

Régression psychomotrice : « L'œil et les oreilles sont les fenêtres du cerveau »

Psychomotor regression : « The eye and the ears are the windows of the brain »

**Ben Abdelaziz. R^(1,4) , Skouri. S⁽²⁾ , Ben Chehida. A^(1,4) , Boudabous. H^(1,4) ,
Ouertani. I^(2,4) , Marrakchi. S⁽³⁾ , Abdelmoula. MS^(1,4) , Mrad. R^(2,4) ,
Ben Turkia. H^(1,4) , Azzouz. H^(1,4) , Tebib. N^(1,4)**

⁽¹⁾ Service de pédiatrie et de maladies métaboliques et héréditaires, CHU la Rabta, Jabbari, 1007
Tunis, Tunisie

⁽²⁾ Service de génétique médicale, CHU Charles Nicole, Boulevard du 9 Avril 1938 1006 Tunis, Tunisie

⁽³⁾ Ophtalmologue de libre pratique, Tunis, Tunisie

⁽⁴⁾ Université Tunis Elmanar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction

La maladie de Tay Sachs est une maladie neurodégénérative, due à l'accumulation du ganglioside GM2 par déficit en hexosaminidase de type A. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif. Cette maladie se traduit par une encéphalopathie progressive avec amaurose. La forme infantile évolue le plus souvent vers la mort avant 2 ans.

But

Attirer l'attention sur l'intérêt de l'atteinte ophtalmologique et les clonies audiogènes dans l'orientation étiologique d'une régression neurologique.

Observation

Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 18 mois, issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents notables, qui s'est présenté à l'âge de 15 mois pour une encéphalopathie progressive. Son développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 12 mois, puis il a perdu progressivement toutes les acquisitions. Cette symptomatologie était associée à des convulsions hypertoniques, un syndrome quadri-pyramidal, une hypotonie, une pointe de rate, une peau infiltrée et une macroglossie. Les clonies audiogènes et la tâche rouge-cerise objectivée au fond d'œil nous ont orienté vers le diagnostic de maladie de Tay-Sachs. La confirmation a été faite par le dosage sérique de l'hexosaminidase A qui était effondré.

L'enfant est décédé à l'âge de 4 ans par une pneumopathie d'inhalation hypoxémiant compliquant un polyhandicap sévère. Le diagnostic prénatal a été fait à l'occasion des 2 grossesses ultérieures, en se basant sur le dosage de l'activité enzymatique sur amniocytes en culture. Il a permis au couple d'avoir un enfant sain.

Conclusion

La maladie de Tay-Sachs est une affection rare dont le pronostic est sombre. Le diagnostic peut être orienté par les clonies audiogènes et la tâche rouge cerise au fond d'œil. Le conseil génétique est indiqué en l'absence de traitement curatif, à ce jour.

Mots clés : Tays-Sachs, gangliosidose, régression psychomotrice, clonies audiogènes, tâche rouge cerise.

Auteur correspondant :

Dr. BEN ABDELAZIZ rim

Service de pédiatrie et de maladies métaboliques et héréditaires, CHU la Rabta, Jabbari, 1007 Tunis, Tunisie
Université Tunis Elmanar. Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie

E-mail : rimagenabdelaziz@yahoo.fr

ABSTRACT

Aim

To draw attention to the importance of the ophthalmologic involvement and the increased noise sensitivity in the diagnosis of developmental regression.

Observation

An 18-month-old infant born to consanguineous parents presented a progressive developmental regression. He had no significant familiar or personal medical history. He achieved a normal neurological development until one year of age, then progressively lost the attained milestones. These symptoms were associated with hypertonic seizures, pyramidal syndrome, truncal hypotonia, palpable spleen and macroglossia. The increased startle response to sharp sounds and the red cherry spot in the funduscopic examination of the retina oriented the diagnosis to the Tay Sachs disease. The diagnosis was confirmed by a near complete deficiency of hexosaminidase A activity. The infant deceased at the age of 4 years, from a respiratory failure associated with aspiratory pneumonia, enhanced by patient's multi-disability. Prenatal diagnosis was performed in two later pregnancies, based on enzymatic analysis on amniocytes, which owed the parents to have a healthy child.

Conclusion

Tay Sachs disease is a rare disorder with poor prognosis. Diagnosis can be oriented by excessive startle response and retinal red cherry spot. Genetic counseling is indicated, in the absence of curative treatment, until now.

Key words : Tays-Sachs, gangliosidoses, developmental regression, startle response, red cherry spot.

INTRODUCTION

La maladie de Tay Sachs (ou gangliosidose à GM2 variante B) est une maladie lysosomale, neurodégénérative. Trois formes sont possibles selon l'âge de début de la symptomatologie. La forme infantile, la forme juvénile et la forme chronique ou forme adulte (1).

