

# Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

## NEURODEGENERESCENCES AVEC ACCUMULATION INTRACEREBRALE DE FER (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation ou NBIA)

Argumentaire

Avril 2022

### Centre de Référence de Neurogénétique



Membre de la  
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM  
Projet inter-Filières **BRAIN-TEAM, G2M, DéfiScience**



Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence de Neurogénétique. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer.

Le PNDS est téléchargeable sur les sites de l'HAS

<https://www.has-sante.fr>, du Centre de Référence de Neurogénétique <http://brain-team.fr/crmr-neurogene/> et de la filière BRAIN-TEAM <http://brain-team.fr/>

# Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Argumentaire.....	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	13
1 Stratégie de recherche.....	13
2 Critères de sélection des articles.....	13
Annexe 2. Liste des participants.....	15
Références bibliographiques .....	17

## Liste des abréviations

CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
GH	Groupe Hospitalier
HAS	Haute Autorité de Santé
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
NBIA	Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

## Préambule

Le PNDS sur les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer 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](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire

Auteur, référence, année, pays	Titre	Thème	Commentaire
<b>NBIA</b>			
Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ <i>J Med Genet.</i> 2009;46(2):73-80 Etats-Unis	Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation	Revue	Article de revue, méthode pour poser le diagnostic
Kurian MA, McNeill A, Lin JP, Maher ER <i>Dev Med Child Neuro.</i> 2011;53(5):394-404 Royaume-Uni	Childhood disorders of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA)	Revue	Revue complète sur les différentes NBIA
McNeill A, Chinnery PF <i>Handb Clin Neurol.</i> 2011;100:161-172 Royaume-Uni	Neurodegeneration with brain iron accumulation	Revue	Revue complète sur les différentes NBIA
Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP <i>Mov Disord.</i> 2012;27(1):42-53 Allemagne	Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations	Revue	Revue très complète pour chaque sous type avec des données génétiques et pathologiques ainsi que de prise en charge
Hogarth P <i>J Mov Disord.</i> 2015;8(1):1-13 Etats-Unis	Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management	Revue	Algorithme diagnostique complet
Dusek P, Schneider SA, Aaseth J <i>J Trace Elem Med Biol.</i> 2016;38:81-92 République Tchèque	Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases	Prise en charge	Place des traitements chélateurs du fer dans les maladies neurodégénératives
Bettencourt C, Forabosco P, Wiethoff S, Heidari M, Johnstone DM, Botía JA, Collingwood F, Hardy J, UKBEC, Milward EA, Ryten M, Houlden H <i>Neurobiol Dis.</i> 2016;87:59-68 Royaume-Uni	Gene co-expression networks shed light into diseases of brain iron accumulation	Génétique	Perspectives diagnostiques pour les patients avec une NBIA sans gène identifié
Lehéricy S, Roze E, Goizet C, Mochel F <i>Curr Opin Neurol.</i> 2020;33(4):462-473 France	MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation	Imagerie	Revue très complète sur l'imagerie des différents types de NBIA
<b>AP4M1</b>			
Roubertie A, Hieu N, Roux CJ, Leboucq N, Manes G, Charif M, Echenne B, Goizet C, Guissart C, Meyer P, Marelli C, Rivier F, Burglen L, Horvath R, Hamel CP, Lenaers G	AP4 deficiency: A novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation?	Génétique	Description d'une forme rare de NBIA, déficit en AP4

