



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Céroïde-lipofuscinoses neuronales

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Novembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du medecin traitant	5
1 Introduction	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Diagnostic et évaluation initiale	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	9
3.3 Histoire naturelle, explorations paracliniques et formes selon l'âge	10
3.3.1 Formes infantiles précoces débutant avant 18 mois (CLN1, CLN10).....	10
3.3.2 Formes infantiles tardives et juvéniles débutant après 18 mois (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7 et CLN8).....	11
3.3.3 Formes du grand enfant et de l'adulte.....	13
3.3.4 Atteinte ophtalmologique	15
3.4 Confirmation du diagnostic (voir Annexe 4).....	17
3.5 Diagnostic différentiel.....	19
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient sur les thérapies existantes et les aspects éthiques.....	20
3.7 Conseil génétique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire	22
4 Prise en charge thérapeutique	23
4.1 Objectifs	23
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination).....	23
4.3 Prise en charge thérapeutique et suivi	24
4.3.1 Thérapie spécifique pour CLN2	24
4.3.2 Traitements symptomatiques et prise en charge du polyhandicap.....	28
4.4 Rythme des consultations de suivi	35
4.5 Recours aux associations de patients	35
5 Situations particulières	35
5.1 Etudes et essais cliniques.....	35
5.2 Transition Enfant-Adulte.....	36
5.3 Prise en charge sociale du handicap	37
5.3.1 Couverture sociale	37
5.3.2 Scolarité de l'enfant	37
5.3.3 Vie professionnelle.....	38
5.3.4 Aides financières et sociales	39
5.4 Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie	41
Annexe 1. Liste des participants	43
Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de reference, de competence et de(s) l'association(s) de patients.....	45
Annexe 3. Liste et coordonnées des laboratoires de diagnostic	47

Annexe 4.	Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique	49
Annexe 5.	Exemple de protocole d'administration intra-cérébro-ventriculaire de Brineura® (cerliponase alpha).....	50
Annexe 6.	Exemple de protocole de conduite à tenir en cas de fièvre chez un patient porteur d'un réservoir d'Ommaya.....	55
Annexe 7.	Liste des traitements non spécifiques	57
Annexe 8.	Traitement de la douleur	59
Références bibliographiques		64

Liste des abréviations

Seules les abréviations utilisées plus d'une fois dans le texte sont listées ci-dessous.

AEEH	allocation d'éducation de l'enfant handicapé
AJPP	allocation journalière de présence parentale
ALD	allocation longue durée
AMM	autorisation de mise sur le marché
CAF	caisse d'allocations familiales
CAMSP	centre d'action médico-sociale précoce
CCMR	centre de compétence maladies rares
CLN	céroïde-lipofuscinose neuronale
CLNx	céroïde-lipofuscinose neuronale de type x
CRMR	centre de référence maladies rares
DPN	diagnostic prénatal
DPNI	diagnostic prénatal non invasif
EEAP	établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés
EEG	électroencéphalogramme
ERG	électrorétinogramme
ESAT	établissement et service d'aide par le travail
HAD	hospitalisation à domicile
IRM	imagerie par résonance magnétique
LCR	liquide céphalo-rachidien
MDPH	maison départementale pour les personnes handicapées
MPR	médecin de médecine physique et de réadaptation
ORL	oto-rhino-laryngologiste
PCH	prestation de compensation du handicap
PNDS	protocole national de diagnostic et de soins
PPT1	palmitoyl protéine thioestérase 1
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
RGO	reflux gastro-œsophagien
SESSAD	service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SLI	stimulation lumineuse intermittente
SSR	soins de suite et de réadaptation
TPP1	tripeptidyl-peptidase 1

Synthèse à destination du médecin traitant

Caractéristiques de la maladie

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

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

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

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

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

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

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

Diagnostic

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

l'électrorétinogramme). Ces examens permettent d'écarter les diagnostics différentiels et de préciser le diagnostic.

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

Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie et son évolution.

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

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

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

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

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

Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une régression psychomotrice ou l'apparition de troubles neurologiques (moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels) auprès d'un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.

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

Informations utiles

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

Texte du PNDS

1 Introduction

Le terme « céréoïde-lipofuscinose neuronale » (CLN) désigne un ensemble de maladies génétiques neurodégénératives caractérisées par une accumulation essentiellement neuronale de lipopigments autofluorescents (céréoïde et lipofuscine). L'incidence globale des CLN en Europe, aux États-Unis et autres pays est de 1/12 500 à 1/100.000.

Les CLN sont des maladies génétiques qui ont principalement un mode de transmission récessif autosomique, à l'exception de la rare forme de l'adulte liée au gène *DNAJC5* qui est à transmission dominante, sans variation intrafamiliale. Les CLN partagent les signes cliniques suivants : rétinoopathie avec perte de la vision, épilepsie, régression psychomotrice et/ou intellectuelle, ataxie et troubles du comportement.

Sur le plan génétique, 13 gènes différents ont été répertoriés (*CLN1* à *CLN14*). Cinq de ces gènes codent des protéines solubles, les autres des protéines transmembranaires ou cytosoliques.

Quatre types principaux ont été définis sur des critères cliniques, électrophysiologiques et neuropathologiques : formes infantiles précoce et tardive, forme juvénile et adulte. Avec les avancées de la biologie moléculaire, la corrélation génotype/phénotype est toutefois plus complexe.

Les CLN se manifestent généralement pendant l'enfance et l'adolescence et très rarement chez le jeune adulte.

La physiopathologie n'est pas clairement établie et repose sur des mécanismes d'accumulation intracellulaire combinés à une perte neuronale progressive.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de CLN. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre de l'affection de longue durée (17^{ème} maladie).

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de CLN. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur les sites internet de la HAS : www.has-sante.fr et de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/professionnels/pnds/>).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- ✧ Donner les critères diagnostiques
- ✧ Evoquer les diagnostics différentiels
- ✧ Donner les éléments concernant le pronostic

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Chez l'enfant, les symptômes initiaux de CLN constituent des motifs de consultation chez un pédiatre, un médecin généraliste, ou un ophtalmologue. Chez l'adolescent/adulte, les troubles moteurs et/ou psychiatriques peuvent amener à consulter un médecin généraliste, un psychiatre ou un neurologue. Ces professionnels jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui fera le diagnostic. La confirmation du diagnostic sera faite par un neuropédiatre/neurologue ou un pédiatre/médecin spécialisé dans les maladies héréditaires du métabolisme (souvent hospitaliers) ou encore un généticien à la suite des résultats des examens complémentaires.

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale sont les suivants :

- ✧ Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- ✧ Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- ✧ Neurologue
- ✧ Ophtalmologue
- ✧ Pédopsychiatre et psychiatre
- ✧ Biologiste Médical
- ✧ Généticien
- ✧ Médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR)

3.3 Histoire naturelle, explorations paracliniques et formes selon l'âge

Les CLN sont des maladies neuro-dégénératives dont l'apparition et l'aggravation des signes cliniques sont progressives et se caractérisent cliniquement par :

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

Dans l'histoire naturelle de ces maladies, l'évolution vers un polyhandicap est systématique.

Ces dernières années, la biologie moléculaire a permis d'individualiser des génotypes pouvant être corrélés à certains phénotypes cliniques. Il existe toutefois dans chaque forme un continuum clinique et une variabilité phénotypique certaine.

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

Nous allons différencier dans cette partie les formes infantiles précoces débutant avant l'âge de 18 mois, des formes infantiles tardives débutant précocement mais après 18 mois, des formes juvéniles du grand enfant et des formes de l'adulte.

3.3.1 Formes infantiles précoces débutant avant 18 mois (CLN1, CLN10)

Chez les patients les plus jeunes, il faut savoir évoquer les CLN dès qu'il existe une régression psychomotrice même en l'absence d'autres signes neurologiques.

D'autre part, chez le nourrisson qui a un décalage dans les apprentissages, la présence d'une atrophie cérébelleuse doit aussi faire évoquer la maladie.

Dans la **CLN1** par mutation du gène *PPT1*, les premiers signes surviennent précocement, généralement entre 3 et 18 mois. On observe une régression avec hypotonie, perte de la tenue de tête, inconfort et irritabilité, stéréotypies. L'épilepsie peut se caractériser par des myoclonies et des crises à début généralisé ou à début focal. Il y a très peu, voire pas d'acquisition. L'atteinte ophtalmologique est précoce avec une cécité en lien avec une atrophie optique et une dégénérescence maculaire. L'évolution est ensuite rapide avec une microcéphalie acquise associée à un tableau de quadriparésie spastique et d'épilepsie pharmaco-résistante. Le décès survient généralement dans les dix premières années de vie des complications du polyhandicap.

A noter qu'il existe dans la CLN1 des phénotypes hétérogènes avec des formes congénitales ou à début plus tardif (1).

L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébrale progressive et diffuse, associée à des anomalies également évolutives de la spectroscopie : élévation de la choline et baisse de l'acide N-Acétyl-Aspartique (NAA) initialement en lien avec la destruction neuronale puis disparition de tous les pics anormaux avec le temps (2).

L'EEG se caractérise par une disparition progressive des figures physiologiques et par l'apparition rapide d'un aspect de « Vanishing EEG » correspondant à un tracé quasiment isoélectrique.

La **CLN10** par mutation de la cathepsine D (gène *CTSD*) est une forme congénitale exceptionnelle avec microcéphalie congénitale (parfois anténatale), atteinte rétinienne, encéphalopathie épileptique myoclonique pharmaco-résistante dès la période néonatale et absence d'acquisition. L'évolution se fait rapidement vers le décès dans les premières années de vie, parfois dès les premières semaines.

3.3.2 Formes infantiles tardives et juvéniles débutant après 18 mois (CLN2, CLN5, CLN6, CLN7 et CLN8)

Chez le nourrisson et le jeune enfant, il faut aussi savoir évoquer les CLN dès qu'il existe une régression psychomotrice même en l'absence d'autres signes neurologiques. On retrouve toutefois des présentations cliniques évocatrices. Tout patient avec une épilepsie comprenant des myoclonies doit avoir une IRM cérébrale qui permettra de regarder s'il existe une atrophie cérébelleuse, un enregistrement EEG avec une stimulation lumineuse intermittente (SLI) basse fréquence, et un électrorétinogramme. Il faut aussi savoir évoquer les CLN chez le

nourrisson débutant une épilepsie avec un retard dans les apprentissages en particulier dans la fenêtre d'âge de 2 à 4 ans.

La **CLN2** par mutation du gène *TPP1* est la forme la plus fréquente de céréoïde-lipofuscinose, **son histoire naturelle illustre la forme infantile tardive** (3). Dans la CLN2, le développement est subnormal les 2 à 3 premières années de vie. La marche est acquise, l'enfant progresse et communique. Le retard de langage est fréquent et constitue souvent la première inquiétude. Il peut également être rapporté précocement des troubles du comportement de type difficultés attentionnelles, intolérance à la frustration, trouble des interactions.

Le mode de révélation se fait ensuite sous la forme d'une régression psychomotrice avec installation progressive d'une marche ataxique, ou bien par l'entrée dans une maladie épileptique avec des crises épileptiques à début généralisé ou à début focal. Les myoclonies épileptiques sont très évocatrices mais ne sont pas toujours présentes. Le tracé EEG peut être très évocateur en particulier avec une SLI prolongée à basse fréquence (à mentionner dans la demande d'EEG car les stimulations à basse fréquence, soit 0,5Hz à 2 Hz, ne sont pas faites systématiquement et rarement de manière prolongée). L'aspect EEG caractéristique se traduit donc par un photo-entraînement à la SLI basse fréquence (0,5Hz à 2 Hz) avec des pointes ondes d'amplitude maximale dans les dérivations postérieures, synchrones aux éclairs lumineux. L'absence de cet aspect à l'EEG n'élimine pas le diagnostic.

L'évolution est ensuite rapide avec une aggravation de l'ataxie, l'installation progressive d'une tétraparésie spastique et une microcéphalie acquise. Cela va aboutir à une perte de la marche dans la première année qui suit le début des symptômes. L'atteinte ophtalmologique (atrophie optique et rétinopathie) est secondaire, mais également progressive, et aboutit rapidement à une cécité.

L'évolution est rapide vers un polyhandicap et un état grabataire qui peut persister plusieurs années. L'épilepsie myoclonique progressive est alors souvent pharmaco-résistante. Le décès survient vers l'âge de 10-15 ans des complications du polyhandicap.

L'IRM cérébrale retrouve une atrophie cérébelleuse puis corticale diffuse avec une atteinte en hypersignal T2 de la substance blanche.

Des formes infantiles tardives d'évolution plus lente sont également décrites, comme par exemple dans certaines formes de **CLN5 et CLN6** débutant dans l'enfance, entre 4 et 6 ans. Les premières inquiétudes peuvent porter sur des difficultés de concentration et d'apprentissage ou bien sur des troubles moteurs. L'atteinte motrice avec initialement une ataxie retentissant sur les capacités de déplacement, évolue vers une perte de la marche et une tétraparésie spastique.

L'apparition de troubles du langage est rapide et la dégradation cognitive ensuite continue.

L'épilepsie myoclonique progressive n'est pas au premier plan et l'atteinte visuelle, inconstante, évolue progressivement sur plusieurs années.

L'évolution clinique est variable, souvent rapide une fois que la régression a débuté, vers l'installation d'un polyhandicap et un état grabataire pouvant durer plusieurs années. Le décès survient souvent dans l'enfance ou chez le jeune adulte.

Dans certaines formes infantiles tardives de type CLN7 et CLN8, l'entrée dans la maladie se fait plus tardivement dans l'enfance, vers l'âge de 4 à 10 ans, et l'évolution est plus lente. L'épilepsie est souvent au premier plan mais elle est peu active initialement. Les crises, décrites comme des crises à début généralisé, sont plus rares. C'est donc la présence d'une atrophie cérébelleuse à l'IRM du bilan de l'épilepsie qui fait souvent évoquer le diagnostic.

Une régression neurocognitive et motrice est observée. La régression neurocognitive est insidieuse avec apparition de troubles du comportement et de difficultés dans les apprentissages. Il peut exister un trouble du neuro-développement ou une déficience intellectuelle sous-jacente. L'atteinte rétinienne et la cécité surviennent dans un second temps. La perte de la marche survient vers l'âge de 10 ans.

Autres références utilisées pour cette partie : (4–7)

3.3.3 Formes du grand enfant et de l'adulte

La **CLN3** (maladie de Batten ou Spielmeyer-Vogt) est la forme juvénile de la maladie. Elle débute entre 4 et 9 ans de manière insidieuse par une baisse progressive de l'acuité visuelle liée à une rétinopathie pigmentaire.

Ensuite apparaît une régression neuropsychologique : troubles de la mémoire, du comportement et baisse du rendement scolaire.

