



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann Pick de type C quand on est psychiatre d'enfant et d'adolescent ?

Why should child and adolescent psychiatrist be interested in Niemann Pick type C disease?

O. Bonnot*, A. Leroy, R. Lucanto, D. Cohen

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre référent maladies rares à expression psychiatrique, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

MOTS CLÉS

Schizophrénies organiques ;
 Maladies neurométaboliques ;
 Niemann Pick type C ;
 Algorithme clinique

Résumé La recherche d'une pathologie organique associée est un élément essentiel de la prise en charge de tout patient en psychiatrie. Les pathologies du spectre des schizophrénies, dont la prévalence approche le 1% de la population générale, sont associées à des troubles organiques multiples. Une recherche exhaustive et systématique étant peu envisageable, il est important de se concentrer sur les pathologies traitables et de connaître des signes d'appels organiques, mais surtout psychiatriques, en particulier des atypicités dans la sémiologie schizophrénique. Cet article se concentre sur les maladies neurométaboliques (MNM), en prenant l'exemple de la maladie de Niemann Pick de type C (NPC). Les MNM sont essentiellement des pathologies génétiques de déficit enzymatique ce qui signifie que les perturbations métaboliques apparaissent dès la naissance, même si elles sont cliniquement présentent que plus tard dans la vie. Un grand nombre d'entre-elles expriment des signes psychiatriques (déficit intellectuel, troubles schizophréniformes ou autres) souvent atypiques. Dans un certain nombre de cas, ces signes peuvent apparaître avant les signes organiques et ne constituer que le seul point d'appel diagnostique. Pour les MNM traitables, l'enjeu majeur est donc la détection précoce par les psychiatres, et singulièrement les psychiatres d'enfant et d'adolescent. Nous présentons succinctement la catégorie des MNM puis le NPC avant de proposer un outil clinique psychiatrique et une conduite à tenir

* Auteur correspondant.
 Adresse e-mail : olivier.bonnot@psl.aphp.fr (O. Bonnot).

KEYWORDS

Organic psychosis;
Inborn error of
metabolism;
Niemann Pick type C;
Clinical algorithm

simple pour aider les psychiatres à évoquer ces pathologies et permettre des explorations complémentaires.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Background. — Searching for organic condition, including inborn errors of metabolism (IEM), in every patient with psychiatric symptoms is part of the healthcare program. Given the prevalence of schizophrenia around 1% of general population, searching for organic schizophrenia is an important concern in psychiatry as various medical conditions and substances may be associated with it.

Method. — After a brief presentation of inborn errors of metabolism (IEM) in general and those with possible presenting psychiatric signs, we will take the example of Niemann Pick type C (NPC) and present a literature review of psychiatric symptoms (mainly schizophrenia-like) in this severe disease newly treatable. At last, we will present a simple diagnosis tool helping psychiatrist and caregivers in this field. The key objective is to: (i) know when schizophrenic symptoms may be atypical and should draw our attention to organic disease, and NPC and (ii) learn which physical and neurological signs may trigger for each of the specific IEM, including NPC.

Results. — Incidence of IEM is underestimated, and patients showing early psychotic signs and intellectual regression may be at risk population. NPC, like other IEM, is a rare disease with interesting features: (i) many patients can present with schizophrenic like symptoms; (ii) treatment is more efficient when beginning at early stage (i.e. before neurological or physical signs) and (iii) most psychiatrists have no specific knowledge about NPC, or IEM. To detect patients, our algorithm distinguishes the first order of atypical psychiatric symptoms (e.g. catatonia; visual hallucinations) from the second order (e.g. early or acute onset, intellectual deficiency). The second order of symptoms needs to be associated with first order of symptoms to be considered atypical.