<i>Neurol Genet.</i> 2018;4(1):217 France			
<b>ATP13A2</b>			
Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M <i>Acta Neurol Scand.</i> 1994;89(5):347-352 Jordanie	Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome	Case report	Description du syndrome de Kufor-Rakeb
Ramirez A, Heimbach A, Gründemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid PL, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods GC, Behrens MI, Kubisch <i>Nat Genet.</i> 2006;38(10):1184-1191 Allemagne	Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase	Génétique	Identification du gène responsable du syndrome de Kufor-Rakeb
<b>C19orf12</b>			
Hartig MB, Luso A, Haack T, Kmiec T, Jurkiewicz E, Heim K, Roeber S, Tarabin V, Dusi S, Krajewska-Walasek M, Jozwiak S, Hempel M, Winkelmann J, Elstner M, Oexle K, Klopstock T, Mueller-Felber W, Gasser T, Trenkwalder C, Tiranti V, Kretzschmar H, Schmitz G, Strom TM, Meitinger T, Prokisch H <i>Am J Hum Genet.</i> 2011;89(4) :543-550 Allemagne	Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation	Génétique	Découverte du gène
Deschauer M, Gaul C, Behrmann C, Prokisch H, Zierz S, Haack TB <i>J Neurol.</i> 2012;259(11):2434-2439 Allemagne	C19orf12 mutations in neurodegeneration with brain iron accumulation mimicking juvenile amyotrophic lateral sclerosis	Série	Article décrivant les différents phénotypes associés à C19orf12 dont la SLA
Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, Egel RT, Subramony SH, Goldman JG, Berry-Kravis E, Foulds NC, Hammans SR, Desguerre I, Rodriguez D, Wilson C, Diedrich A, Green S, Tran H, Reese L, Woltjer RL, Hayflick SJ <i>Neurology.</i> 2013;80(3):268-275 Etats-Unis	New NBIA subtype: genetic, clinical, pathologic, and radiographic features of MPAN	Revue	Revue complète sur le phénotype des patients MPAN
Monfrini E, Melzi V, Buongarzone G, Franco G, Ronchi D, Dilena R, Scola E, Vizziello P, Bordoni A, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Di Fonzo A <i>Parkinsonism Relat Dis.</i> 2018;48:109-111 Italie	A de novo C19orf12 heterozygous mutation in a patient with MPAN	Génétique	Premier article sur les formes hétérozygotes de MPAN

<b>COASY</b>			
Dusi S, Valletta L, Haack TB, Tsuchiya Y, Venco P, Pasqualato S, Goffrini P, Tigano M, Demchenko N, Wieland T, Schwarzmayr T, Strom TM, Invernizzi F, Garavaglia B, Gregory A, Sanford L, Hamada J, Bettencourt C, Houlden H, Chiapparini L, Zorzi G, Kurian MA, Nardocci N, Prokisch H, Hayflick S, Gout I, Tiranti V <i>Am J Hum Genet.</i> 2014;94(1):11-22 Italie	Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation	Génétique	Article rapportant la COASY comme cause de NBIA
<b>CP</b>			
Vroegindeweyj LHP, Boon AJW, Wilson JHP, Langendonk JG <i>Orphan J Rare Dis.</i> 2020;15(105) Pays-Bas	Effects of iron chelation therapy on the clinical course of aceruloplasminemia: an analysis of aggregated case reports	Prise en charge	Article très complet sur les phénotypes et les prises en charge par chélateurs du fer
<b>CRAT</b>			
Drecourt A, Babdor J, Dussiot M, Petit F, Goudin N, Garfa-Traoré M, Habarou F, Bole-Feysot C, Nitschké P, Ottolenghi C, Metodiev MD, Serre V, Desguerre I, Boddaert N, Hermine O, Munnich A, Rötig A <i>Am J Hum Genet.</i> 2018;102(2):266-277 France	Impaired Transferrin Receptor Palmitoylation and Recycling in Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation	Physiopathologie	Article rapportant CRAT comme cause de NBIA, explique également le mode d'entrée du fer dans les cellules de patients NBIA
<b>DCAF17</b>			
Alazami AM, Al-Saif A, Al-Semari A, Bohlega S, Zlitni S, Amzahrani F, Bavi P, Kaya N, Colak D, Khalak H, Baltus A, Peterlin B, Danda S, Bhatia KP, Schneider SA, Sakati N, Walsh CA, Al-Mohanna F, Meyer B, Alkuraya FS <i>Am J Hum Genet.</i> 2008;83(6):684-691 Arabie Saoudite	Mutations in C2orf37, encoding a nucleolar protein, cause hypogonadism, alopecia, diabetes mellitus, mental retardation, and extrapyramidal syndrome	Génétique	Article rapportant C2orf37 comme cause de NBIA et description du phénotype
<b>FA2H</b>			
Rattay TW, Lindig T, Baets J, Smets K, Deconinck T, Söhn AS, Hörtnager K, Eckstein KN, Wiethoff S, Reichbauer J, Döbler-Neumann M, Krägeloh-Mann I, Auer-Grumbach M, Plecko B, Münchau A, Wilken B, Janauschek M, Giese AK, De Bleecker JL, Ortibus E, Debyser M, de Munain AL, Pujol A, Bassi MT, D'Angelo MG, De Jonghe P, Züchner S, Bauer P,	FAHN/SPG35: a narrow phenotypic spectrum across disease classifications	Série	Série complète sur le phénotype des patients FA2H