La forme infantile débute vers l'âge de 3 à 4 mois. Elle est caractérisée par l'apparition de clonies audiogènes, d'une amaurose et d'une régression psychomotrice (2,3). Nous rapportons le cas d'un patient qui nous a été adressé à l'âge de 18 mois pour encéphalopathie progressive. La réaction du patient au bruit et la lésion retrouvée dans le fond d'œil ont permis d'orienter le diagnostic.

OBSERVATION

MA était un nourrisson issu d'un mariage non consanguin, sans antécédents familiaux notables. La grossesse était marquée par une notion de diminution des mouvements actifs fœtaux. L'accouchement a été fait par césarienne pour dépassement de terme et macrosomie. L'adaptation à la vie extra-utérine était bonne. Le développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 11 mois (sourire-réponse à 45 jours, tenue de la tête à 3 mois, gazouillis à 5 mois,

position assise sans appui à 9 mois, debout avec aide à 11 mois). L'évolution était marquée par une régression psychomotrice progressive (perte de la position assise, du sourire réponse et du contact visuel avec diminution de l'éveil) accompagnée de clonies audiogènes. A 18 mois, le nourrisson a présenté des convulsions hypertoniques. L'examen a retrouvé un nourrisson eutrophique avec un périmètre crânien normal.

Il avait des traits légèrement grossiers, une macroglossie et une pointe de rate. Sur le plan neurologique, le nourrisson avait un syndrome quadri-pyramidal, il ne pouvait pas se tenir assis, il n'avait aucun contact (pas de langage, pas de poursuite oculaire). L'angio-IRM cérébrale était normale. Des stigmates de souffrance cérébrale diffuse ont été retrouvés à l'EEG. Les radiographies du squelette et l'échographie cardiaque étaient normales. Le bilan thyroïdien était normal.

Le bilan métabolique, comprenant des chromatographies des acides organiques et des acides aminés et une électrophorèse de la transferrine était négatif. L'examen du fond d'œil a mis en évidence une tâche rouge cerise. Ainsi la maladie de Tay Sachs a été évoquée devant une encéphalopathie convulsivante progressive avec syndrome quadri-pyramidal, des clonies audiogènes et la tâche rouge cerise au fond d'œil.

Le diagnostic a été confirmé par le dosage enzymatique ayant montré un déficit en hexosaminidase A. L'évolution a été marquée par la survenue de bronchopneumopathies sifflantes et dyspnéisantes récidivantes. L'enfant est décédé à l'âge de 4 ans dans un tableau de pneumopathie d'inhalation hypoxémiant compliquant un polyhandicap sévère.

Le diagnostic prénatal a été fait à l'occasion de 2 grossesses ultérieures, en se basant sur le dosage de l'activité enzymatique sur amniocytes en culture. Un fœtus était atteint et la grossesse a été interrompue ; le 2ème était sain et est né sans complication.

DISCUSSION

La maladie de Tay Sachs est due à un déficit en hexosaminidase de type A (HEX A). Les gangliosides GM2, n'étant plus dégradés, s'accumulent progressivement dans les lysosomes des neurones (3).

Il s'agit d'une maladie transmise selon le mode autosomique récessif. Elle résulte d'une mutation du gène HEX A, localisé sur le chromosome 15 (15q23) et codant pour la sous unité α de l'enzyme (2,3).

Sa prévalence est de 1 sur 360 000 naissances vivantes. Elle est plus fréquente dans certaines populations, essentiellement la population juive ashkénaze (où la fréquence des individus hétérozygotes pour la mutation est de 1/30) (2,4).

Les premiers signes de la forme infantile de la maladie de Tay Sachs apparaissent entre 3 et 6 mois.

L'âge moyen lors du diagnostic est de 15 mois (4).

L'atteinte est essentiellement neurologique et ophthalmologique, et il n'y a généralement pas d'organomégalie (2).

Sur le plan neurologique, le signe le plus précocement décrit est des clonies audiogènes qui peuvent être notées quelques semaines après la naissance (2).

Vers 6 mois, le nourrisson développe une hypotonie rapidement progressive (2,5). Entre 6 et 12 mois, il y a régression des acquisitions psychomotrices. Les convulsions débutent en moyenne à l'âge de 15 mois (4). L'examen physique retrouve un syndrome pyramidal et une macrocéphalie (2,6). L'évolution est marquée par l'installation d'un état végétatif vers l'âge de 2 ans (6).