Puis apparaissent essentiellement des signes extrapyramidaux, éventuellement cérébello-spastiques voire une épilepsie.

L'atteinte visuelle précoce et la longueur de l'évolution de cette forme sont particulièrement caractéristiques.

L'électrorétinogramme (ERG) s'éteint progressivement.

L'IRM montre une atteinte du cortex cérébral, puis du cervelet avec un hyposignal des thalamus et des noyaux gris centraux en T1 et T2.

Les anomalies ultrastructurales à la biopsie de peau sont typiquement en empreintes digitiformes.

Le gène le plus souvent impliqué est *CLN3* et la plus fréquente anomalie retrouvée est une grande délétion. Néanmoins, des variants sur d'autres gènes de CLN ont été identifiés dans les phénotypes juvéniles dont *CLN2*, mais aussi *CLN12* (*ATP13A2*) codant pour une ATPase lysosomale dont le déficit est responsable d'un syndrome parkinsonien dopa-sensible.

Les formes de l'adulte (début à partir de l'âge de 12 ans, mais début possible chez l'adulte jeune) sont plus rares que les formes pédiatriques et s'en différencient par plusieurs aspects : i) il existe une forme de CLN sans atteinte visuelle appelée syndrome de Kufs ; ii) il existe une forme de CLN avec transmission autosomique dominante appelée « maladie » de Parry (alors que toutes les formes pédiatriques sont récessives) ; iii) le diagnostic est plus difficile à faire que chez l'enfant du fait de l'atteinte visuelle qui peut faire défaut et de la moindre sensibilité et spécificité des anomalies de surcharge en microscopie électronique ; iv) les diagnostics différentiels sont très différents de ceux évoqués en population pédiatrique (voir paragraphe 3.5).

Cependant, les manifestations neurologiques dans la CLN adulte sont identiques à celles décrites chez l'enfant et associent de façon diverse une atteinte cognitive, des troubles du comportement, des troubles du mouvement (ataxie cérébelleuse, syndrome parkinsonien, myoclonies), une épilepsie, dans un contexte évolutif typique de maladie neurodégénérative (début insidieux chez un patient auparavant normal, avec aggravation lente progressive). Le patient évolue typiquement vers un état grabataire en plusieurs années. L'IRM cérébrale trouve des anomalies non spécifiques (atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse) qui n'oriente pas le diagnostic positif mais permet d'éliminer les diagnostics différentiels (comme une leucodystrophie). L'EEG par contre a une forte valeur d'orientation diagnostique, car il existe un pattern particulier assez spécifique des CLN : anomalies épileptiques postérieures avec photo-entraînement en stimulation lumineuse intermittente à basse fréquence (3 hertz). L'examen ophtalmologique peut aussi grandement aider au diagnostic positif de CLN dans les formes de l'adulte non Kufs, avec les mêmes anomalies que celles décrites en pédiatrie (voir paragraphe 3.3.4), qu'il faut savoir rechercher même en dehors d'une plainte visuelle évidente chez un patient suspect de CLN.

Classiquement, certains syndromes au sein des CLN adultes sont décrits, avec parfois une corrélation phénotype/génotype, sachant que seuls certains des 13 gènes connus des CLN ont été associés à une forme de l'adulte (voir tableau 1 ; *CLN1/PPT1*, *CLN4/DNAJC5*, *CLN5/CLN5*, *CLN6/CLN6*, *CLN10/CTSD*, *CLN11/GRN*, *CLN13/CTSF*) et qu'il existe des CLN adultes sans anomalie génétique identifiée à l'heure actuelle. L'épilepsie myoclonique progressive est un syndrome neurologique associant une épilepsie souvent complexe

(plusieurs types de crises dont des crises généralisées myocloniques), des troubles du mouvement (myoclonies, ataxie, parkinsonisme) et cognitifs d'aggravation progressive, ayant de multiples causes dont les CLN, soit sans rétinopathie (syndrome de Kufs A ; possiblement lié aux locus CLN4 ou CLN6), soit avec rétinopathie (possible dans toutes les CLN de l'adulte en dehors du Kufs). On distingue aussi le syndrome de Kufs B (CLN adulte sans rétinopathie avec signes moteurs et cognitifs sans épilepsie ; CLN6, CLN11, CLN13), et la « maladie » de Parry (CLN adulte à transmission autosomique dominante ; CLN4).

La démarche biologique pour le diagnostic des CLN est commune à l'ensemble des CLN (voir Annexe 4), à l'exception de l'intérêt d'un dosage biochimique spécifique des adultes, la progranulinémie (diminuée dans la CLN11/*GRN*). En l'absence d'anomalie génétique identifiée, la biopsie cutanée axillaire ou rectale avec étude en microscopie électronique peut conserver une utilité diagnostique chez l'adulte, en cas de forte suspicion clinique.

3.3.4 Atteinte ophtalmologique

La nature de l'atteinte ophtalmologique des CLN est identique, quel que soit l'âge de début des symptômes. Dans tous les cas, il s'agit d'une dystrophie (processus dégénératif) de la rétine (anciennement appelée « rétinopathie pigmentaire », « rétinite pigmentaire », ou encore « hérédodégénérescence rétinienne »). Le diagnostic de cette dystrophie rétinienne peut précéder celui de la CLN, ou lui succéder. Il est donc essentiel d'une part, que les ophtalmologistes puissent évoquer le diagnostic de CLN devant certaines particularités cliniques de cette atteinte ou certains signes extra-ophtalmologiques associés ; d'autre part, dès le diagnostic de CLN posé, qu'une évaluation ophtalmologique spécialisée soit réalisée afin de préciser l'atteinte de la rétine.

La physiopathologie de l'atteinte rétinienne n'est pas entièrement comprise. Il semblerait que l'atteinte commence non par une dysfonction des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), situés dans la « rétine externe » comme ceci est habituel, mais par une dysfonction de la « rétine interne », ce qui explique certaines particularités cliniques des atteintes précoces, qui doivent faire évoquer la possibilité d'une CLN. Il semble que dans la grande majorité des cas, la dystrophie rétinienne soit de type bâtonnets-cônes, c'est-à-dire que l'atteinte des bâtonnets précède celle des cônes. Les dystrophies rétiniennes peuvent être syndromiques ou non syndromiques, et les CLN représentent une petite minorité du premier groupe.

Les signes fonctionnels des dystrophies rétiniennes en général – et des CLN en particulier – sont, dans l'ordre d'apparition habituel : une héméralopie (malvoyance nocturne, pouvant être interprétée par l'entourage comme une « peur du noir » chez les jeunes enfants) en lien avec l'atteinte précoce des bâtonnets ; une baisse de l'acuité visuelle, en lien avec une atteinte des cônes de la rétine centrale ; une photophobie, en lien avec une atteinte avancée des cônes.

Les signes physiques des dystrophies rétiniennes en général – et des CLN en particulier – sont : un rétrécissement du champ visuel (exceptionnellement perçu par le patient avant un stade très avancé de la maladie) ; au fond d'œil les signes de dystrophie rétinienne peuvent être discrets, voire imperceptibles aux stades précoces de la maladie, d'où la nécessité, devant toute héméralopie, de réaliser des examens complémentaires systématiques, même en cas de normalité du fond d'œil. Lorsqu'ils sont présents, les signes au fond d'œil sont, variablement : une pâleur papillaire, un rétrécissement du calibre vasculaire, des modifications de la pigmentation rétinienne (aspect « poivre et sel » de la rétine périphérique, modifications de l'aspect de la macula ; dans les formes avancées, « maculopathie en œil de bœuf »).

Le nystagmus n'est quasiment jamais révélateur de la dystrophie : un syndrome du nystagmus précoce est associé aux atteintes rétiniennes précoces sévères (exceptionnelles) ; le nystagmus du regard excentré noté chez plusieurs patients est alors en lien avec l'ataxie cérébelleuse et non la dystrophie rétinienne ; enfin, dans les formes très avancées, un nystagmus de malvoyance peut s'installer. Les strabismes associés ne sont pas exceptionnels, mais peu spécifique : en cas d'atteinte rétinienne asymétrique, l'œil le plus atteint peut dévier (vers l'intérieur ou l'extérieur) : on parle alors de « strabisme sensoriel ».

Devant toute suspicion de dystrophie rétinienne, on réalisera donc systématiquement une imagerie multimodale de la rétine (généralement réalisable en consultation dès l'âge de 3 ans) et des explorations d'électrophysiologie visuelle (généralement réalisables en consultation avant l'âge d'un an et après l'âge de 4 ans).

Outre les photographies couleur de la rétine, deux examens d'imagerie sont capitaux : d'une part les clichés en autofluorescence, qui montreront des modifications de celle-ci, très évocatrices, parfois limitées à la rétine périphérique ; d'autre part la tomographie par cohérence optique (OCT) par technologie dite « *spectral domain* » (SD-OCT), qui montrera des altérations de la rétine externe, parfois limitées initialement à la rétine périphérique, d'où la nécessité d'obtenir des coupes en dehors de la macula.

L'ERG global, réalisé selon le protocole de l'*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV), permet désormais de manière non invasive, de préciser les dysfonctions des différentes composantes fonctionnelles de la rétine : le système des bâtonnets, le système des cônes et la rétine interne. Il consiste en l'enregistrement, après des durées d'adaptation à l'obscurité puis à la lumière, de la réponse de la rétine après exposition à des stimuli lumineux calibrés. Ceux-ci sont délivrés sous forme de flash, soit dans une coupole, soit par le biais d'un système portable. Les électrodes de recueil sont le plus souvent disposées sur la peau à côté des yeux (électrodes DTL le plus souvent, ou électrodes cutanées, ou encore électrodes cornéennes dans certaines situations). L'ERG global montrera initialement une atteinte de la rétine interne, puis (ou) une atteinte du système des bâtonnets, puis une atteinte du système

des cônes. Lorsque l'atteinte du système des bâtonnets devient importante, la dysfonction de la rétine interne est « masquée » par celle-là.

Références utilisées pour cette partie : (8–10)

3.4 Confirmation du diagnostic (voir Annexe 4)

Le diagnostic biologique des CLN doit être réalisé dans un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR ; voir Annexe 3). Il commence généralement par le dosage de la palmitoyl protéine thioestérase 1 (PPT1) et/ou la tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1) en fonction de l'âge de début des signes (forme infantile ou infantile tardive), mais ils sont le plus souvent réalisés en même temps. Le dosage est généralement réalisé sur leucocytes ou sur taches de sang, plus rarement sur fibroblastes en culture. En cas de déficit de l'une de ces enzymes, le diagnostic est ensuite confirmé par le séquençage du gène correspondant (*PPT1* ou *TPP1*). Il est à noter que les diagnostics enzymatique et moléculaire de CLN2 doivent être réalisés le plus rapidement possible afin de permettre au patient d'avoir accès à la thérapie substitutive actuellement disponible. Concernant les autres formes de CLN impliquant des protéines solubles, un dosage plasmatique de la progranuline peut être réalisé dans la rare forme adulte liée au gène *GRN*, mais les dosages de la cathepsine D (gène *CTSD*) et de la cathepsine F (gène *CTSF*) ne sont pas de pratique courante. Des lymphocytes vacuolés peuvent être mis en évidence dans la céréoïde-lipofuscinose impliquant le gène *CLN3*.

Pour toutes les formes de CLN, le diagnostic (direct ou de confirmation) repose sur le séquençage du gène correspondant. Celui-ci sera fait par séquençage à haut débit par le biais d'un panel de gènes incluant les 13 gènes des CLN. Il est à noter que le diagnostic de CLN est parfois réalisé dans le cadre d'un panel orienté vers d'autres pathologies ayant des caractéristiques cliniques communes avec les CLN (épilepsies myocloniques, rétinites pigmentaires, ...). De nombreux variants ont été mis en évidence sur les différents gènes des CLN (<https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease>).

Cependant, quelques variants sont plus fréquents : c.509-1G>C et p.Arg208* sur le gène *TPP1* et c.461-280_677+382del966 (grande délétion de 1 kb) sur le gène *CLN3*.

Tableau 1 : Classification des CLN (gènes, protéines et formes cliniques).

Les différents loci sont notés en fonction de l'âge de début des principaux signes (en gras dans la colonne de droite). Les phénotypes non-CLN associés aux mêmes gènes sont indiqués en italique. Les gènes *ATP13A2* et *KCTD7* ont été rarement impliqués dans les CLN.

Gène (locus)	Protéine	Formes cliniques
<i>CTSD</i> (CLN10)	Cathepsine D	Congénitale Infantile tardive, juvénile, adulte
<i>PPT1</i> (CLN1)	Palmitoyl protéine thioestérase 1 (PPT1)	Infantile classique Infantile tardive, juvénile, adulte
<i>KCTD7</i> (CLN14)	Protéine KCTD7 (<i>potassium channel tetramerization domain-containing protein 7</i>)	Infantile, infantile tardive (rare) <i>Epilepsie myoclonique progressive</i> <i>Opsoclonus-myoclonus ataxia-like syndrome</i>
<i>TPPI</i> (CLN2)	Tripeptidyl peptidase 1 (TPP1)	Infantile tardive classique Juvénile, ataxie spinocérébelleuse récessive de type 7 (<i>SCAR7</i>)
<i>CLN5</i> (CLN5)	Protéine CLN5	Infantile tardive Juvénile, adulte
<i>CLN6</i> (CLN6)	Protéine CLN6	Infantile tardive Adulte type A Kufs <i>Ataxie cérébelleuse juvénile</i>
<i>MFSD8</i> (CLN7)	Protéine MFSD8 (<i>major facilitator domain-containing protein 8</i>)	Infantile tardive Juvénile, prolongée <i>Adult macular or cone-rod dystrophy</i>
<i>CLN8</i> (CLN8)	Protéine CLN8	Infantile tardive Prolongée <i>Northern epilepsy</i> (EPMR)
<i>CLN3</i> (CLN3)	Protéine CLN3	Juvénile classique Prolongée <i>Myopathie autophagique vacuolaire, rétinite pigmentaire, dystrophie à cône-bâtonnet adulte</i>
<i>ATP13A2</i> (CLN12)	Protéine ATP13A2	Juvénile (rare) <i>Syndrome de Kufoor-Rakeb, paraplégie spastique héréditaire (SPG78), juvenile onset amyotrophic lateral sclerosis-like</i>
<i>DNAJC5</i> (CLN4)	Protéine CSP α (<i>cystein-string protein alpha</i>)	Adulte type A Kufs (dominant)
<i>CTSF</i> (CLN13)	Cathepsine F	Adulte type B Kufs
<i>GRN</i> (CLN11)	Progranuline	Adulte <i>Frontotemporal lobar dementia (hétérozygote)</i>

Jusque dans les années 2000, une étude en microscopie électronique sur biopsie cutanée était réalisée chez les patients suspects de CLN. Elle pouvait montrer la présence d'une surcharge caractéristique (aspect granulaire, corps curvilinéaires, empreintes digitiformes) (7). Du fait de l'efficacité des panels de gènes, cette approche n'est pratiquement plus utilisée, mais pourrait apporter des arguments quand le panel ne retrouve pas d'anomalie ou pour

faciliter la validation de variants de signification indéterminée sur les gènes des CLN, notamment pour les formes survenant à l'âge adulte.