Schöls L, Schüle R <i>Brain</i> . 2019;142(6):1561-1572 Allemagne			
<b>FTL</b>			
Curtis AR, Fey C, Morris CM, Bindoff LA, Ince PG, Chinnery PF, Coulthard A, Jackson MJ, Jackson AP, McHale DP, Hay D, Barker WA, Markham AF, Bates D, Curtis A, Burn J <i>Nat Genet</i> . 2001;28(4):350-354 Royaume-Uni	Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease	Génétique	Article rapportant <i>FTL</i> comme cause de NBIA
Crompton DE, Chinnery PF, Bates D, Walls TJ, Jackson MJ, Curtis AJ, Burn J <i>Mov Disord</i> . 2005;20(1):95-99 Royaume-Uni	Spectrum of movement disorders in neuroferritinopathy	Série	Revue complète sur les troubles du mouvement dans la neuroferritinopathie
McNeill A, Chinnery PF <i>Curr Drug Targets</i> . 2012;13(9):1200-1203 Royaume-Uni	Neuroferritinopathy: update on clinical features and pathogenesis	Revue	Revue complète sur la neuroferritinopathie
<b>GTPBP2</b>			
Jaberi E, Rohani M, Ali Shahidi G, Nafissi S, Arefian E, Soleimani M, Rasooli P, Ahmadieh H, Daftarian N, KaramiNejadRanjbar M, Klotzle B, Fan JB, Turk C, Steemers F, Elahi E <i>Neurobiol Aging</i> . 2016;38:216-218 Iran	Identification of mutation in GTPBP2 in patients of a family with neurodegeneration accompanied by iron deposition in the brain	Génétique	Article rapportant GTPBP2 comme cause de NBIA
<b>PANK2</b>			
Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ <i>Nat Genet</i> . 2001;28(4):345-349 Etats-Unis	A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome	Génétique	Article rapportant PANK2 comme la cause du syndrome d'Hallervorden-Spatz
Christou YP, Tanteles GA, Kkolou E, Ormiston A, Konstantopoulos K, Beconi M, Marshall RD, Plotkin H, Kleopa KA <i>Case Rep Neurol Med</i> . 2017;2017 Chypre	Open-Label Fosmetpantotenate, a Phosphopantothenate Replacement Therapy in a Single Patient with Atypical PKAN	Prise en charge	Premier essai clinique avec fosmetpantotenate
Darling A, Tello C, Martí MJ, Garrido C, Aguilera-Albesa S, Vila MT, Gastón I, Madruga M, Gutiérrez LG, Lizana JR, Pujol M, Iglesias TG, Tustin K, Lin JP, Zorzi G, Nardocci N, Martorell L, Sanz GL, Gutiérrez	Clinical rating scale for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A pilot study	Revue	Proposition d'échelle pour coter les symptômes des patients PKAN et l'utiliser dans le suivi des essais thérapeutiques