Sur le plan ophtalmologique, un examen au fond d'œil à partir de 6 mois permet de mettre en évidence une tache rouge cerise entourée par un halo blanchâtre. Ce halo correspond à l'accumulation de gangliosides GM2 dans les cellules ganglionnaires de la région périfovéolaire (7). Ainsi la fovéa ne contenant pas de cellules ganglionnaires apparaît plus rouge. Cet aspect devient moins marqué au fur et à mesure que les cellules ganglionnaires sont détruites.

Cette gliose est responsable de la baisse de l'acuité visuelle (7). Une atrophie optique est observée à 1 an et la cécité survient vers l'âge de 18 mois (2).

Le diagnostic positif est établi grâce au dosage de l'hexosaminidase, sur fibroblastes, leucocytes ou dans le sérum. Et si le résultat n'est pas concluant, il est recommandé d'avoir recours au séquençage du gène HEX A (6).

La survie est en moyenne de 3 ans et demi.

La mort survient le plus souvent dans un tableau de détresse respiratoire (67% des cas) essentiellement suite à une pneumopathie d'inhalation.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif.

Les thérapies de remplacement enzymatique n'ont pas prouvé leur efficacité. Des essais thérapeutiques sont en cours. Ils concernent essentiellement le recours à des inhibiteurs de la synthèse des glycosphingolipides (8) et la thérapie génique (9).

La mise en place d'une thérapie de type Syner-G (combinant le Miglustat un inhibiteur de synthèse des glycosphingolipides et un régime cétogène) pourrait améliorer la survie de ces malades (5).

Le conseil génétique et le diagnostic prénatal pour les couples porteurs de la mutation sont recommandés, vu la gravité de la maladie (10).

CONCLUSION

La maladie de Tay Sachs est une maladie responsable d'une encéphalopathie progressive d'installation rapide. Les signes de surcharge y sont discrets rendant le diagnostic difficile au début.

La présence de clonies audiogènes facilement identifiables à l'examen clinique sont un autre signe simple d'orientation vers ce diagnostic.

De même, la réalisation systématique du bilan neuropsychologique complet devant toute encéphalopathie progressive et en particulier l'examen du fond d'œil permet d'orienter le diagnostic en montrant la tache rouge très caractéristique de cette maladie.

Conflits d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES

- [1] Maegawa GHB, Stockley T, Tropak M, Banwell B, Blaser S, Kok F et al. The natural history of juvenile or subacute GM2 gangliosidosis: 21 New cases and literature review of 134 previously reported. *Pediatrics*. 2006 ;118(5) : e1550-e1562.
- [2] Vanier MT, Caillaud C. Disorders of sphingolipid metabolism and neuronal ceroid-lipofuscinoses. In: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter J, dir. *Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment*. Heidelberg: Springer; 2012. p.556-577.
- [3] Repka XM. Degenerative and metabolic diseases in infants and children. In: Miller NR, Walsh FB, Hoyt WF, dir. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2469-2512.
- [4] Smith NJ, Winstone AM, Stellitano L, Cox TM, Verity CM. GM2 gangliosidosis in a study of UK children with progressive neurodegeneration: 73 cases reviewed. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54 (2):176-182.
- [5] Jarnes UJR, Kim S, King K, Ziegler R, Schema L, Redtree ES et al. Infantile gangliosidosis: mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):170-179.
- [6] Paterson MC. Gangliosidoses. In: Dulac O, Lasseigne M, Sarnat HB, dir. *Pediatric Neurology*. Calgary: Elsevier; 2013. p. 1707-1708.
- [7] Chen H, Chan AY, Stone DU. Beyond the red cherry spot: Ocular manifestations of sphingolipid-mediated neurodegenerative and inflammatory disorders. *Surv Ophthalmol* [En ligne]. 2014, Janvier [02/10/2017]; 59 (1): [22] ; Disponible à l'URL : .
- [8] Matalonga L, Gort L, Ribes A. Small molecules as therapeutic agents for inborn errors of metabolism. *Journal of inherited metabolic disease*. [En ligne]. 2017, Mars [02/10/2017]; volume (40) : [17]. Disponible à l'URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864975>.
- [9] Christensen CL and Choy FYM. A Prospective Treatment Option for Lysosomal Storage Diseases: CRISPR/Cas9 Gene Editing Technology for Mutation Correction in Induced Pluripotent Stem Cells. *Disease*. [en ligne]. 2017, février [02/10/2017]; volume (5) : [15]. Disponible à l'URL: <http://www.mdpi.com/2079-9721/5/1/6>.
- [10] Lew RM, Burnett L, Proos AL. Ashkenazy Jewish population screening for Tay-Sachs disease: The international and Australian experience. *J Paediatr Child Health* [en ligne]. 2014, Juin [02/10/2017]; volume (51):[9]. Disponible à l'URL : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.12632/full>.