Les différentes anomalies retrouvées en microscopie électronique sont les suivantes :

CLN1 : L'étude en microscopie électronique d'une biopsie cutanée, rectale, conjonctivale ou musculaire, permet de mettre en évidence des corps granuleux osmiophiles (GROD).

CLN2 : L'étude en microscopie électronique de la biopsie cutanée permet de mettre en évidence des corps curvilinéaires.

CLN3 : Des lymphocytes vacuolés sont habituellement retrouvés dans cette forme de la maladie. Par ailleurs, la microscopie électronique montre des anomalies ultrastructurales caractéristiques à type d'empreintes digitiformes, au niveau de la biopsie cutanée.

CLN5 : Au niveau ultrastructural, il existe une surcharge mixte associant corps curvilinéaires et empreintes digitiformes.

CLN6 : La surcharge en microscopie électronique associe généralement corps curvilinéaires et empreintes digitiformes.

3.5 Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels qui peuvent être évoqués sont les autres causes de perte visuelle, de démence, de régression psycho-motrice et d'épilepsie myoclonique progressive selon l'âge de début : les maladies mitochondriales, les autres maladies de surcharge lysosomale, le syndrome de Rett,...

A l'âge adulte, il s'agit surtout des diagnostics différentiels de démence du sujet jeune sans leucodystrophie ou lésion focale à l'imagerie cérébrale, incluant notamment des maladies d'ordre inflammatoires/auto-immunes (encéphalite dysimmune, neurosarcoïdose, neuro-lupus,...), métaboliques (insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale, hyperammoniémie...), des encéphalopathies carencielles (encéphalopathie de Gayet Wernicke, syndrome de Korsakoff, carence en vitamine B12 ou homocystinuries...), des maladies infectieuses (encéphalite au VIH, syphilis, Lyme, à prion...), ou encore génétiques (maladie de Huntington, maladie de Wilson, neuro-ferritinopathies, maladie d'Alzheimer génétique, démence fronto-temporale, maladie de Niemann-Pick C...).

Les examens paracliniques et l'évolution permettront de préciser le diagnostic.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient sur les thérapies existantes et les aspects éthiques

L'annonce du diagnostic fait partie intégrante du parcours de soins. L'annonce du diagnostic est toujours un moment difficile dans le parcours de ces familles. Elle doit se faire aux deux parents, ensemble dans la mesure du possible. Elle doit être faite dans un deuxième temps à l'enfant lorsqu'il est en âge de comprendre. Le fait de lui expliquer avec des mots simples l'origine de ses difficultés, lui dire que l'on a compris pourquoi il ressentait tel ou tel symptôme, constitue une étape fondamentale pour l'enfant. Lors du diagnostic chez un adolescent, un entretien individuel pourra également lui être proposé. Chez l'adulte, l'annonce diagnostique se fera au mieux en présence d'un tiers (conjoint, personne de confiance).

Le retentissement sur les parents/personne de confiance de l'annonce du diagnostic s'apparente à un véritable traumatisme psychique. La façon dont le diagnostic est annoncé, et la nature des informations délivrées, s'avèrent cruciales pour le vécu de la prise en charge ultérieure et son acceptation. L'annonce du diagnostic doit donc toujours être faite par un médecin expérimenté dans ce domaine, au cours d'une consultation spécifique, en évitant de la proposer les veilles de week-end ou de vacances. Elle devra suivre les recommandations de bonne pratique existantes et avoir lieu au cours d'un entretien singulier, dans un lieu calme et tranquille qui permet de respecter l'impératif de confidentialité. Le médecin se rend disponible, prend le temps et adopte un langage simple, accessible. Il est souhaitable qu'il contacte le médecin traitant de l'enfant pour l'informer de l'annonce ainsi que des éléments importants du suivi et de l'accompagnement (11).

L'annonce de ces maladies est d'autant plus difficile pour les familles que dans la plupart des formes de CLN, les symptômes débutent après une période plus ou moins longue de développement normal, qui précède la dégradation ophtalmologique et neurologique.

Au cours de cet entretien, toutes les explications sur le diagnostic, le mode de transmission, la prise en charge, les perspectives thérapeutiques, et la possibilité ou non de prescrire un traitement spécifique, de participer à des études épidémiologiques et à des essais cliniques sont données. Ces renseignements peuvent également être donnés de manière séquentielle en fonction du degré de compréhension et d'intégration des informations lors de l'annonce diagnostique. Ils devront être également être reprises par la suite lors des consultations de suivi ou de mise en place du/des traitement (s).

L'information concerne aussi les perspectives d'évolution de la maladie selon l'âge de début et le tableau présenté : le patient/ses parents/les aidants sont informés qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive pour laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique en dehors de la CLN2. Les objectifs thérapeutiques sont précisés et le

médecin évoque les grands principes de la prise en charge : contrôler au mieux les crises épileptiques, les mouvements anormaux, les troubles du comportement avec des thérapeutiques adaptées selon une balance bénéfico-risque semblant acceptable et un traitement qui sera adapté régulièrement, et très probablement poursuivi à vie (les anti-épileptiques et les neuroleptiques, surtout dans les stades avancés de la maladie, peuvent être progressivement moins efficaces) ; suivre et dépister les troubles nutritionnels, orthopédiques, psychologiques, respiratoires dans le cadre d'un suivi régulier ; prendre en charge la douleur et privilégier le confort ; possibilité de mettre en place une prise en charge en kinésithérapie ou encore ergothérapie selon les besoins.

Dans le cadre de la CLN2, un traitement spécifique par enzymothérapie par le réservoir d'Ommaya est maintenant disponible, permettant de ralentir l'évolution de la maladie. L'histoire naturelle de la maladie en est modifiée et ce d'autant plus que le traitement est débuté précocement.

Ce traitement peut être proposé à certains patients ; devront alors être abordés avec les parents les bénéfices et risques de cette enzymothérapie, mais également les objectifs thérapeutiques envisagés et attendus, ainsi que la réévaluation régulière de ceux-ci afin d'envisager son maintien. Il est important de donner une information claire sur les attentes liées à cette thérapeutique, sur l'absence d'objectif curatif et l'arrêt possible de celle-ci selon l'évolution du patient (voir paragraphe 4.3.1).

La possibilité d'inclusion dans des études épidémiologiques ou dans des essais thérapeutiques peut être proposée suite à l'annonce diagnostique, en fonction des différentes études ouvertes à ce moment-là et si le patient répond aux critères d'inclusion. Il est important alors de bien expliquer aux parents les objectifs de ces études, afin de ne pas nourrir d'espairs démesurés chez les familles. L'avis du patient lorsqu'il est capable de l'exprimer est bien sûr également fondamental.

Enfin, il s'agit de maladies rares, ce qui implique que chaque situation est individuelle et unique, empreinte d'incertitude ; les choix thérapeutiques sont donc pris par les équipes médicales et le médecin référent, au cas par cas, avec les familles et les patients dans la mesure du possible, dans le meilleur intérêt du patient, afin de privilégier ce qui est défini comme acceptable pour sa qualité de vie.

Un soutien psychologique est proposé dès l'annonce du diagnostic et l'information de l'existence d'associations de malades est donnée aux parents. Une deuxième consultation est planifiée rapidement afin de répondre aux différentes questions émergeant après la première annonce. Il est également proposé à l'enfant/adulte un espace de parole afin qu'il puisse

exprimer ce qu'il ressent. Le pédiatre veillera également au retentissement de l'annonce sur ses frères et sœurs, encore trop souvent « oubliés » de l'information.

3.7 Conseil génétique, diagnostic prénatal, diagnostic préimplantatoire

Une fois le diagnostic posé, il est recommandé d'adresser le couple parental (ou le patient adulte) à un généticien qui pourra expliquer le mode de transmission de la maladie, le risque de récurrence, la nécessité d'informer les apparentés et évoquer la possibilité d'avoir recours à un diagnostic prénatal pour les couples ayant eu un enfant atteint de CLN.

Dans la famille d'un patient atteint de CLN, le conseil génétique pourra permettre :

- de diagnostiquer une éventuelle céréoïde-lipofuscinose chez les frères et sœurs du patient afin de leur offrir l'accès à une thérapie (dans le cas de la CLN2) ou une meilleure prise en charge. Dans les CLN de l'adulte, le diagnostic des frères et sœurs se fera dans le cadre d'une consultation de génétique pré-symptomatique. Dans le cadre d'une forme autosomique dominante de l'adulte, le diagnostic pourra être recherché chez ses parents, ou chez son enfant apparemment sain mais uniquement lorsqu'il aura atteint la majorité et dans le cadre d'une consultation de génétique pré-symptomatique, ou bien dans l'enfance dès la survenue des premiers signes de la maladie s'il développe une forme symptomatique.
- de rechercher un éventuel statut hétérozygote (porteur) chez les apparentés du patient. Cette étude sera basée sur la recherche des variants familiaux préalablement caractérisés. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie chez les conjoints des sujets détectés à risque sera surtout utile en cas de consanguinité.

Un **diagnostic prénatal** (DPN) peut être proposé aux couples ayant eu un enfant atteint de CLN une fois le diagnostic confirmé sur le plan enzymatique et/ou moléculaire, et ce quelle que soit la forme. Il ne peut être entrepris qu'après caractérisation des anomalies moléculaires présentes chez le cas index et vérification de la ségrégation des allèles chez les deux parents. Le diagnostic prénatal sera basé sur la recherche des variants parentaux sur l'ADN extrait de villosités chorales (prélevées vers 10-12 semaines d'aménorrhée) ou de cellules amniotiques fraîches (obtenues par amniocentèse vers 15-16 semaines). Certains couples peuvent souhaiter avoir recours à un **diagnostic préimplantatoire** (refus d'interruption de grossesse). Cette démarche est envisageable pour toutes les CLN, mais les couples doivent être informés que cette technique a des délais d'attente longs et que son succès est d'environ 30% (efficacité de la fécondation *in vitro*).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- ✧ Traitement symptomatique : contrôler au mieux les crises épileptiques, les mouvements anormaux, les troubles du comportement, prendre en charge la douleur
- ✧ Prévenir et éviter les complications liées à la maladie : notamment reflux gastro-œsophagien (RGO), constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, douleurs, troubles psycho-affectifs
- ✧ Surveiller la bonne observance des traitements médicamenteux et détecter leurs effets indésirables

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est coordonnée par le médecin référent qui peut être le médecin traitant, le pédiatre, le MPR, le neurologue, le médecin du centre expert (centre de référence (CRMR) ou de compétence maladies rares (CCMR)), le médecin de soins palliatifs ou du service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD). Selon les situations pourront intervenir une consultation multidisciplinaire dédiée, une équipe d'hospitalisation à domicile (HAD) ou une équipe de soins palliatifs.

Liste non exhaustive des principaux professionnels impliqués :

- ✧ Médecin généraliste
- ✧ Pédiatre
- ✧ Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- ✧ Neurologue
- ✧ Psychiatre
- ✧ MPR
- ✧ Médecin de la douleur, médecin de soins palliatifs
- ✧ Pneumologue
- ✧ ORL
- ✧ Gastro-entérologue
- ✧ Chirurgien viscéral
- ✧ Chirurgien orthopédiste
- ✧ Kinésithérapeute
- ✧ Psychomotricien
- ✧ Ophtalmologue
- ✧ Orthophoniste
- ✧ Ergothérapeute
- ✧ Psychologue

- ✧ Diététicien
- ✧ Assistant de service social
- ✧ Infirmier, aide-soignant
- ✧ Orthoprothésiste

4.3 Prise en charge thérapeutique et suivi

4.3.1 Thérapie spécifique pour CLN2

a. Le traitement

La cerliponase alfa (BRINEURA®) est une enzymothérapie substitutive disponible en France depuis 2017 dans le cadre de la céréoïde-lipofuscinose de type 2 par déficit en *TPP1* uniquement.

Il s'agit d'une forme recombinante de la tripeptidyl peptidase-1 humaine (rhTPP1). Cette proenzyme protéolytique inactive entre dans les cellules neuronales par l'intermédiaire d'un récepteur mannose-6-phosphate pour être activée dans les lysosomes.

b. Evolution sous traitement

Des études réalisées chez des chiots et souriceaux porteurs d'un déficit en *TPP1* ont montré une efficacité des injections intra-cérébro-ventriculaires de cerliponase alfa (12,13) :

- avec une diminution de l'accumulation des dépôts autofluorescents dans les lysosomes des cellules neuronales ainsi qu'une diminution de l'inflammation,
- avec un ralentissement de la dégradation clinique, en particulier motrice, et une amélioration de la survie.

Les essais réalisés chez l'homme ont permis de conforter ces observations avec un ralentissement de l'évolution de la maladie mesuré à l'aide d'échelles spécifiques telle que la « CLN2 Clinical Rating Scale » (CLN2 ML) adaptée à partir des échelles de Hamburg et Weill Cornell, et permettant d'évaluer le déclin moteur et de langage dans la CLN2. L'activité de l'épilepsie est également un élément permettant d'évaluer l'efficacité du traitement.

Si ce traitement modifie l'histoire naturelle de la maladie, il ne fait toutefois que ralentir son évolution avec une efficacité qui semble en partie corrélée à la précocité de l'initiation du traitement (14). Ainsi la cécité, l'ataxie et le syndrome pyramidal peuvent s'installer progressivement sous traitement aboutissant à une perte de la marche. L'atteinte cognitive reste sévère et évolue lentement, avec souvent la perte d'un langage intelligible. Le contrôle de l'épilepsie est meilleur au long cours avec, chez certains patients, la possibilité de réaliser une désescalade des traitements anti-épileptiques tandis que d'autres continuent à faire des crises ponctuellement. (15,16).

Le suivi de ces patients est nécessaire pour mieux connaître l'efficacité à long terme. Ceci passe par la participation des médecins référents aux registres de données, seul outil permettant de connaître l'évolution sous traitement.

c. Réalisation pratique des perfusions (voir Annexe 5)

En pratique, ce traitement est administré par voie intra-cérébro-ventriculaire à l'aide d'un réservoir sous-cutané (type réservoir d'Ommaya) implanté chirurgicalement sous aseptie stricte. Ce réservoir est placé sous le scalp et constitue le point de départ d'un cathéter dont la terminaison se situe dans le ventricule.