F, García PJ, Vela L, Lahoz CH, Ortigoza Escobar JD, Martí Sánchez L, Moreira F, Coelho M, Correia Guedes L, Castro Caldas A, Ferreira J, Pires P, Costa C, Rego P, Magalhães M, Stamelou M, Cuadras Pallejà D, Rodríguez-Blazquez C, Martínez-Martín P, Lupo V, Stefanis L, Pons R, Espinós C, Temudo T, Pérez Dueñas B <i>Mov Disord.</i> 2017;32(11):1620-1630 Espagne			
Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, Csányi B, Zagustin T, Kmiec T, Wood P, Klucken A, Scalise N, Sofia F, Klopstock T, Zorzi G, Nardocci N, Hayflick SJ <i>Mol Genet Metab.</i> 2017;120(3):278-287 Etats-Unis	Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)	Prise en charge	Consensus diagnostique pour la PKAN
Klopstock T, Escolar ML, Marshall RD, Perez-Dueñas B, Tuller S, Videnovic A, Greblikas F <i>Clin Trials.</i> 2019;16(4):410-418 Allemagne	The FOsmetpantotenat Replacement Therapy (FORT) randomized, double-blind, Placebo-controlled pivotal trial: Study design and development methodology of a novel primary efficacy outcome in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration	Prise en charge	Deuxième article sur l'essai clinique avec le fosmetpantotenat
Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, Kmiec T, Büchner B, Steele HE, Horvath R, Chinnery PF, Basu A, Küpper C, Neuhofer C, Kálmán B, Dušek P, Yapici Z, Wilson I, Zhao F, Zibordi F, Nardocci N, Aguilar C, Hayflick SJ, Spino M, Blamire AM, Hogarth P, Vichinsky E <i>Lancet Neurol.</i> 2019;18(7):631-642 Allemagne	Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study	Prise en charge	Article sur l'essai clinique avec la déféripnone
Marshall RD, Collins A, Escolar ML, Jinnah HA, Klopstock T, Kruer MC, Videnovic A, Robichaux-Viehoever A, Burns C, Swett LL, Revicki DA, Bender RH, Lenderking WR <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019;14(174) Etats-Unis	Diagnostic and clinical experience of patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration	Série	Série complète sur PKAN
Chang X, Zhang J, Jiang Y, Yao B, Wang J, Wu Y <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020;15(248) Chine	Pilot trial on the efficacy and safety of pantethine in children with pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a	Prise en charge	Essai clinique avec la pantéthine

single-arm, open-label study			
<b>PLA2G6</b>			
Morgan NV, Westaway SK, Morton JEV, Gregory A, Gissen P, Sonek S, Cangul H, Coryell J, Canham N, Nardocci N, Zorzi G, Pasha S, Rodriguez D, Desguerre I, Mubaidin A, Bertini E, Trembath RC, Simonati A, Schanen C, Johnson CA, Levinson B, Woods CG, Wilmot B, Kramer P, Gitschier J, Maher ER, Hayflick SJ <i>Nat Genet.</i> 2006;38(7):752-754 Etats-Unis	PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron	Génétique	Article rapportant <i>PLA2G6</i> comme cause de NBIA
Kurian MA, Morgan NV, MacPherson L, Foster K, Peake D, Gupta R, Philip SG, Hendriksz C, Morton JEV, Kingston HM, Rosser EM, Wassmer E, Gissen P, Maher ER <i>Neurology.</i> 2008;70(18):1623-1629 Royaume-Uni	Phenotypic spectrum of neurodegeneration associated with mutations in the PLA2G6 gene (PLAN)	Revue	Revue complète sur les différents phénotypes liés au gène <i>PLA2G6</i>
Iodice A, Spagnoli C, Salerno GG, Frattini D, Bertani G, Bergonzini P, Pisani F, Fusco C <i>Brain Dev.</i> 2017 ;39(2) :93-100 Italien	Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis	Revue	Revue complète pour le diagnostic d'INAD
Adams D, Midei M, Dastgir J, Flora C, Molinari RJ, Heerinckx F, Endemann S, Atwal P, Milner P, Shchepinov MS <i>JIMD Rep.</i> 2020;54(1):54-60 Etats-Unis	Treatment of infantile neuroaxonal dystrophy with RT001: A di-deuterated ethyl ester of linoleic acid: Report of two cases	Prise en charge	Essai clinique dans l'INAD : RT001
Atwal PS, Midei M, Adams D, Fay A, Heerinckx F, Milner P <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020;15(195) Etats-Unis	The infantile neuroaxonal dystrophy rating scale (INAD-RS)	Diagnostic	Echelle de cotation d'INAD en vue du suivi des essais thérapeutiques
<b>SCP2</b>			
Horvath R, Lewis-Smith D, Douroudis K, Duff J, Keogh M, Pyle A, Fletcher N, Chinnery PF <i>Neurology.</i> 2015;85(21):1909-1911 Royaume-Uni	SCP2 mutations and neurodegeneration with brain iron accumulation	Case report	Article rapportant <i>SCP2</i> comme cause de NBIA
<b>WDR45</b>			
Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, Gregory A, Wieland T, Schwarzmayr T, Graf E, Sanford L, Meyer E, Kara	Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a	Série	Première description du BPAN comme associé à <i>WDR45</i>

