage	Cytoplasm	Iron deposition in basal ganglia, cerebellum, motor cortex; mild cerebral and cerebellar atrophy, cavitation of the putamen. Extrapyramidal movement disorders, dystonia, parkinsonisms, dysarthria
Genes related to Coenzyme A biosynthesis					
<i>PANK2</i>	Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)	AR	Pantothenate phosphorylation; Coenzyme A synthesis	Mitochondria (inner membrane space)	Iron overload in <i>GP</i> ; "eye of the tiger sign". Dystonia, spasticity, cognitive decline, pigmentary retinopathy
<i>COASY</i>	COASY protein-associated neurodegeneration (CoPAN)	AR	4'-PP adenylyltransferase and dephospho-CoA kinase; Coenzyme A synthesis	Mitochondria (matrix), cytosol	Iron overload in <i>GP</i> . Oro-mandibular dystonia, dysarthria, spastic-dystonic paraparesis, obsessive-compulsive behavior
Genes related to lipid metabolism					
<i>PLA2G6</i>	PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN)	AR	Hydrolysis of ester bonds at the sn-2 position of phospho-lipids; Membrane remodeling	Mitochondria, endoplasmic reticulum, cytosol	Iron overload in <i>GP</i> in <50% of cases. Infantile neuroaxonal dystrophy, hypotonia, gait disturbance and cerebellar atrophy. Dystonia, spasticity and parkinsonisms in adulthood
<i>FA2H</i>	Fatty acid hydroxylase-associated neurodegeneration	AR	Hydroxylation of fatty acids; Ceramide synthesis; Myelin formation	Endoplasmic reticulum	Iron overload in <i>GP</i> and <i>SN</i> . Profound ataxia, dystonia, dysarthria, spastic quadriplegia, axial hypotonia, optic atrophy
<i>C19orf12</i>	Mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN)	AR	Unknown; Lipid metabolism? Membrane remodeling?	Mitochondrial membranes, endoplasmic reticulum, MAM	Iron overload in <i>GP</i> and <i>SN</i> ; abundant Lewy bodies. Global developmental delay, dystonia, parkinsonism, psychiatric symptoms, spastic paraparesis
Genes related to lipid metabolism					
<i>SCP2</i>	Leukoencephalopathy with dystonia and motor neuropathy	AR	Thiolase activity; Breakdown of branched chain fatty acids	Peroxisomes	Iron deposition in thalamus; Dystonia and spasmodic torticollis, spinocerebellar ataxia, balance and gait impairment
<i>CRAT</i>		AR	Carnitine acetyltransferase, -oxidation	Mitochondria	Iron accumulation in <i>GP</i> and <i>SN</i> . Slowly progressive spinocerebellar degeneration. Cerebellar atrophy and posterior leukodystrophy
Genes related to autophagy					
<i>WDR45</i>	β -propeller-associated neurodegeneration (BPAN)	X-linked (<i>de novo</i> mutations)	Protein-protein interaction; Early autophagosome formation	Endoplasmic reticulum	Iron overload in <i>GP</i> and <i>SN</i> . Global developmental delay, neurological deterioration, dystonia, parkinsonism, cognitive decline, seizures
<i>ATP13A2</i>	Kufor-Rakeb disease (KRS)	AR	Lysosomal cation pump; autophagosome formation	Lysosome, mitochondria	Often no iron overload. Early onset parkinsonism, pyramidal signs, altered eye movements, dementia
<i>AP4M1</i>		AR	Vesicle formation	Endosome	Iron in globus pallidus reported in a single family. Early-onset developmental delay and deterioration of motor function, tetraparesis, intellectual disability
<i>REPS1</i>		AR	Endocytosis and vesicle transport	Cytoplasm, endosome	Iron accumulation in the globus pallidus and peduncles. Trunk hypotonia, progressive cerebellar ataxia, pyramidal syndrome. Cerebellar and cerebral atrophy.
Genes with unknown function					
<i>DCAF17</i>	Woodhouse-Sakati syndrome (WSS)	AR	Unknown	Nucleolus	Sometimes iron overload in <i>GP</i> and <i>SN</i> . Extrapyramidal symptoms, dystonia, cognitive impairment, hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus
<i>GTPBP2</i>		AR	Unknown; mRNA/ribosome stability?	Cytoplasm	Iron overload in <i>GP</i> and <i>SN</i> ; cerebellar atrophy. Mental retardation, ataxia and dystonia