La posologie de cerliponase alfa est de 300 mg administrée par perfusion de 4h tous les 15 jours en hospitalisation de jour. Pour les enfants de moins de 2 ans, des doses plus faibles seront administrées (3).

Le traitement sera débuté dans un centre ayant l'expérience et l'expertise de ces perfusions.

Le produit, gardé congelé, sera sorti à température ambiante le jour même une fois que les conditions de perfusions auront été vérifiées à l'arrivée du patient : absence de fièvre, de signe infectieux local...

La mise en place du cathéter de perfusion est réalisée par un médecin dans des conditions stériles avec l'aide d'une infirmière ayant l'habitude de réaliser ce geste. L'enfant doit être placé dans un milieu calme et rassurant, une prémédication est parfois nécessaire afin qu'il soit plus détendu, un dessin animé ou de la musique peuvent aider à le détendre

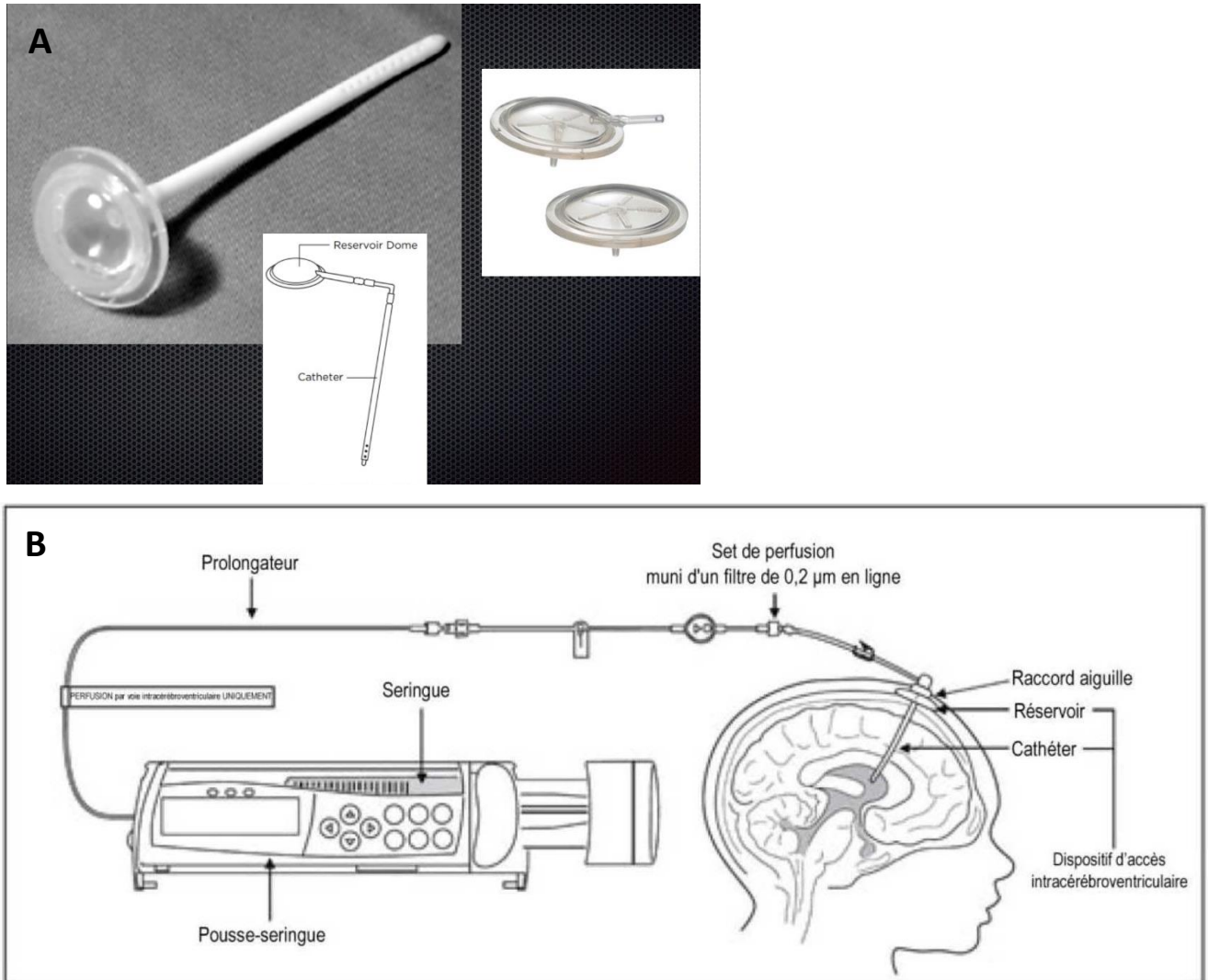
Le cathéter est fixé sur le scalp selon une méthode dépendante de chaque équipe mais nécessite que l'enfant reste calme pendant les 4h de perfusion.

Du liquide céphalo-rachidien (LCR) est systématiquement prélevé avant chaque injection pour analyses cyto-bactériologiques et biochimique afin de dépister précocement une infection du réservoir.

En cas de doute sur une infection intercurrente, un bilan sanguin pourra être prescrit par le médecin en charge de l'enfant : hémoculture, NFS, ionogramme sanguin, CRP et PCT en plus de l'analyse du LCR prélevé sur le réservoir d'Ommaya.

Les premières perfusions devront être suivies d'une période de surveillance hospitalière de 4h à la fin de la perfusion afin de s'assurer de la bonne tolérance et de l'absence d'effets secondaires. Cette surveillance pourra être par la suite diminuée en fonction de l'état de l'enfant.

Image d'un réservoir sous-cutané (A) et schéma général de mise en place de la perfusion (B)



d. Effets secondaires et complications (17)

Des difficultés techniques peuvent être rencontrées lors de la pose du cathéter de perfusion ou lors des 4h de perfusion :

- retrait secondaire accidentel du cathéter,
- déplacement du cathéter avec diffusion sous cutanée du traitement,
- agitation de l'enfant rendant impossible la mise en place du cathéter.

Ces évènements peuvent compromettre ponctuellement l'administration du traitement ou justifier de remettre en place le cathéter. Ils n'aboutissent en général pas à une hospitalisation.

Le traitement est, de manière générale, bien toléré. Des effets secondaires peuvent toutefois être constatés pendant ou dans les heures qui suivent les injections : fièvre, convulsion, vomissement, réaction allergique, irritabilité, céphalées, hématome au point de ponction... Ces effets secondaires sont généralement bien contrôlés par l'adaptation de la prémédication (anti histaminique, corticoïdes, antipyrétique). La mauvaise tolérance du traitement est rarement une cause isolée d'arrêt de l'enzymothérapie substitutive.

Des complications peuvent également survenir :

- infection du réservoir d'Ommaya se traduisant par un état fébrile persistant sans autre cause permettant d'expliquer la fièvre,
- déplacement du réservoir et du cathéter intraventriculaire,
- endommagement de la valve du réservoir du fait des ponctions régulières avec fuite de LCR en sous cutané
- calcifications autour du réservoir dome.

Ces complications peuvent être des indications de retrait et changement de réservoir à discuter avec le neurochirurgien.

A noter que l'infection du réservoir d'Ommaya peut être insidieuse, car la présence de signes systémiques n'est initialement pas constante.

D'autre part, les injections bimensuelles de ce traitement enzymatique peuvent entraîner des modifications de la composition du LCR avec notamment l'augmentation du nombre de leucocytes (pleiocytose) et de la concentration en protéines (hyperprotéinorachie). Ces modifications peuvent, selon le contexte clinique, soulever la question d'une infection sur réservoir. L'examen direct et la mise en culture du LCR systématiques avant chaque injection, ainsi que le séquençage ciblé par PCR, dans le LCR, de l'ARN 16S (spécifique des bactéries) et de l'ARN 18S (spécifique des champignons) peuvent aider dans ce type de situation.

En cas de suspicion d'infection du réservoir d'Ommaya, il est préconisé d'administrer une antibiothérapie probabiliste ciblant le Staphylocoque. Le patient peut bénéficier d'un protocole personnalisé indiquant la conduite à tenir en cas de fièvre et selon les indications de ponction de LCR sur le réservoir, en l'absence de point d'appel pour la fièvre (voir Annexe 6).

e. Indications d'introduction et d'arrêt du traitement

L'indication du traitement est à discuter au sein d'un centre de référence en lien avec un médecin référent ayant l'expérience du suivi de ces patients et au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La participation des médecins référents aux registres de données colligeant l'ensemble des évolutions des patients, permettra de mieux définir les indications d'introduction et d'arrêt du traitement.

Le traitement est indiqué chez les patients présentant une céréoïde-lipofuscinose de type 2 par déficit en *TPP1*, idéalement le plus précocement possible. Il ne sera pas indiqué chez les patients pour qui la maladie est déjà évoluée avec un polyhandicap et notamment chez les patients ayant déjà perdu la marche.

Les bénéfices attendus et les inconvénients de ce traitement devront être régulièrement réévalués par le médecin référent et lors de RCP. Cette réflexion prend en compte :

- l'évolution de la maladie et l'installation d'un polyhandicap,
- la tolérance des perfusions par le patient liée aux conditions pratiques de réalisation des perfusions (mise en place d'un cathéter sur le crâne fixé par un volumineux bandage, nécessité de rester calme pendant 4h, déplacement à l'hôpital tous les 15 jours pour une demi-journée...),
- les complications en lien avec le réservoir.

4.3.2 Traitements symptomatiques et prise en charge du polyhandicap

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentielles (18,19).

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non, visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans les CLN, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé, médicaux ou paramédicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDs citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son AMM. Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée aux CLN.

L'optimisation de la qualité de vie des patients nécessite une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé, comprenant des médecins neurologues/neuropédiatres, rééducateurs, médecins généralistes, pédiatre libéral, infirmières, orthophonistes, diététiciens, psychologues, assistants sociaux qui travaillent en collaboration pour offrir l'accompagnement le plus adapté aux besoins de la personne. L'intérêt et les valeurs des patients et de leur famille doivent être intégrés à tous les processus décisionnels.

Un médecin référent (neurologue/neuropédiatre, métabolicien, spécialiste en soins palliatifs, pédiatre, médecin traitant) supervise généralement la coordination des soins, celle-ci doit être

initiée le plus tôt possible, idéalement immédiatement après le diagnostic et doit se poursuivre tout au long de l'évolution de la maladie.

Les questions du lieu de vie – retour ou maintien au domicile, ou prise en charge institutionnelle – et du répit sont des enjeux pratiques à évoquer dans le respect de la temporalité de chaque famille mais si possible avec anticipation à chaque étape de l'évolution (18). De même pour les modalités de prise en charge des épisodes de d'aggravation ou de complication intercurrente, parfois sujets d'inquiétude majeure pour les familles (19,20).

Les mesures palliatives permettent un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports nécessaires tout au long de la prise en charge du patient. Les mesures palliatives incluent le soutien aux parents/aidants. Elles sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie (20).

a. Symptômes neurologiques

Epilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), il convient de prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique, notamment en l'absence de facteur déclenchant identifié (fièvre, manque de sommeil, prise d'alcool...). Si la crise se prolonge (état de mal), une hospitalisation devient nécessaire en urgence en cas de crise généralisée (perte de connaissance) dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis prendre contact si nécessaire avec le CRMR/CCMR dans lequel le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication liée à cette maladie, à l'usage des benzodiazépines, ou d'autre traitement anti-épileptique d'urgence.

Plusieurs types de crises sont décrits dans les CLN (plus particulièrement dans les CLN2), myocloniques, toniques, atoniques, absences et tonico-cloniques. Avec l'évolution de la maladie, les crises myocloniques peuvent devenir prédominantes. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, autre que de tenir compte des recommandations liées au type d'épilepsie. Par exemple, la carbamazépine et le vigabatrin ont pu être associés à une aggravation des épilepsies comportant des crises généralisées avec myoclonies. A chaque étape de l'évolution, l'objectif est de minimiser l'impact des crises sur le bien-être du patient, de diminuer les crises les plus invalidantes et potentiellement mortelles et de maintenir la qualité de vie. Bien que la poly thérapie soit souvent nécessaire en raison de la nature réfractaire des crises, il est important

d'utiliser le moins de médicaments possible pour obtenir un contrôle satisfaisant : une combinaison de plus de trois à quatre antiépileptiques, même aux derniers stades de la maladie, devrait inciter à une évaluation sérieuse de l'indication et la balance bénéfique/effets secondaires doit être examinée, notamment concernant les effets indésirables de somnolence et sédation.

Les anti-épileptiques utilisés correspondent aux recommandations de principe de l'épilepsie et incluent le valproate de sodium, les benzodiazepines, le levetiracetam, la lamotrigine, et plus récemment le zonisamide, le perampanel, et le cannabidiol.

Des états de mal dystoniques ont été décrits chez des enfants atteints de CLN2 et traités par valproate de sodium. Le topiramate peut être utilisé mais avec vigilance car cette molécule peut accentuer les difficultés de langage.

Pour les myoclonies, les benzodiazepines, ethosuximide, levetiracetam, zonisamide sont conseillés. Des résultats encourageants ont aussi été obtenus avec le perampanel (20,21).

Le régime cétogène a une place, notamment pour les crises toniques généralisées ; il peut aussi être proposé pour permettre de limiter la polythérapie médicamenteuse : son utilisation est favorisée lorsque les enfants sont alimentés par gastrostomie (il est important de rester vigilants aux effets indésirables possibles à type de constipation, lithiases rénales et retard de croissance).

Des ateliers d'éducation thérapeutique aident les aidants dans la conduite à tenir en cas de survenue d'une crise généralisée tonico-clonique et les critères pour appeler les urgences et transférer l'enfant dans un centre hospitalier.

Troubles du mouvement

Prise en charge globale du handicap :

- évaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricité, podologue).
- orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé,...).
- des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...).

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur :

- spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : Baclofène, benzodiazépines, tizanidine), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à Baclofène, neurotomie, ...).

- dystonie (postures anormales de certaines parties du corps) : médicaments anti dystoniques (Lévodopa, anticholinergiques, benzodiazépines, clonidine...), kinésithérapie, injections ciblées de toxine botulique, voire stimulation cérébrale profonde très rarement discutée.
- syndrome extra pyramidal ou parkinsonisme: médicaments antiparkinsoniens (Levodopa, agonistes dopaminergiques), kinésithérapie.
- tremblement et syndrome cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent un peu améliorer ces symptômes. La kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

Troubles cognitifs

Une prise en charge orthophonique ou encore psychologique pourront être proposées.

Troubles du rythme veille/sommeil

- insomnie : médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines.
- trouble de la vigilance : une somnolence diurne handicapante, chronique et non circonstancielle, ou une narcolepsie peuvent bénéficier de médicaments symptomatiques (ex : Méthylphénidate, Modafinil)

b. Troubles digestifs et nutritionnels

Troubles de la déglutition

Pendant que l'enfant/adulte s'alimente par voie orale, la déglutition doit être évaluée régulièrement et le risque d'inhalation doit être surveillé.