Conclusion. — Looking for atypical signs of psychosis or minor physical signs may be extremely useful in rare cases of treatable disease and may lead to diagnoses and early treatment.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction et contexte

Sans rentrer dans le débat entre association et causalité, il existe des pathologies nombreuses et variées qui peuvent produire des troubles schizophréniques. Ces schizophrénies d'origine organique sont cependant peu étudiées. On trouve ainsi des listes de maladies, de prises de toxiques ou de médicaments dans différents manuels de psychiatrie. Compte-tenu de l'incidence des schizophrénies, il n'est pas inhabituel que des patients présentant une pathologie du spectre de la schizophrénie présentent également une pathologie organique, même rare, sans que l'on puisse parler de lien autre que fortuit. Certaines associations sont cependant plus fréquentes qu'attendues et peuvent donc être considérées comme des formes associées ou des formes à étiopathogénie organique.

Un bon exemple est fourni par les maladies neurométaboliques (MNM) et particulièrement par la maladie de Niemann Pick type C (NPC). Les MNM sont rares mais certaines méritent d'être connues des psychiatres d'enfant et d'adolescent. En effet, pour plusieurs d'entre-elles : [1] les formes psychiatriques chez le sujet jeune (souvent une schizophrénie) peuvent être l'unique présentation clinique (ou associées à des signes mineurs neurologiques) ; [2] il existe un traitement médicamenteux qui peut ralentir les effets de la maladie, voire dans certain cas la soigner ; [3] de plus le traitement médicamenteux mis en place précocement

(avant le début des signes neurologiques) est un facteur pronostique essentiel dans ces pathologies génétiques et « dégénératives ».

En prenant l'exemple du NPC nous présentons rapidement ce groupe de maladie méconnue des psychiatres que sont les MNM, puis développerons les aspects concernant le NPC et enfin nous proposons un algorithme clinique basé sur la sémiologie psychiatrique permettant d'éveiller l'attention des psychiatres de façon à pousser plus loin des investigations somatiques et paracliniques.

Les maladies neurométaboliques

Les MNM sont essentiellement des pathologies enzymatiques, elles sont donc de découverte relativement récentes. Au plan historique, la découverte des enzymes date de 1830 quand deux chimistes français, A. Payen (1795–1871) et J.F. Persoz (1805–1868) ont démontré qu'une substance extraite de l'orge germé était capable de provoquer la dégradation de l'amidon, plus rapidement et facilement que la réaction chimique classique nécessitant chaleur et acide. L'idée de catalyseur est née. Trois ans plus tard, les deux chercheurs ont pu démontrer qu'une substance aux propriétés identiques à ce catalyseur est présente dans la salive : c'est la première enzyme. Le XIX^e siècle, et surtout le XX^e verront s'accroître largement nos

Situations chez le sujet sain

- 1: le métabolite A
- 2: est transformé par l'enzyme E
- 3: en métabolite B

Situations chez le sujet malade

- 1: la dysfonction de l'enzyme E entraîne
- 2: l'augmentation du métabolite A
- 3: la diminution ou l'absence de
- synthèse du métabolite B

Abords thérapeutiques possibles

- 1: enzymothérapie
- 2: régime, inhibiteurs de Σ ou chélateur
- 3: substitution
- 4: shunt

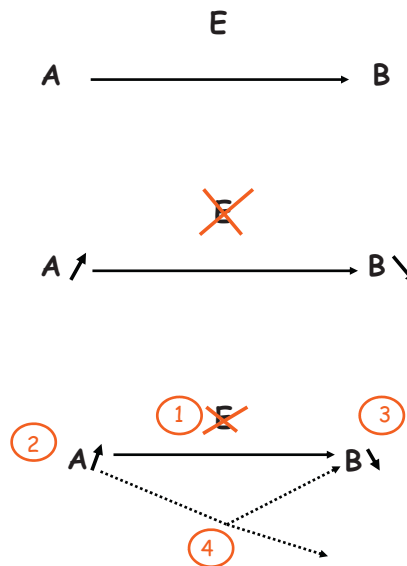


Figure 1. Présentation schématique des maladies métaboliques et de leurs traitements.

connaissances dans ce domaine et découvrir la complexité du métabolisme humain.