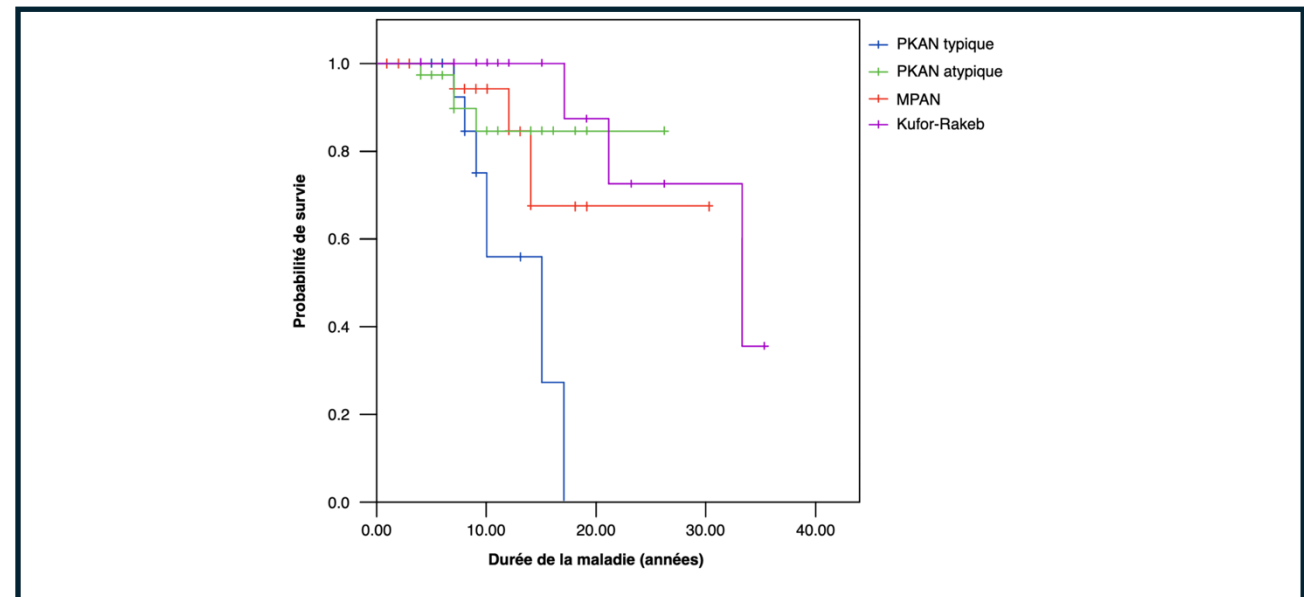
Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):27. Published 2019 Feb 9. doi:10.3390/ph12010027

C. **Annexe 2 (A-2) :** Estimation de la probabilité de conservation de l'autonomie ambulatoire chez les patients atteints de différents sous-types de NBIA



Amini E, Rohani M, Lang AE, et al. Estimation of Ambulation and Survival in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2024;11(1):53-62. doi:10.1002/mdc3.13933

D. **Annexe 3 (A-3) :** Estimation de la probabilité de survie chez les patients atteints de différents sous-types de NBIA



Amini E, Rohani M, Lang AE, et al. Estimation of Ambulation and Survival in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2024;11(1):53-62. doi:10.1002/mdc3.13933

E. **Annexe 4 (A-4) : Éléments de base dans l'annonce de mauvaises nouvelles** (traduit de Storstein A. précédemment modifié d'après Fallowfield et Jenkins, Vandekieft, et Balle et al.)

Se préparer à l'avance

Rassembler les informations médicales

Permettre la présence d'un proche

Identifier les besoins particuliers (problèmes cognitifs ou de communication, besoins culturels, etc.)

Faciliter l'environnement

Lieu calme

Pas d'interruptions

Temps suffisant

Inclure d'autres professionnels de santé

Explorer les perspectives du patient

Sensibilisation à la santé

Connaissances et expériences antérieures

Préférences pour la divulgation

Fournir des informations adaptées aux besoins du patient

Langage clair et sans ambiguïté

Faire des pauses

Utiliser la communication non verbale

Encourager les réactions et les émotions

Identifier les besoins et inquiétudes particuliers

Reconnaître et légitimer les émotions

Assurer la compréhension

Répéter les messages clés

Permettre les questions

Inclure et prendre en compte le soignant

Résumer

Présenter un plan pour l'avenir

Offrir des informations répétées

Si souhaité, fournir des documents écrits

Fournir des informations sur les ressources multidisciplinaires

Storstein A. Communication and neurology - bad news and how to break them: Communication and neurology. *Acta Neurol Scand.* 2011;124:5-11. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01550.x

10. REMERCIEMENTS

Je témoigne ma reconnaissance à l'ensemble des personnes ayant apporté leur aide et leurs conseils quant à la rédaction de mon travail de fin d'études.

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr F. Depierreux, non seulement pour avoir accepté d'être ma promotrice, pour m'avoir aidé dans le choix du cas clinique, mais également pour m'avoir offert la possibilité de rencontrer la patiente en consultation de neurologie.

Je tiens également à remercier le Dr D. Aktan, pour les multiples relectures de mon travail et pour les corrections qui, en synergie avec les conseils et remarques du Pr F. Depierreux, ont permis, à mon sens, la rédaction d'un travail de qualité.

Enfin, je remercie les membres de ma famille qui m'ont apporté de l'aide dans la mise en forme de ce travail.