Les parents/aidants doivent apprendre à reconnaître et à alerter les cliniciens des premiers signes de dysfonctionnement, tels que la toux, la fausse route, l'étouffement et la détresse respiratoire pendant les repas. À mesure que les problèmes de dysphagie augmentent, la gestion des sécrétions orales/salive devient aussi plus complexe.

Les premières mesures reposent sur l'adaptation de la consistance des aliments et des liquides, et du positionnement pendant l'alimentation. Lorsqu'elle existe, une équipe multidisciplinaire d'alimentation et de nutrition (diététicien, gastro-entérologue, orthophoniste/un thérapeute de l'alimentation, ORL, physiothérapeute/ergothérapeute, une infirmière) pourra être sollicitée. Le recours à l'orthophonie peut permettre un travail moteur bucco-labio-linguo-pharyngé et l'apprentissage de postures de déglutition.

La prise en charge du retentissement nutritionnel repose sur :

- la modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée),

- des aliments enrichis et des compléments alimentaires qui peuvent être nécessaires pour répondre aux besoins nutritionnels, bien que les aliments enrichis riches en calories puissent ne pas être bien tolérés et entraîner des diarrhées.
- une nutrition entérale qui peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation et une hydratation correctes, ou est responsable de fausses routes afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation, soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie ou gastrojéjunostomie, dont l'utilisation ne contre-indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

L'écoulement salivaire, ou la stase salivaire pharyngée, a un impact majeur sur la qualité de vie de l'enfant et de la famille, et sont sources de fausses routes salivaires « chroniques », responsables d'un encombrement broncho-pulmonaire et d'une altération de la fonction respiratoire.

Les traitements médicamenteux reposent sur un programme progressif de traitement anticholinergique : atropine par voie orale/entérale, hyoscine transdermique, bromure d'ipratropium inhalé, ou le glycopyrronium oral/ entéral; des effets secondaires tels que rétention urinaire, constipation et aussi vision floue, irritabilité et céphalées, peuvent être observés en particulier lorsque les doses augmentent.

Des injections de toxine botulique à faible dose dans les glandes salivaires peuvent être nécessaires, répétées si besoin, pour contrôler les symptômes et minimiser les effets secondaires systémiques des médicaments.

Les traitements non pharmacologiques reposent sur les aspirations, les soins dentaires, la physiothérapie, voire exceptionnellement la chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires.

Troubles du transit

Des mesures diététiques pour traiter la constipation sont mises en place. La constipation est une complication courante de la personne handicapée ou polyhandicapée, qui peut entraîner douleur et exacerber à la fois les convulsions et les troubles du mouvement. Les mesures préventives pour gérer la constipation comprennent un apport suffisant en liquides, des changements alimentaires pour augmenter l'apport en fibres, et/ou des laxatifs.

Reflux gastro-œsophagien

Des traitements anti-acides et anti-RGO sont indiqués. Un reflux gastro-œsophagien sévère peut augmenter le risque d'inhalation. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent utilisés pour le RGO, mais la fundoplicature peut être nécessaire si les approches médicamenteuses échouent.

c. Symptômes psychiatriques

Le traitement médicamenteux sera adapté aux troubles du patient (troubles anxieux, dépressifs, psychotiques, ...) :

- dans le cadre de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) : médicaments anti psychotiques (introduits par un médecin psychiatre)
- autres troubles du comportement (apathie, désinhibition, agitation, irritabilité) : médicaments psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques), thérapies comportementales et occupationnelles
- syndrome dépressif et difficultés psychologiques : médicaments antidépresseurs, psychologue

d. Symptômes ophtalmologiques

- troubles visuels : la mise en évidence d'une dystrophie rétinienne, quel qu'en soit le stade évolutif, doit entraîner une série de mesures :
 - o prise en compte du handicap visuel associé (rédaction du feuillet ophtalmologique spécifique pour le dossier de la maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH) ; mise en place des aides visuelles requises)
 - o photoprotection spécifique : des verres teintés spécifiques (type ORMA ou LUMIOR) bloquant les basses longueurs d'ondes du spectre lumineux, dont la toxicité pour la rétine est avérée, doivent être prescrits et portés en extérieur.
- troubles de l'oculomotricité : prise en charge de la basse vision

e. Douleurs (voir Annexe 8)

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a perdu la communication verbale. Il est important de distinguer la douleur des aspects émotionnelles sources d'inconfort; par exemple l'anxiété, la peur, l'ennui, la solitude qui peuvent se manifester par des grognements et être interprétés à tort comme de la douleur. Les déficiences langagières, motrices, cognitives et visuelles des personnes atteintes de CLN limitent la capacité d'évaluer la douleur. Il est essentiel d'aborder régulièrement la douleur dans les discussions avec les soignants et de valoriser leurs perceptions, en particulier lorsque la personne malade ne peut pas communiquer verbalement (20).

En pédiatrie, certains outils utilisés pour évaluer la douleur chez les enfants ayant des difficultés de communication, comme le profil douleur pédiatrique (PDP) ou la liste de contrôle

de la douleur des enfants non communicants, peuvent être utiles même s'ils n'ont pas été directement validés pour les enfants atteints de CLN.

Une étude préliminaire suggère que l'échelle d'observation de la douleur de Batten (22) pourrait être un outil utile pour les parents qui surveillent la douleur de leur enfant à la maison.

Les douleurs peuvent être nociceptives : liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales (constipation, RGO, rétention urinaire, lésions cutanées, cornéennes, dentaires, ...), aux troubles ou déformations neuro-orthopédiques (dystonie, spasticité, enraidissement articulaire) ou à l'ostéoporose. Il peut s'agir aussi de douleurs neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur :

- des mesures physiques (par exemple : thérapies complémentaires de relaxation, musicothérapie, massages, physiothérapie, aides au positionnement, couvertures lestées, couvertures chauffantes).
- des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (exemple : Carbamazépine et dérivés, gabamimétiques (Gabapentine, Prégabaline,...), antidépresseur tricycliques (Amitriptyline,..) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

f. Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant. Les interventions comprennent la vaccination des enfants et des membres de la famille contre les maladies respiratoires évitables (par exemple les vaccins contre le pneumocoque et la grippe), une hygiène pulmonaire régulière (par exemple l'utilisation de mucolytiques, l'oscillation à haute fréquence de la paroi thoracique, les insufflateurs-exsufflateurs mécaniques), la kinésithérapie respiratoire, et aussi les antibiothérapies, bronchodilatateurs et corticoïdes en administration générale ou par aérosols.

L'oxygénothérapie nasale à domicile peut être fournie en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire aigüe.

Le recours à une ventilation non invasive (VNI) peut prévenir les atélectasies ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

g. Traitements préventifs

- Vaccinations : il est recommandé de respecter le calendrier vaccinal et de recourir à la vaccination anti-grippale annuelle.
- Compléments nutritionnels oraux et vitaminiques.
- Prévention de l'ostéoporose et de l'ostéopénie : mobilisation, verticalisation, supplémentation en vitamine D, et en calcium si nécessaire.
- Soins dentaires : suivi annuel recommandé

h. Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour les CLN : les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évaluées et adaptées à chaque situation et à chaque patient.

Autre référence utilisée pour cette partie : (23)

4.4 Rythme des consultations de suivi

Il n'existe pas de données de littérature formalisant le rythme de suivi de ces patients. Ce rythme dépend en particulier de l'âge, de la forme de la maladie et de son stade d'évolution. Les consultations de suivi pourraient avoir lieu tous les 6 à 12 mois auprès du CRMR, avec un contrôle plus continu effectué par le médecin traitant, le pédiatre, le service hospitalier de proximité, ou les services de soins à domicile ou d'HAD.

4.5 Recours aux associations de patients

Les patients atteints de CLN sont représentés par l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML, voir Annexe 2). Ils peuvent, ainsi que leur famille, y trouver soutien et informations. Dans le but de faciliter les échanges entre patients et parents concernés par une même maladie, un groupe spécifique céroïde-lipofuscinoses a été créé au sein de VML, animé par un référent bénévole en lien avec les associations internationales.

5 Situations particulières

5.1 Etudes et essais cliniques

A l'heure actuelle il n'existe qu'un seul traitement disponible pouvant modifier l'histoire naturelle de la céroïde-lipofuscinoïse de type 2 : l'enzymothérapie substitutive par injections répétées intra-cérébro-ventriculaires de cerliponase alfa.

L'administration intrathécale d'une enzyme recombinante PPT1 sur des modèles de souris porteuses d'une CLN1 a montré des effets positifs sur la survie et la dégradation motrice (13).

D'autres approches thérapeutiques ont été étudiées :

- des traitements visant à diminuer l'inflammation cérébrale tels que des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs ou encore interagissant avec la neurotransmission, ont ainsi été testés sur des modèles animaux avec des résultats mitigés (24,25).

- la transplantation de cellules souches humaines précurseurs des cellules du système nerveux central directement en intracérébral par un abord neurochirurgical a également été réalisée chez 2 patients porteurs d'une CLN1 et 4 patients porteurs d'une CLN2 (26). Bien qu'il n'y ait pas eu de complication en lien avec cette approche, cette prise en charge n'a pas permis de ralentir l'évolution de la maladie. L'évaluation de l'efficacité de ce traitement était toutefois limitée par le petit groupe de patients étudié à un stade avancé de la maladie.

Ces différentes approches sont supplantées par la thérapie génique qui semble être aujourd'hui la piste la plus prometteuse (27,28) :

- l'injection intracérébrale de vecteurs virus adéno-associé (AAV) a été testée sur des modèles animaux de CLN 1, 2, 3, 5, 6, 10 et 11 avec des résultats encourageants.

- des essais thérapeutiques de phase 1 et 2 sont en cours ou en train de se mettre en place dans le cadre des CLN 2, 3 et 6 notamment. Un essai sur l'atteinte ophtalmologique semble être en cours dans la CLN2 avec injection d'enzymothérapie par voie intravitréenne (Clinicaltrials.gov).

L'efficacité de ce type de traitement injecté en intracérébral, sur l'atteinte rétinienne est plus limitée.

5.2 Transition Enfant-Adulte

Avec les progrès de la prise en charge, plus d'enfants atteints de forme infantile ou juvénile atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant le transfert de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

Le passage des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de CLN doit être anticipé, organisé par une période de transition, où il faut prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes sont essentielles. Les modalités de la transition pourraient comporter une consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

C'est aussi le rôle des filières de santé pour les maladies rares (FSMR) d'établir un réseau et une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs.

Ces pathologies nécessitent un suivi à vie. La transition des adolescents et jeunes adultes des unités de pédiatrie aux services adultes doit se faire lors de moments programmés, anticipés, expliqués, en multidisciplinarité, en intégrant tous les intervenants. Des recommandations spécifiques aux maladies métaboliques ont récemment été élaborées (29).

Des modèles de transition réunissant, lors d'une consultation commune, le médecin adulte, le pédiatre, la psychologue et l'assistante sociale, suivie ensuite de consultations en secteur adulte sont rapportées et réalisées dans certains centres avec succès.

Le suivi à la puberté et chez le jeune adulte doit prendre en compte les difficultés de compliance parfois associées pendant cette période de transition, source de dégradation clinique (30). La transition doit être réalisée pendant une période de stabilité.

5.3 Prise en charge sociale du handicap

Les CLN ont un retentissement important sur la vie des patients et de leur famille à plusieurs niveaux : vie sociale, scolarité, vie professionnelle,... L'évaluation des facteurs psychosociaux et de la qualité de vie des patients et de leur famille est importante pour la prise en charge au long cours de la maladie.

Le CRMR/CCMR doit pouvoir informer et accompagner les patients et leurs proches sur leurs droits et les aides possibles. Il peut les orienter vers les structures et institutions appropriées.

5.3.1 Couverture sociale

Le patient atteint d'une CLN bénéficie d'une exonération du ticket modérateur, avec une prise en charge à 100% des frais de santé liés à sa pathologie au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Même si le diagnostic conduit à l'élaboration d'un protocole en ALD, il est primordial de s'assurer que les patients bénéficient d'une couverture sociale (PUMA, CSS, AME,...). En effet le 100% ne prend pas en charge le forfait journalier (21€/jour) et les spécialités (hôpitaux de jour par exemple ou consultations spécialisées).

5.3.2 Scolarité de l'enfant

La scolarisation des enfants atteints d'une CLN est celle de tout enfant malade et/ou handicapé qui peut être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui

constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les parents, un enseignant référent de la MDPH et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH).

En fonction du retentissement de la maladie et des aides nécessaires, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec ou sans adaptation. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH). Il peut bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés et/ou d'un tiers temps pour les examens.

L'équipe soignante peut être amenée à rédiger un projet d'accueil individualisé (PAI) qui prévoit par exemple le passage d'une infirmière pour donner les traitements ou une conduite à tenir en cas de situation particulière (ex : crise d'épilepsie,...).

Avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap se fait en lien avec le centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) de proximité. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant.

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut bénéficier d'une orientation vers une structure médico-sociale (IME, IEM) ou un établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés (EEAP) en fonction de la gravité du handicap. Le patient peut également bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD.

Après évaluation des besoins de l'enfant, les orientations et adaptations sont discutées avec les parents et avec l'école. Elles sont à solliciter auprès de la MDPH.

Sur le plan sanitaire, une prise en charge en soins de suite et de réadaptation (SSR) peut être proposée si nécessaire dans le cadre de séjours itératifs de répit ou encore au décours d'une poussée de la maladie.

5.3.3 Vie professionnelle

a. Du parent aidant

Lorsque le patient est mineur, son parent doit adapter sa vie professionnelle à la prise en charge médicale de son enfant. Aussi la caisse d'allocations familiales (CAF) propose dans certains cas) un dispositif lui permettant de suspendre son activité professionnelle pour rester

auprès de lui : l'allocation journalière de présence parentale (AJPP). Ce dispositif est flexible car le parent peut utiliser les jours d'AJPP en fonction des besoins de l'enfant ; la durée continue et maximale du congé de présence parentale (CPP) et de l'AJPP est de 28 mois. Par la suite, le parent pourra prétendre à un complément d'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH), auprès de la MDPH, si l'état de santé de son enfant nécessite une réduction de son activité professionnelle.