E, Cuno SM, Harik SI, Dandu VH, Nardocci N, Zorzi G, Dunaway T, Tarnopolsky M, Skinner S, Frucht S, Hanspal E, Schrandner-Stumpel C, Héron D, Mignot C, Garavaglia B, Bhatia K, Hardy J, Strom TM, Boddaert N, Houlden HH, Kurian MA, Meitinger T, Prokisch H, Hayflick SJ <i>Am J Hum Genet.</i> 2012;91(6):1144-1149 Allemagne	phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA		
Mollereau B, Walter L <i>Autophagy.</i> 2019;15(12):2163-2164 France	Is WDR45 the missing link for ER stress-induced autophagy in beta-propeller associated neurodegeneration?	Physiopathologie	Mécanismes physiopathologiques, explication de l'autophagie
Adang LA, Pizzino A, Malhotra A, Dubbs H, Williams C, Sherbini O, Anttonen AK, Lesca G, Linnankivi T, Laurenin C, Milh M, Charles P, Schaaf CP, Poulat AL, Ville D, Hagelstrom T, Perry DL, Taft RJ, Goldstein A, Vossough A, Helbig I, Vanderver A <i>Pediatr Neurol.</i> 2020;109:56-62 Etats-Unis	Phenotypic and Imaging Spectrum Associated With WDR45	Série	Revue très récente et complète sur les patients BPAN et leurs données cliniques / paracliniques

# Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

## 1 Stratégie de recherche

La recherche documentaire a été réalisée via Pubmed en utilisant les mots clés NBIA, sous types et gènes impliqués (cf tableau du paragraphe 2 Critères de sélection des articles), sur une période de 1974 à 2021.