Pour permettre aux parents salariés d'être présents auprès de leurs enfants malades lors des situations médicales critiques (soins de confort), des congés de solidarité familiale (anciennement congés d'accompagnement de fin de vie) ou des congés de soutien familial peuvent être demandés auprès de l'employeur. Ces congés ne sont néanmoins pas rémunérés. Il existe également auprès de certaines entreprises des dons de RTT dont peut bénéficier le parent du patient.

b. Du patient adulte

Pour les maladies apparaissant à l'âge adulte, il sera d'abord nécessaire que le patient bénéficie d'une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) auprès de la MDPH, afin de protéger ses droits et de favoriser son insertion/maintien dans son milieu professionnel et social. Il peut être nécessaire d'envisager un reclassement professionnel (identifié dans le dossier de MDPH, éventuellement aidée par Cap Emploi), en milieu normal ou protégé (établissement et service d'aide par le travail (ESAT)).

Pour les adultes dépendants, une orientation en structure médico-sociale telle que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS) pourra être préconisée par la MDPH. Si le sujet est toujours en vie à 60 ans (ou quelques années avant avec dérogation d'âge obtenue auprès du médecin de l'ARS), une prise en charge en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) pourra être également envisagée.

5.3.4 Aides financières et sociales

a. Par la sécurité sociale

Les patients atteints d'une CLN bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD (17^{ème} maladie).

Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'aide à la complémentaire santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle. Du fait du handicap, le patient peut bénéficier d'un transport en taxi ou ambulance pour se rendre à un rendez-vous

médical s'il n'a pas de moyen de s'y rendre par ses propres moyens. Il faudra pour cela établir un bon de transport. Les frais de transports pour se rendre auprès d'un CRMR/CCMR situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du CRMR/CCMR.

En cas d'incapacité à exercer un travail, le patient pourra bénéficier d'une pension d'Invalidité de catégorie I (incapacité d'exercer une activité rémunérée), II (incapacité d'exercer une activité professionnelle quelconque) ou III (incapacité d'exercer une activité professionnelle quelconque et dans l'obligation d'avoir recours à l'assistance d'une tierce personne pour effectuer les actes ordinaires de la vie).

b. Par la CAF

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande et selon la profession du parent, la CAF pourra indemniser ces absences par les AJPP.

Pour les patients adultes en charge d'enfant(s) de moins de 7 ans et bénéficiant de la prestation de compensation du handicap (PCH), ils peuvent bénéficier d'un complément d'aide humaine et/ou technique par la PCH parentalité, pour l'aider à s'occuper de son enfant le plus jeune.

c. Par la MDPH

Le surcoût financier engendré par le handicap peut être partiellement compensé par l'AEEH, par le complément d'AEEH, par l'allocation aux adultes handicapés (AAH), qui peuvent être complétées par de la PCH, en fonction du degré de handicap. C'est le patient qui en fait la demande. Le médecin remplit le certificat médical pour la MDPH avec le maximum de détails. Le patient y joint les justificatifs des surcoûts engendrés par la maladie ainsi que les comptes rendus des consultations médicales de spécialités (ophtalmologiques, gastro-entérologiques...) et des examens complémentaires.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance TV, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant. Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap ou d'une carte de station debout pénible pour les transports en commun.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du

dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations,...).

d. Séjour de répit

Lorsque les aidants rencontrent des difficultés dans l'accompagnement du malade, des solutions existent. Certains établissements (hôpitaux, EEAP, SSR) proposent des séjours temporaires pour accueillir le patient et permettre à l'aidant un temps de repos.

5.4 Soins palliatifs et accompagnement de fin de vie

Du fait de l'absence de traitement curatif (sauf pour la CLN2) et au vu de l'évolutivité des CLN, la prise en charge de ces maladies reste une prise en charge palliative.

Elle doit donc se faire, comme vu précédemment, au sein d'une équipe pluridisciplinaire afin d'accompagner au mieux le patient et sa famille. L'objectif est donc de mettre en place un projet de soins centré sur la qualité de vie en accord avec le patient et sa famille, de privilégier le confort et d'adapter l'environnement du patient aux handicaps engendrés par la maladie.

Les traitements symptomatiques, médicamenteux ou non, vus précédemment pourront alors être mis en place afin de lutter contre la douleur, les mouvements anormaux, les crises, les complications du polyhandicap et de la dégradation neurologique progressive (transit, déglutition, atteinte respiratoire..). Ces thérapeutiques permettent alors de cibler les manifestations les plus gênantes au fur et à mesure de l'évolution, en évitant une surmédicalisation qui risquerait d'engendrer des effets indésirables et d'aggraver d'autres signes.

L'accompagnement autour du lieu de vie (domicile, institution) est aussi fondamental.

L'impact des fonctions visuelles, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes, est progressive et impacte la communication. Il est alors important d'adapter l'environnement à ce handicap spécifique, et de soutenir le développement d'autres modes de communication notamment avant la dégradation cognitive.

La prise en charge palliative est à différencier de l'accompagnement de la fin de vie. Une équipe de soins de support peut être impliquée précocement dans le parcours de ces patients, même lorsque des thérapeutiques spécifiques sont encore en place. Cela permet d'accompagner au mieux ces familles dans leur quotidien et leur cheminement face à la maladie.

Enfin, l'impact de ces maladies sur les familles, les aidants et les fratries est majeure et à prendre en compte, afin de les accompagner au mieux. Des séjours de répit pourront être proposés, ainsi que des rencontres des fratries par les équipes ou un soutien psychologique.

Les questions liées à la fin de vie en elle-même pourront ainsi être abordées, tout au long du parcours du patient, en lien avec l'ensemble des professionnels impliqués dans la prise en charge. Les situations les plus fréquemment rencontrées notamment de décompensation respiratoire, infection intercurrente, majoration des douleurs seront ainsi abordées en amont si possible, dans le respect de la temporalité de chacun afin de définir le juste niveau de soin et d'éviter l'obstination déraisonnable.

Une fiche patient remarquable peut ainsi être rédigée à destination de l'ensemble des professionnels entourant la famille, ainsi que des professionnels des soins urgents (urgences locales, SAMU,...) afin de déterminer les thérapeutiques à mettre en place ou à ne pas débiter. Lorsque cela est possible, l'avis du patient notamment dans le cas de jeunes adolescents ou adultes doit être recueilli, si possible avant la dégradation cognitive.

Dans le cas où le pronostic vital est mis en jeu lors d'une poussée de la maladie ou dans le contexte d'un polyhandicap avec dystonie sévère ou complications infectieuses, des mesures de soins palliatifs voire d'accompagnement de fin de vie peuvent être mises en place. Elles impliquent une démarche pluridisciplinaire, entre les équipes de sur-spécialités pédiatriques et/ou les équipes de soins palliatifs pédiatriques et/ou les comités d'éthique et les familles.

Cette démarche permet un accompagnement avec mise en place de réels soins de support, et une prise de décision éthique commune au moment de la fin de vie, en ayant comme objectif la notion de qualité de vie et de bienfaisance et en gardant toujours l'enfant au centre du projet.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le P^r Brigitte CHABROL, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme (CHU Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs et groupe de travail multidisciplinaire

- P^r Brigitte CHABROL, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Bénédicte HERON, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies lysosomales, Service de neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP, Paris
- Dr Catherine CAILLAUD, biochimiste, Centre de référence coordonnateur des maladies lysosomales, Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Célia HOEBEKE, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Céline CUDEJKO, chef de projet, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- P^r Didier SCAVARDA, neurochirurgien pédiatrique, Service de neurochirurgie infantile CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Eugénie SARDA, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- P^r Matthieu ROBERT, ophtalmopédiatre, Service d'ophtalmologie enfants et adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Mélodie AUBART, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Silvia Adriana NAPURI PEIRANO, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, CHU Rennes, Hôpital Sud, Rennes
- P^r Stéphane AUVIN, neuropédiatre, Centre de référence des épilepsies rares, Service de neuropédiatrie, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris
- D^r Yann NADJAR, neurologue, Centre de référence des maladies lysosomales, Département de neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Déclarations d'intérêts

La plupart des rédacteurs ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêts.

Les déclarations d'intérêts ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Relecteurs et groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Aline CANO, pédiatre métabolicien, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Anne-Sophie GUEMANN, pédiatre métabolicien, Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de l'enfant et de l'adulte, CHU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandres
- D^r Cécile HALBERT, pédiatre libéral, Maternité de l'Etoile, 13540 Puyricard
- D^r Christine LORTHOLARY, médecin généraliste, 78150 Le Chesnay
- Mme Delphine GENEVAZ, association Vaincre les Maladies Lysosomales, Massy
- D^r Elsa KAPHAN, Neurologue, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de Marseille, Service de Médecine Interne et d'Immunologie, CHU Conception, AP-HM, Marseille
- D^r Roseline FROISSART, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre de Biologie Est, CHU Lyon

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

<http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-centres-de-g2m/>

MALADIES HEREDITAIRES DU METABOLISME

CRMR coordonnateur : Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr CHABROL Brigitte

8 CRMR constitutifs :

Lyon - Hospices Civils de Lyon : D^r GUFFON Nathalie
Lille - Hôpital J.de Flandres - CHU Lille : D^r DOBBELAERE Dries
Nancy - CHU de Nancy : P^r FEILLET François
Paris - APHP, Hôpital Necker : P^r DE LONLAY Pascale
Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : D^r MOCHEL Fanny
Toulouse - CHU de Toulouse : D^r BROUE Pierre
Tours - CHU de Tours : P^r LABARTHE François

20 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Angers - CHU Angers : D^r BARTH Magalie
Amiens - CHU Amiens : D^r MORIN Gilles
Besançon - CHU Besançon : D^r ALTUZARRA Cécilia
Bordeaux - CHU Bordeaux : D^r LAMIREAU Delphine
Brest - CHU Brest : D^r SACAZE Elise
Caen - CHU Caen Côte de Nacre : D^r ARION Alina
Dijon - CHU Dijon : P^r HUET Frédéric
Grenoble - CHU Grenoble : D^r BESSON Gérard
Lille - CHU Lille : D^r MOREAU Caroline
Limoges - CHU Limoges : D^r LAROCHE Cécile
Marseille - AP-HM : P^r LANCON Christophe
Montpellier - CHU Montpellier : P^r ROUBERTIE Agathe
Nantes - CHU Nantes : D^r KUSTER Alice
Poitiers - CHU Poitiers : D^r LE GUYADER Gwenaël
Reims - CHU Reims : D^r BEDNAREK Nathalie
Rennes - CHU Rennes : D^r DAMAJ Léna
Rouen - CHU Rouen : D^r TORRE Stéphanie
Saint-Etienne - CHU Saint-Etienne : D^r GAY Claire
Strasbourg - CHU Strasbourg : P^r ANHEIM Mathieu
Strasbourg - Hôpitaux Univ. Strasbourg : D^r ABI WARDE Marie-Thérèse

MALADIES LYSOSOMALES

CRMR coordonnateur : Paris - APHP, Hôpital Trousseau : D^r HERON Bénédicte

3 CRMR constitutifs :

Paris - APHP, Hôpital Beaujon : D^r BELMATOUG Nadia
Paris - APHP, Hôpital de la Croix St Simon : D^r LIDOVE Olivier
Paris - APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière : D^r NADJAR Yann

3 CCMR Centres de Compétence Maladies Rares :

Clermont-Ferrand - CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing : D^r BERGER Marc
Toulouse - CHU Toulouse, Hôpital Joseph Ducuing : D^r GACHES Francis
Rennes - CHU Rennes, Hôpital Sud : D^r CADOR Bérangère

Association de patients

VAINCRE LES MALADIES LYSOSOMALES

2 ter Avenue de France
91300 MASSY

Tél : 01.69.75.40.30

Site internet : <http://www.vml-asso.org>

Facebook : asso vaincre maladies lysosomales

Tweeter : Association VML

Instagram : Lysosome Asso-vml

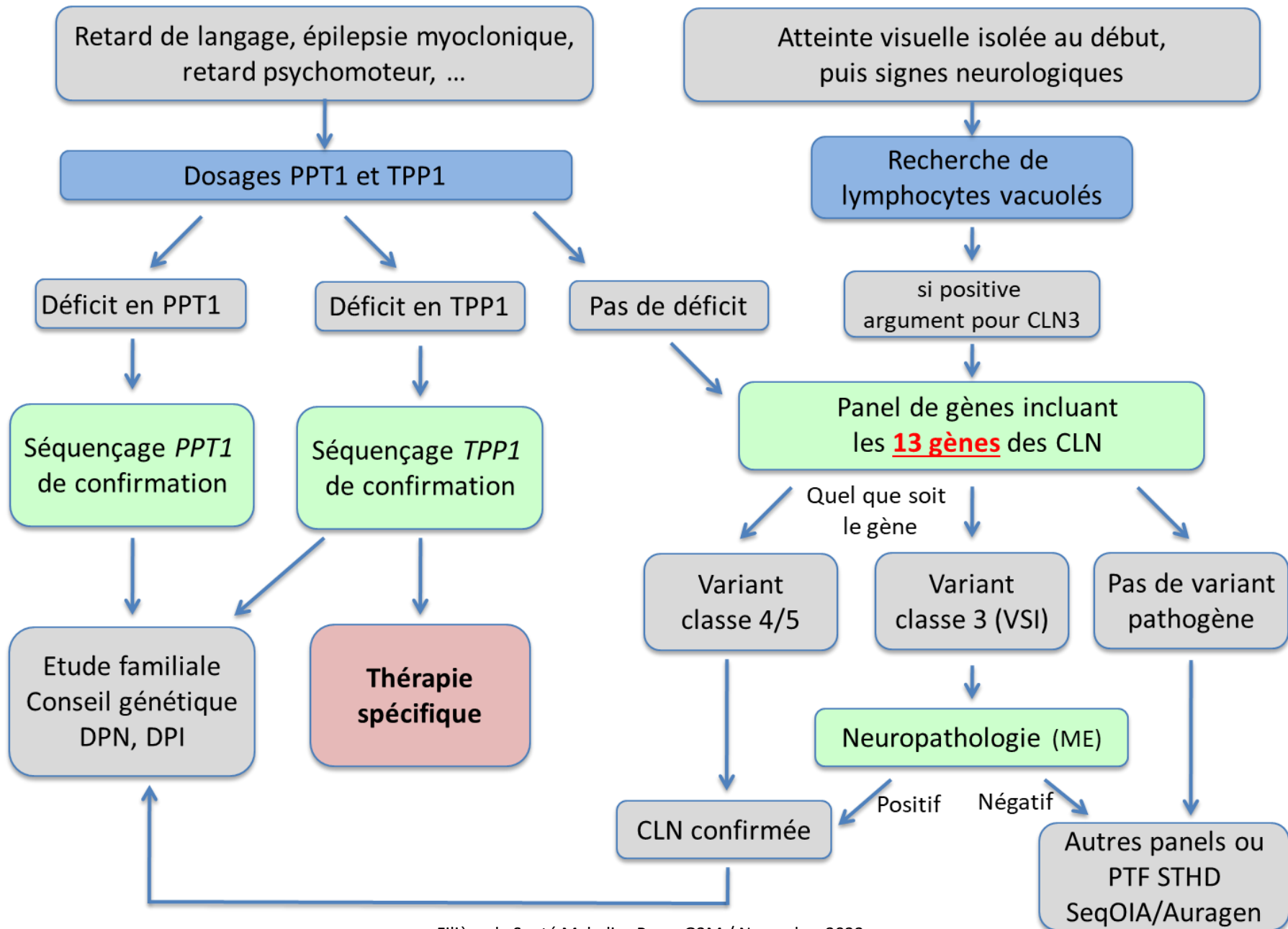
Annexe 3. Liste et coordonnées des laboratoires de diagnostic

Noms des responsables - Coordonnées des laboratoires	Examens réalisés	Lien vers le manuel de prélèvement
<p>Pr Soumeya BEKRI Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Rouen 1, rue de Germont, 76000 Rouen, France Tel : 02 32 88 01 25 / 81 24 Fax : 02 32 88 83 41 E-mail : soumeya.bekri@chu-rouen.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes) Séquençage (panel) : gènes <i>PPT1</i>, <i>TPP1</i>, <i>CLN3</i>, <i>DNAJC5</i>, <i>CLN5</i>, <i>CLN6</i>, <i>MFSD8</i>, <i>CLN8</i>, <i>CTSD</i>, <i>GRN</i>, <i>ATP13A2</i>, <i>CTSF</i>, <i>KCTD7</i></p>	<p>https://chu-rouen.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Catherine CAILLAUD, Dr Edouard LE GUILLOU Laboratoire de Biochimie Métabolique Hôpital Necker - Enfants Malades, Tour Lavoisier (4^{ème} étage) 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France Tel : 01 44 49 58 58 Fax : 01 44 49 51 30 E-Mail : catherine.caillaud@aphp.fr edouard.leguillou@aphp.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes) Séquençage (panel) : gènes <i>PPT1</i>, <i>TPP1</i>, <i>CLN3</i>, <i>DNAJC5</i>, <i>CLN5</i>, <i>CLN6</i>, <i>MFSD8</i>, <i>CLN8</i>, <i>CTSD</i>, <i>GRN</i>, <i>ATP13A2</i>, <i>CTSF</i>, <i>KCTD7</i></p>	<p>https://nck.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Dr Roseline FROISSART, Dr Magali PETTAZZONI Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge Hospices Civils de Lyon Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est 59, Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex, France Tel : 04 72 12 96 32 Fax : 04 72 12 97 20 E-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr magali.pettazzoni@chu-lyon.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes) Séquençage (panel) : gènes <i>PPT1</i>, <i>TPP1</i>, <i>CLN3</i>, <i>DNAJC5</i>, <i>CLN5</i>, <i>CLN6</i>, <i>MFSD8</i>, <i>CLN8</i>, <i>CTSD</i>, <i>GRN</i>, <i>ATP13A2</i>, <i>CTSF</i>, <i>KCTD7</i></p>	<p>https://biobook.chu-lyon.fr/</p>

Noms des responsables - Coordonnées des laboratoires	Examens réalisés	Lien vers le manuel de prélèvement
<p>Dr Foudil LAMARI Laboratoire de Biochimie métabolique Hôpital Pitié Salpêtrière 47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France Tel : 01 42 16 21 90 E-Mail : foudil.lamari@aphp.fr</p>	<p>Dosage progranuline (plasma, LCR)</p>	<p>https://psl-cfx.manuelprelevement.fr/</p>
<p>Pr Thierry LEVADE Laboratoire de Biochimie Métabolique CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9, France Tel : 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61 Fax : 05 67 69 03 77 E-mail : levade.t@chu-toulouse.fr</p>	<p>Dosage PPT1, TPP1 (leucocytes)</p>	<p>https://chu-toulouse.manuelprelevement.fr/</p>

A noter : Les panels indiqués dans le tableau sont ceux des laboratoires spécialisés dans les maladies lysosomales. Certains des gènes responsables des céréoïde-lipofuscinoses peuvent parfois être présents sur d'autres panels de gènes (épilepsies myocloniques, rétinites pigmentaires, ataxies, ...)

Annexe 4. Arbre décisionnel en vue du diagnostic biologique/génétique



Annexe 5. Exemple de protocole d'administration intra-cérébro-ventriculaire de Brineura® (cerliponase alpha)

BRINEURA® : flacons de 150 mg/5 ml

Posologie : 300 mg tous les 15 jours en perfusion intra-cérébro-ventriculaire

A chaque perfusion, tous les 15 jours :

- Poids du patient et constantes avant la perfusion
- Relevé des événements depuis la dernière perfusion
- Relevé des traitements administrés
- Examen clinique
- Score de la maladie (voir feuille spécifique sur le DPI)
- Ponction du LCR sur le réservoir pour examen biochimique et cytologique et bactériologique

Entrée le matin de l'injection

S'assurer de l'absence de tout événement inhabituel pour le patient (événement infectieux, changement de comportement, crises convulsives inhabituelles, vomissements, anomalie cutanée au niveau du réservoir...).

La veille au soir à domicile :

Préparation du site d'injection :

- Shampoing Bétadine
- Atarax® sirop (2 mg/ml) : 8 ml au coucher (selon le protocole en cours dans le service)

Le jour de la perfusion

Prémédication à domicile avant le départ pour l'hôpital :

- Doliprane® : per os, 1 dose 15 kg, ou 200 mg 1h avant la perfusion
- Atarax® sirop : 8 ml per os, 1h avant la perfusion (selon le protocole en cours dans le service)
- Shampoing betadiné
- Mise crème Emla® sur le site d'injection, en regard du réservoir

Récupérer les produits à la pharmacie (se mettre d'accord 48h avant avec le pharmacien)

Ne pas oublier que les flacons de Brineura® seront donnés congelés et qu'ils doivent être laissés à température ambiante au moins 1h avant la perfusion.

Un des parents doit rester présent avec le patient tout le long de la perfusion. Celui-ci est tenu de porter une blouse manches longues, un masque pendant la préparation et la perfusion.

Il leur est conseillé de prévoir de quoi occuper l'enfant pendant la durée de la perfusion (tablette, livre, jouet préféré...).

Conditions de réalisation de la perfusion

- S'assurer que la prémédication ait été donnée à domicile et que la crème Emla® soit appliquée
- La perfusion doit être débutée après au moins 2h de jeûne
- Prémédication par NUBAIN 7mg en intra-rectal 20min avant la perfusion et MELATONINE 4mg per os 15 minutes avant la perfusion.
- Patient positionné assis, tenu par derrière, le parent occupant l'enfant par devant, un soignant tenant la tête de l'enfant
- Soins locaux avant la perfusion : préparation du champ en conditions stériles
 - o Désinfection : nettoyage de la zone avec Bétadine gel et plaquer les cheveux sur les côtés avec le gel, lavage avec Bétadine rouge, rinçage eau stérile, sécher avec compresse stérile, désinfecter avec Bétadine jaune
 - o Changer de gants avant la perfusion
 - o Toutes les personnes dans la salle doivent porter un masque au minimum

La surveillance

- Scope branché pendant toute la durée de la perfusion
- Constantes FC, FR, SaO₂, TA, T° : selon protocole du patient, surveillance des constantes toutes les heures jusqu'à 4h après la fin de la perfusion.
- Vérification du bon fonctionnement de la pompe toutes les 15 min la première heure, puis toutes les 30 min.

Préparation du produit :

Les flacons de Brineura ® et de la solution de rinçage sont récupérés congelés à la pharmacie et doivent être administrés après être restés au moins 1h à température ambiante.

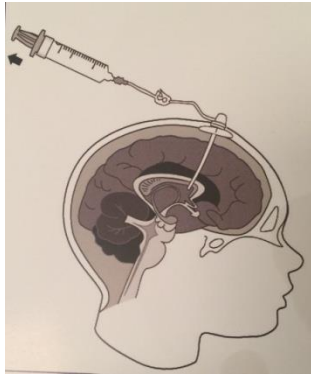
- Ne pas remuer les flacons
- Ne pas diluer le produit
- Vérifier la couleur du produit (transparent à légèrement opalescent, incolores à jaune pâle)

Préparation en conditions stériles :

- Changer de gants après avoir nettoyé le lieu d'injection
- Prélever les 2 flacons de 5 ml de cerliponase dans une seringue de 20 ml
- Préparer la solution de rinçage (solution ICV) : 4 ml dans une seringue de 20 ml
- Bien identifier les 2 seringues

La perfusion :

- Insérer le porte-aiguille dans le réservoir
- Connecter une seringue stérile de 2 ml
- Retirer doucement 0.5 à 1 ml de LCR (pour vérifier la perméabilité et pour envoyer en bacterio- standard + demande PCR 16S/18S au besoin, cytologie, chimie)
- ! Ne pas re-injecter ce LCR !



- Connecter le filtre PAL 0.2 micron et la tubulure de 2 mètres
- Mettre des compresses au-dessus de l'aiguille, puis maintien du dispositif selon le protocole en cours dans le service puis bandage Velpeau stérile autour de la tête du patient

Injection de l'enzyme : Brineura®

- Programmer les alarmes sonores de la pompe aux valeurs de pression limite à 250 mmHg
- Adapter la seringue de 20 ml contenant 10 ml de cerliponase= Brineura® (= 300 mg) à la tubulure de 2 mètres
- Injection sur 4 heures, à un débit de 2.5 ml/h (possibilité de brider les pompes à 2.5ml/h)

Vérification fréquente des connexions et de la pompe

Une fois les 10 ml de Brineura® injectés, rinçage avec la solution ICV :

- Vérifier que la seringue de Brineura® est vide, fermer le robinet, la retirer
- Brancher en conditions stériles la seringue contenant 4 ml de la solution ICV, ouvrir le robinet
- Mettre la seringue dans la pompe débit 2,5ml/h
- Vérifier régulièrement le branchement
- A la fin de la seringue, clamper l'aiguille, déconnecter la tubulure de l'aiguille
- Retrait des bandes Velpeau, des compresses
- Retrait de l'aiguille du réservoir par un médecin et vérification du site d'injection : absence de retrait accidentel de l'aiguille, avec de lésions, absence de fuite de LCR, absence de rougeur localisée, absence d'œdème

Après la perfusion :

- Nettoyage stérile (4 temps : lavage betadine rouge, rinçage eau stérile, séchage compresse stériles, puis application de betadine jaune)
- Application d'une compresse avec betadine pendant 24h
- Puis réfection du pansement et compresse stérile sèche pendant 24h selon le protocole en cours dans le service

Effets indésirables :

Comme pour toute enzymothérapie des réactions indésirables peuvent avoir lieu

(voir feuille spécifique à la fin du protocole)

En cas d'effet indésirable type anaphylaxie, symptômes les plus fréquents : Tachycardie, Polypnée ou bronchospasme, Frissons, Fièvre, Éruption cutanée, Malaises, Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, Céphalées ; dans ces cas :

- Arrêt de la perfusion
- Prévenir le médecin
- Administration de traitements sur prescription médicale :
- Antihistaminiques, corticoïdes, remplissage vasculaire, adrénaline...
- Prélever dans l'heure : NFS, CRP, IgE totales, 1 tube sec à centrifuger et garder congelé

- Le « kit » d'urgence doit être présent et préparé dans la chambre (Polaramine 1 ampoule, Solumedrol 20 mg, Adrenaline 1 mg=1 ml dans 9 ml de serum physiologique, poche de serum physiologique, Ventoline 2.5 mg pour aérosol)

TRAITEMENT POUR LES REACTIONS ASSOCIEES AUX PERFUSIONS : DANS TOUS LES CAS PREVENIR LE MEDECIN IMMEDIATEMENT

REACTIONS PEU SEVERES

- Picotements périphériques
- Sensation de chaleur
- Eternuements
- Yeux larmoyants
- Congestion nasale
- Nausées peu sévères
- Urticaire mineur
- Démangeaisons localisées ou généralisées peu intenses

- RALENTIR LE DEBIT DE 50% (enregistrer le changement de vitesse et l'heure du changement)
- Si les symptômes s'apaisent : APRES 15 à 30 MIN. après avis médical : RE-AUGMENTER LE DEBIT DE 50%, et si bonne tolérance reprendre le protocole de perfusion

REACTIONS MODEREES

- Urticaire
- Œdème local
- Nausées modérées à sévères
- Vomissements
- Démangeaisons généralisées
- Tachycardie (< 140 /min)
- Frissons
- HTA
- Anxiété
- Toux, Dyspnée peu sévère
- Asthme

- **ARRET DE LA PERFUSION**
- **POLARAMINE : 1 ampoule en IVL**
- Après 30 minutes : si les symptômes s'apaisent, après avis médical reprendre à 50% du débit auquel est arrivé l'effet indésirable pendant 15-30 minutes et si aucun symptôme ne réapparaît envisager augmentation selon protocole
- si sibilant, dyspnée : Ventoline 5 mg en aerosol + O2

REACTIONS SEVERES

- Bronchospasmes
- Œdème de Quincke
- Tachycardie (> 140 /min)
- Hypotension
- Arythmie
- Dyspnée sévère
- Collapsus cardiovasculaire

- **ARRET IMMEDIAT DE LA PERFUSION**
- POLARAMINE : 1 ampoule en IVD
- SOLUMEDROL : 1 mg/kg= 25 mg
- AEROSOL DE VENTOLINE : 2.5 mg + O2
- **ADRENALINE IV (0,01 mg/kg)** soit :
Préparation : 1ml= 1mg =1 ampoule + 9 ml sérum physiologique (soit 1 ml=0.1 mg d'adrénaline)
Administer : 0.15 mg= 1.5 ml (poids 15 kg)

+ Prélever dans l'heure : NFS, CRP, IgE totales, 1 tube sec à centrifuger et garder congelé pour dosage Anticorps

En cas d'effets secondaires retardés présents dans les 24h suivant la perfusion (fièvre, vomissements) sans cause infectieuse ou de dysfonction du matériel retrouvé, évoquer la possibilité d'une cause allergique et discuter d'introduire une prémédication par corticoïdes par voie générale 1h avant le début des perfusions.

Annexe 6. Exemple de protocole de conduite à tenir en cas de fièvre chez un patient porteur d'un réservoir d'Ommaya

L'enfant XX est suivi dans le service dans le cadre d'une Ceroid Lipofuscinose type 2 pour laquelle il lui est administré une enzymothérapie substitutive sur réservoir d'Ommaya (Brineura®), par injections intra-ventriculaire, tous les 15 jours.