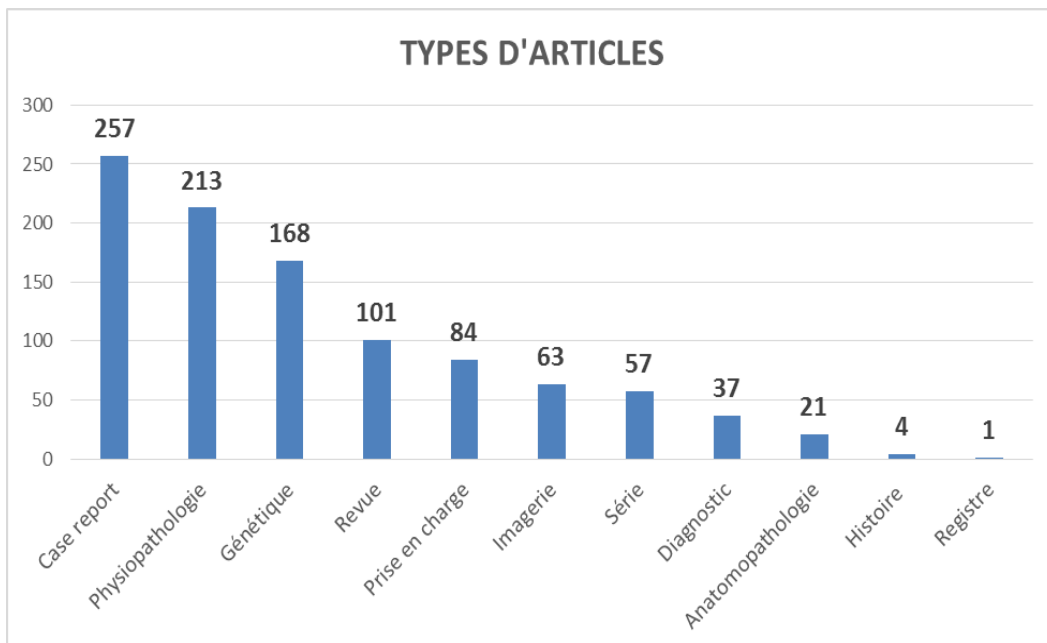
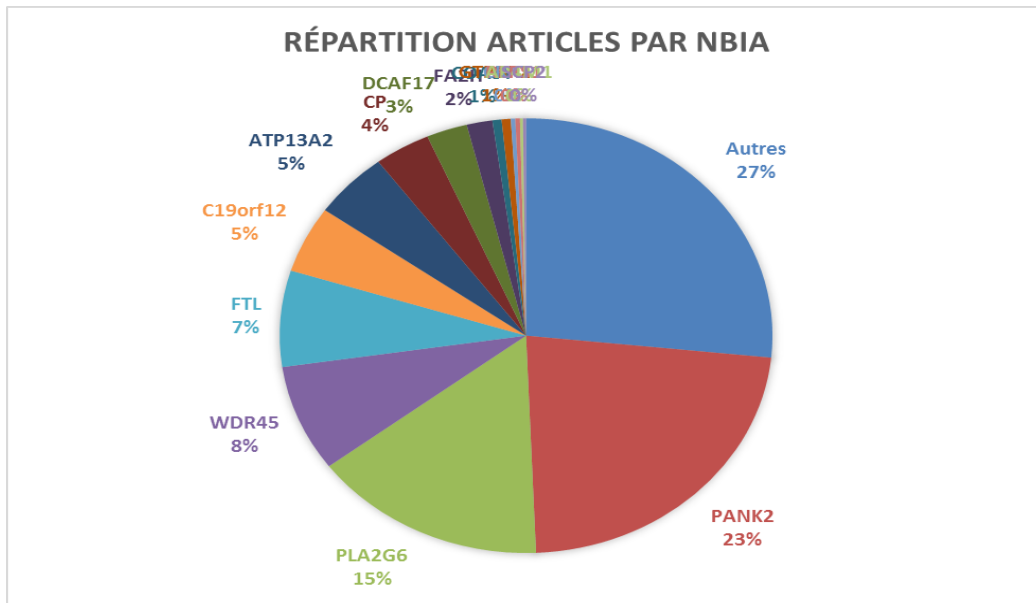
Sources consultées	Bases de données : Pubmed Sites internet :
Période de recherche	1974 – 2021
Langues retenues	Français, Anglais.
Mots clés utilisés	cf tableau du paragraphe 2 Critères de sélection des articles
Nombre d'études recensées	4686
Nombre d'études retenues	1007

## 2 Critères de sélection des articles

Une première sélection des articles a été réalisée en excluant les références hors sujets (2602), en doublons (841), Genereview (12), livres (2), erratums (3).

Thème / mot(s) clés	Nombre de références obtenues	Nombre d'articles retenus
NBIA	375	351
PKAN	260	153
PANK2	244	72
PLA2G6	618	124
INAD	306	31
ANAD	84	0
C19orf12	81	12
MPAN	83	0
WDR45	113	52
BPAN	84	1
FA2H	117	14
FAHN + neurodegeneration	51	8
COASY	40	1
COPAN	226	0
ATP13A2	299	23
Kufor rakeb	106	20
DCAF17	35	19
C2orf37	15	2
Woodhouse Sakati	31	6
CRAT	186	3
REPS1	17	2
AP4M1	23	1

GTPBP2	19	5
SCP2	441	2
aceruloplasmin	234	35
FTL	492	30
neuroferritinopathy	106	40
<b>TOTAL</b>	<b>4686</b>	<b>1007</b>



## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Chloé Angelini, Centre de Référence de Neurogénétique (site constitutif, CHU Bordeaux), sous la direction du Pr Cyril Goizet (responsable du CR).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

Pr Cyril GOIZET, Neurogénéticien, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Bordeaux  
Dr Chloé ANGELINI, Généticienne, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Bordeaux

Pr Mathieu ANHEIM, Neurogénéticien, Centre de Référence de Neurogénétique, CHU Strasbourg

Pr David DEVOS, Neurologue, Centre de Compétence Neurogénétique, CHU Lille

Dr Claire EWENCZYK, Neurogénéticien, Centre de Référence de Neurogénétique, GH Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Dorothee VILLE, Service de Neuropédiatrie et Centre de Référence des Epilepsies Rares, filière DéfiScience, CHU de Lyon

Pr Gaëtan LESCA, Neurogénéticien, Centre de Référence des Epilepsies Rares et Centre de Compétence de Neurogénétique, HCL Lyon

Dr Chloé LAURENCIN, Neurologue, Service de Neurologie C, Pathologie du mouvement, CHU Lyon

Dr Marie-Aude SPITZ, Neuropédiatre, Service de Neuropédiatrie, CHU Strasbourg

### Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Yann NADJAR, Neurologue, UF Neuro-Métabolisme, Centre de Référence des Maladies Lysosomales (filiale G2M)

Dr Lydie BURGLEN, Pédiatre Neurogénéticienne, CRMR neurogénétique et CRMR des malformations et maladies congénitales du cervelet (filiale Brainteam et DéfiScience), Hôpital Trousseau, AP-HP Sorbonne Université, Paris

Dr Aurélie MENERET, Neurologue, Centre de Référence de Neurogénétique, GH Pitié Salpêtrière, Paris

Dr Mario BARRERA, médecin généraliste, MAS Les Jonquilles, Tresses

Dr Cécilia MARELLI, Neurogénéticienne, Centre de Compétence de Neurogénétique, CHU Montpellier

Isabelle COSTE : Association Autour du BPAN

Christian MAGNET : Association BPAN France

### Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables du Centre de Référence de Neurogénétique <http://brain-team.fr/crmr-neurogene/> et de la filière BRAIN-TEAM <http://brain-team.fr/>

Les déclarations d'intérêt 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).

### Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Echanges téléphoniques et mails de septembre 2021 à janvier 2022 : une trentaine de mails échangés.

Réunion physique lors du séminaire de neurogénétique de l'Ouest au Croisic le 9 septembre 2022.

Visioconférence le lundi 10 janvier 2022.

Réunions physiques multiples au sein du Centre de Référence de Neurogénétique du CHU de Bordeaux.

**Etude bibliographique**

Les rédacteurs et le groupe de travail multidisciplinaire remercient le Dr Chloé Angelini pour son travail de référencement bibliographique.



## Références bibliographiques

1. Gregory A, Hayflick S. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121988/>
2. Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, Haack TB, Kurian MA, Houlden HH, et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain*. juin 2013;136(6):1708-17.
3. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893576/>
4. Lehericy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol*. août 2020;33(4):462-73.
5. Levi S, Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals* [Internet]. 9 févr 2019 [cité 28 mars 2020];12(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469182/>
6. Arber CE, Li A, Houlden H, Wray S. Review: Insights into molecular mechanisms of disease in neurodegeneration with brain iron accumulation: unifying theories. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(3):220-41.
7. Schneider SA. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. janv 2016;16(1):9.
8. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KHL, et al. Genetic, Clinical, and Radiographic Delineation of Hallervorden–Spatz Syndrome [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020817>. Massachusetts Medical Society; 2009 [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020817>
9. Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, Gregory A, Coryell J, Westaway SK, et al. Neuro-Ophthalmologic and Electroretinographic Findings in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz Syndrome). *Am J Ophthalmol*. 1 août 2005;140(2):267.e1-267.e9.
10. Freeman K, Gregory A, Turner A, Blasco P, Hogarth P, Hayflick S. Intellectual and adaptive behaviour functioning in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Intellect Disabil Res JIDR*. juin 2007;51(Pt 6):417-26.
11. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord*. janv 2015;8(1):1-13.
12. Lee J-H, Gregory A, Hogarth P, Rogers C, Hayflick SJ. Looking Deep into the Eye-of-the-Tiger in Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration. *AJNR Am J Neuroradiol*. mars 2018;39(3):583-8.
13. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, Karin I, Zorzi G, Fradette C, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: a randomised, double-blind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 1 juill 2019;18(7):631-42.
14. Kwiatkowski A, Ryckewaert G, Jissendi Tchofo P, Moreau C, Vuillaume I, Chinnery PF, et al. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat Disord*. janv 2012;18(1):110-2.
15. Gowda VK, Patil A, Srinivasan VM, Kathrani N. Mitochondrial Membrane Protein Associated Neurodegeneration (MPAN) with a Novel C19orf12 Mutation in the First Decade of Life. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2 mars 2019 [cité 23 mai 2019]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02903-w>
16. Saito H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet*. avr 2013;45(4):445-9.
17. van der Weijden MCM, van Laar PJ, Lambrechts RA, Verbeek DS, Tijssen MAJ. Cortical pencil lining on SWI MRI in NBIA and healthy aging. *BMC Neurol*. 14 oct 2019;19.
18. Harik S, Dandu V, Angtuaco E, Hayflick S. Phenotypic Differences in Identical Twins with Mutated WDR45, a Newly Discovered X-Chromosome Gene Mutation Which Causes Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) (P03.052). *Neurology*. 12 févr 2013;80(7 Supplement):P03.052.
19. Liu W-T, Chen Q, Gao Z-J, Ji X-N, Xu K-M, Cao Y-Y. A Novel WDR45 Mutation in a 9-Month-Old Male Infant with Epileptic Spasms. *Chin Med J (Engl)*. 20 déc 2018;131(24):2991-2.