- **En cas de fièvre SANS point d'appel clinique :**
 - Bilan sanguin : NFS, CRP, procalcitonine, ionogramme, TP, TCA, fibrinogène, hémocultures, BU, PCR virales rhinopharyngées
 - Récupérer la culture du LCR de la dernière ponction du réservoir (prélèvements tous les 15 jours lors de l'administration de l'enzymothérapie)
 - Pas d'antibiothérapie d'emblée
 - **Si syndrome inflammatoire biologique : avis astreinte neuro-métabolique et neuro-chirurgiens pour discuter réalisation d'une ponction de LCR**
- **En cas de fièvre AVEC signes méningés cliniques** (raideur méningée, irritabilité, changement de comportement, convulsion inhabituelle ou état de mal convulsif, trouble de la conscience) **ET/OU syndrome inflammatoire biologique ET après avis astreinte neuro-métabolique et neuro-chirurgiens**
- - **Appliquer les consignes ci-dessus et réaliser une ponction du LCR sur réservoir Ommaya**, par un médecin ayant l'expérience de ce geste, avec envoi de tubes en biochimie, cytobactériologie (standard + avec demande PCR ARN 16S/18S) et mycologie (préciser PL sur Ommaya sur les bons)

Après bilans sanguin et analyse du LCR :

- **Si LCR AVEC germes à l'examen direct ET/OU signes méningés cliniques ET/OU syndrome inflammatoire biologique :** Antibiothérapie à débiter Claforan 50mg/kg/6h et Vancomycine 15mg/kg/6h
- **Si LCR AVEC éléments SANS germe au direct :**
 - Surveillance clinique hospitalière jusqu'aux résultats de la culture.
 - Discussion sur antibiothérapie selon clinique et comparaison avec PL faites habituellement en HDJ

- Si LCR SANS élément ET examen direct négatif (= PL normale) : pas d'argument pour une infection du cathéter

Annexe 7. Liste des traitements non spécifiques

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitements des troubles du sommeil et de la vigilance
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippale
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

- ORL : adénoïdectomie, amygdalectomie, drains trans-tympaniques, tympanoplastie, trachéotomie
- Ophtalmologique
- Odontologique
- Soins dentaires
- Neurochirurgie
- Orthopédique : arthrodèse, chirurgie des membres en cas de déformation fixée, ou de fracture déplacée
- Viscérale : gastrostomie, cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
- Kinésithérapie motrice et respiratoire
- Suivi psychologique
- Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale, remédiation cognitive
- Psychomotricité
- Ergothérapie
- Ophtalmologie : La mise en évidence d'une dystrophie rétinienne, quel qu'en soit le stade évolutif, doit entraîner une série de mesures :
 - o prise en compte du handicap visuel associé (rédaction du feuillet ophtalmologique spécifique pour le dossier MDPH ; mise en place des aides visuelles requises)
 - o photoprotection spécifique : des verres teintés spécifiques (type ORMA ou LUMIOR) bloquant les basses longueurs d'ondes du spectre lumineux, dont la toxicité pour la rétine est avérée, doivent être prescrits et portés en extérieur.
- Orthoptie : prise en charge de la basse vision
- Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets, etc.
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap

- Correction auditive : appareillage auditif, rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Ventilation non invasive, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Alimentation entérale

Annexe 8. Traitement de la douleur

1. Introduction

1.1 En même temps que traiter, préciser l'origine, la cause de la douleur

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

1. Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (RGO, oesophagite, gastrite, ulcère, constipation, douleurs menstruelles...) cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (liées aux déformations ostéo-articulaires, liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire), céphalées (hypertension artérielle, migraine).

2. Les douleurs neuropathiques (par lésions des fibres nerveuses), entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Ceci se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline, de neuropathie périphérique axonale, ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien par exemple).

3. Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire.

4. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier spécifique de l'ostéoporose, à base de biphosphonates.

1.2 Le traitement de la douleur est d'abord préventif

Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique.

La prévention des douleurs iatrogènes est impérative :

La pose de crème anesthésiante locale (EMLA®) et l'utilisation du MEOPA (Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée, ou lors des soins dentaires.

Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux.

Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de la personne, et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.

Les douleurs iatrogènes liées à la kinésithérapie sont fréquentes en particulier chez les personnes peu mobiles, ou ayant des contractions spastiques ou dystoniques ou des douleurs neuropathiques : douleurs à l'étirement, lors de l'entretien des amplitudes articulaires mais aussi lors de la verticalisation, de la marche assistée, et plus généralement lors de l'installation dans les différents appareillages. Elles doivent être prises en compte, pour adapter les

contraintes nécessaires en rendant les installations confortables, en recourant si nécessaire à des prescriptions d'antalgiques préalables aux séances de kinésithérapie, en évitant toute mobilisation ou rééducation intempestive (prendre le temps du réchauffement musculaire, être attentif aux réactions du patient, douceur et fermeté, ...).

1.3 Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, RGO...) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie...) et penser à traiter et la douleur et sa cause ! En cas de douleurs chroniques, en particulier chez une personne peu mobile, ne pas oublier les douleurs de l'ostéoporose, qui peuvent être très améliorées par des cures de biphosphonates.

1.4 En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.

2. Thérapies médicamenteuses : antalgiques et co-analgésiques

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état du patient (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux -parfois bénéfiques-, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez une personne épileptique, par exemple). Il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables chez ces personnes plus fragiles et souvent poly-médicamentées.

2.1 La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par palier selon les recommandations de l'OMS :

Le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, ou voie locale en crème ou gel.

Le 2ème palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine, le tramadol. La codéine ne doit pas être utilisée avant l'âge de 12 ans, ni après amygdalectomie ou adénoïdectomie ; après 12 ans, elle ne doit être utilisée qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS.

Le 3ème palier est représenté par la morphine et ses dérivés : par voie orale à libération immédiate ou prolongée, transcutanée ou intraveineuse.

2.2 Le traitement des douleurs neuropathiques (qui sont dues à des lésions du système nerveux central ou périphérique) :

-les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : schématiquement la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine pour les douleurs neuropathiques centrales, et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate ou le clonazepam pour les douleurs neuropathiques périphériques. Des douleurs neuropathiques

fulgurantes sont particulièrement fréquentes en cas d'atteinte de la myéline ou de neuropathie périphérique axonale.

- les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline, clomipramine par exemple.

- les morphiniques sont réservés aux situations de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

2.3 En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés le baclofène, les benzodiazépines, le dantrolène, le gamma-vinyl-GABA. Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques, les antidopaminergiques, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, le chlorhydrate de clonidine,...

Tableau : propositions de prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	<p>Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire.</p> <p>Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation)</p> <p>Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles</p> <p>Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates</p> <p>Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...</p>	<p>Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) :</p> <p>Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire</p> <p>Benzodiazépines</p> <p>Dopamine et agonistes</p> <p>Anticholinergiques : trihexyphénidyle</p> <p>Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine)</p> <p>Vigabatrin</p> <p>Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)</p>	<p>Certains médicaments ont une action mixte :</p> <p>Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines</p> <p>Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin</p> <p>Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)</p>
Traitements potentiellement aggravants	<p>Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++</p>	<p>Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par :</p> <p>Les neuroleptiques</p> <p>Le valproate de sodium (même sans surdosage)</p> <p>Une intoxication à la phénytoïne</p>	<p>Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée :</p> <p>Amitriptyline</p> <p>Baclofène</p>

	-Benzodiazépines -Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)		
Indications particulières	Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métagélatique, maladie d'Austin...), ou neuropathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A): Carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine. Prégabaline (AMM adulte). Benzodiazépines (sommolence ou agitation, hypersecrétion muqueuse) Amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : - Dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin - Tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : Epilepsie et douleurs neuropathiques : Carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte) Benzodiazépines (tous types d'épilepsie)

3. Thérapies chirurgicales

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie existent aussi des possibilités de :

3.1 Traitement loco-régional

- Neurotomie sélective (chirurgicale ou chimique)
- Toxine botulique (injections intramusculaires) dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées.

3.2 Traitements neuro-chirurgicaux

- Mise en place d'un réservoir et d'une pompe pour administration de baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, ou prédominante sur les membres inférieurs. Elle peut être proposée dans les formes paraplégiques lentement progressives des maladies lysosomales de l'adulte par exemple.
- Mise en place d'électrodes de stimulation intracérébrale (au niveau des noyaux gris profonds appelés « globes pâles » ou « pallidi ») en cas de dystonie sévère : il s'agit de la stimulation bipallidale. Elle a parfois été utilisée dans les dystonies lysosomales sévères mais s'avère moins bénéfique dans ces dystonies dites secondaires.

4 Les soins de confort : infirmière, hypno-analgésie

Les soins de confort doivent systématiquement être mis en place. Ils contribuent à prévenir ou diminuer la douleur, qu'elle soit physique ou psychique, aiguë ou chronique. Ils sont

complémentaires des médicaments, mais peuvent aussi diminuer ou éviter la prise de médicaments !

Les soins de confort peuvent être guidés par la réalisation des échelles de douleur, remplies par les soignants avec le patient ou les personnes qui lui sont familières (parents, aidants,...) : elles pourront donner des indications sur les zones de contact ou les postures désagréables ou douloureuses, ou celles qui sont préférées par exemple.

4.1 L'installation

Que ce soit en fauteuil, dans une poussette, sur le lit, ou même lors d'un soin, l'installation et la mobilisation doivent être optimisées afin de ne pas laisser la personne dans une position inconfortable, qui pourrait elle-même générer des douleurs physiques. Il ne faut pas hésiter à soulager le patient à l'aide de matelas à eau, coussins de toutes formes et consistance... Outre une installation adaptée, il ne faut pas oublier qu'une personne qui a peu de mobilité autonome a néanmoins besoin de changer régulièrement de position de jour comme de nuit... Le personnel soignant peut aussi faire appel à un ergothérapeute, qui aidera la personne et la famille à améliorer l'installation notamment pour des soins récurrents mais aussi pour la vie quotidienne (jour, nuit, repas, transport et déplacements,...).

4.2 Méthodes de distraction

Elles incluent l'écoute de musique, lecture, animation, histoire racontée, dialogue, et toutes méthodes d'hypno-analgésie. La distraction est efficace dans la gestion de la douleur aiguë liée aux procédures. L'hypno-analgésie réalisée par les soignants en collaboration avec le patient, peut être pratiquée lors des soins (prise de sang, mise en place d'une perfusion, réfection d'un pansement, ponction lombaire...) dans un endroit sécurisant, tranquille. Elle est utile pour lutter contre la douleur aiguë ou chronique en aidant le patient à mieux contrôler, voire « oublier » la douleur. Elle nécessite la participation du patient et est accessible aux enfants ayant un âge intellectuel à partir de 4 ans. La collaboration du patient, de sa famille, de ses aidants avec les soignants est indispensable pour mieux prévenir, identifier, comprendre et soulager la douleur.

Références bibliographiques

1. Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, Drago K, Frazier M, Guelbert N, et al. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus. *Pediatr Neurol.* 2021;120:38-51.
2. Baker EH, Levin SW, Zhang Z, Mukherjee AB. MRI Brain Volume Measurements in Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2017;38(2):376-82.
3. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis.* 21 2021;16(1):185.
4. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gayathri N, Rao S, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol.* janv 2014;50(1):85-95.
5. Dozières-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Bergès M, Lopez Hernandez E, Gelot A, Ilea A, et al. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(4):528-30.
6. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 1 sept 2016;18(S2):73-88.
7. Ponsot G, Dulac O, Arthuis M, Mancini J, Chabrol B. *Neurologie pédiatrique (3e édition). Broché. Médecine sciences Flammarion; 2010. 1042 p. (Péditrie).*
8. Bozorg S, Ramirez-Montealegre D, Chung M, Pearce DA. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) and the eye. *Surv Ophthalmol.* août 2009;54(4):463-71.
9. Ouseph MM, Kleinman ME, Wang QJ. Vision loss in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN3 disease). *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1371(1):55-67.
10. Smirnov VM, Nassisi M, Solis Hernandez C, Méjécase C, El Shamieh S, Condroyer C, et al. Retinal Phenotype of Patients With Isolated Retinal Degeneration Due to CLN3 Pathogenic Variants in a French Retinitis Pigmentosa Cohort. *JAMA Ophthalmol.* 01 2021;139(3):278-91.
11. Chabrol B. [Disabled child, care and ethical aspects]. *Rev Prat.* févr 2020;70(2):222-6.
12. Vuilleminot BR, Katz ML, Coates JR, Kennedy D, Tiger P, Kanazono S, et al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* nov 2011;104(3):325-37.
13. Lu J-Y, Nelvagal HR, Wang L, Birnbaum SG, Cooper JD, Hofmann SL. Intrathecal enzyme replacement therapy improves motor function and survival in a preclinical mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab.* oct 2015;116(1-2):98-105.
14. Schaeffers J, van der Giessen LJ, Klees C, Jacobs EH, Sieverdink S, Dremmen MHG, et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 14 2021;16(1):221.
15. Estublier B, Cano A, Hoebeke C, Pichard S, Scavarda D, Desguerre I, et al. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* janv 2021;30:17-21.
16. Lewis G, Morrill AM, Conway-Allen SL, Kim B. Review of Cerliponase Alfa: Recombinant Human Enzyme Replacement Therapy for Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2. *J Child Neurol.* 2020;35(5):348-53.
17. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* 17 2018;378(20):1898-907.
18. Band H, Stehr F, Murphy N. Contribution of patient organisations to the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 2020;1866(9):165773.
19. Kohlschütter A. Ethical Issues in Care and Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)-A Personal View. *Front Neurol.* 2021;12:692527.
20. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol.* 2017;69:102-12.
21. Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, Dyke JP, Shungu D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 7 août 2007;69(6):521-35.
22. Breau LM, Camfield CS, Camfield PR. Development and initial validation of the Batten's Observational Pain Scale: A preliminary study. *J Pain Manag.* janv 2010;3(3):283-92.

23. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):160-7.
24. Kauss V, Dambrova M, Medina DL. Pharmacological approaches to tackle NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 2020;1866(9):165553.
25. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs.* 2019;33(4):315-25.
26. Selden NR, Al-Uzri A, Huhn SL, Koch TK, Sikora DM, Nguyen-Driver MD, et al. Central nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg Pediatr.* juin 2013;11(6):643-52.
27. Specchio N, Ferretti A, Trivisano M, Pietrafusa N, Pepi C, Calabrese C, et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs.* janv 2021;81(1):101-23.
28. Liu W, Kleine-Holthaus S-M, Herranz-Martin S, Aristorena M, Mole SE, Smith AJ, et al. Experimental gene therapies for the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 2020;1866(9):165772.
29. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broué P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 15 juin 2018;
30. Mc Govern EM, Maillart E, Bourgninaud M, Manzato E, Guillonnet C, Mochel F, et al. Making a « JUMP » from paediatric to adult healthcare: A transitional program for young adults with chronic neurological disease. *J Neurol Sci.* 15 2018;395:77-83.