20. Abidi A, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Girard N, Milh M, Villard L. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of WDR45 deletion in a male patient. *Eur J Hum Genet.* avr 2016;24(4):615-8.
21. Hogarth P, Gregory A, Kruer MC, Sanford L, Wagoner W, Natowicz MR, et al. New NBIA subtype. *Neurology.* 15 janv 2013;80(3):268-75.
22. Schottmann G, Stenzel W, Lützkendorf S, Schuelke M, Knierim E. A novel frameshift mutation of C19ORF12 causes NBIA4 with cerebellar atrophy and manifests with severe peripheral motor axonal neuropathy. *Clin Genet.* 2014;85(3):290-2.
23. Gregory A, Lotia M, Jeong SY, Fox R, Zhen D, Sanford L, et al. Autosomal dominant mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration (MPAN). *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 13 mai 2019 [cité 26 mars 2020];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6625130/>
24. Dusek P, Mekle R, Skowronska M, Acosta-Cabronero J, Huelnhagen T, Robinson SD, et al. Brain Iron and Metabolic Abnormalities in C19orf12 Mutation Carriers: A 7.0 Tesla MRI Study in Mitochondrial Membrane Protein-Associated Neurodegeneration. *Mov Disord.* 2020;35(1):142-50.
25. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Payoux P, Debruxelles S, Sibon I, Goizet C, et al. Clinical phenotype and neuroimaging findings in a French family with hereditary ferritinopathy (FTL498-499InsTC). *Mov Disord.* 2009;24(11):1676-83.
26. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation | *Brain* | Oxford Academic [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.docelec.u-bordeaux.fr/brain/article/130/1/110/347725>
27. Batla A, Adams ME, Erro R, Ganos C, Balint B, Mencacci NE, et al. Cortical pencil lining in neuroferritinopathy: A diagnostic clue. *Neurology.* 28 avr 2015;84(17):1816-8.
28. Hereditary Ferritinopathy: A Novel Mutation, Its Cellular Pathology, and Pathogenetic Insights | *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jnen/article/64/4/280/2916629>
29. Masaldan S, Bush AI, Devos D, Rolland AS, Moreau C. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* mars 2019;133:221-33.
30. Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, Jackson MJ, Coulthard A, Lombès A, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain J Neurol.* janv 2007;130(Pt 1):110-9.
31. Timmermann L, Pauls K a. M, Wieland K, Jech R, Kurlmann G, Sharma N, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain J Neurol.* mars 2010;133(Pt 3):701-12.
32. Liu Z, Liu Y, Yang Y, Wang L, Dou W, Guo J, et al. Subthalamic Nuclei Stimulation in Patients With Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN). *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc.* juill 2017;20(5):484-91.