Les MNM sont essentiellement des pathologies congénitales de surcharges ou de carences, c'est-à-dire qu'une substance A qui se dégrade habituellement en substance B va s'accumuler en raison, essentiellement, de l'absence de l'enzyme permettant le passage de A à B, et que la substance B va quand à elle, faire défaut à l'organisme (Fig. 1). Cette accumulation au niveau de plusieurs organes, et cette carence, explique la variabilité de la symptomatologie. L'accumulation cérébrale explique, l'importance des signes neurologiques et psychiatriques. Peu de MNM possèdent un traitement, car ceux-ci sont complexes à mettre en place puisqu'ils nécessitent schématiquement soit : (i) une enzymothérapie ; (ii) un traitement de substitution du produit B ; (iii) un régime faible en substance A ou encore (iv) la mise en place d'une voie de substitution. Ces maladies sont quasiment toutes génétiques et leurs conséquences sont souvent précoces, c'est donc naturellement les pédiatres qui les premiers, ont pris en charge ces patients en essayant de comprendre l'étiopathogénie de ces maladies. Il existe aujourd'hui des centaines de MNM, beaucoup entraînent des troubles et un décès précoce, certaines ont des révélations plus tardives et variées sur le plan symptomatologique [1]. Les signes cliniques des MNM sont multiples et d'une extrême variabilité : on observe des atteintes viscérales, des troubles sensoriels, des signes neurologiques et des signes psychiatriques. Aujourd'hui, plusieurs MNM sont traitables, et les travaux en cours sont prometteurs grâce, en particulier, à l'intensification de la recherche dans le domaine des enzymes. Connaître les MNM traitables est d'autant plus important, que plus le traitement est précoce, plus il va limiter, voire empêcher d'apparaître, les conséquences de la maladie (Saudubray 2006). Par exemple, la détection systématique à la naissance, de la phénylcétonurie, par le test de Guthrie, permet, grâce à la mise en place d'un régime sans la phénylalanine (qui s'accumule provoquant les troubles), une nette amélioration du pronostic de la maladie (Fig. 1).

En raison de leur mécanisme et du fait qu'elles apparaissent dès la naissance, on estime que 80 % des diagnostics sont pédiatriques [2]. On observe dans une majorité de MNM des déficiences intellectuelles parfois d'apparition retardée ou des troubles cognitifs plus discrets. Il peut exister des signes psychiatriques, au-delà des seuls signes cognitifs. Il est particulièrement important, que les psychiatres, et particulièrement les psychiatres d'enfant et d'adolescent connaissent ces MNM traitables pour permettre des diagnostics plus précoces dans les formes à présentation psychiatriques ou associées à des signes physiques et neurologiques infracliniques. Bien que rares, les implications thérapeutiques peuvent être considérables [2]. L'incidence des MNM a été estimée dans une population de Colombie Britannique à 40 cas sur 100 000 naissances vivantes [3]. Cependant, ce taux est très probablement sous-estimé en raison, en particulier du nombre important de MNM existantes (et en augmentation constante) et donc de l'impossibilité de toutes les recherches. Enfin, il faut noter, que les manifestations psychiatriques isolées ou associées à des signes organiques subcliniques, ne sont pas rares et, surtout qu'un certain nombre de ces MNM sont traitables [2]. Parmi ces pathologies, nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement à la maladie de Niemann Pick de Type C.

Maladie de Niemann Pick de type C

La maladie de Niemann Pick de type C est une maladie neurométabolique grave, connue de longue date et qui bénéficie depuis peu d'un traitement permettant d'améliorer la durée et la qualité de vie des patients atteints. Elle peut être associée à des symptômes psychiatriques. La NPC appartient au groupe plus large des sphingolipidoses, c'est-à-dire des MNM qui touche les acides gras. Dans le cas du Niemann Pick de type C (NPC), l'étiologie est une mutation des gènes *NPC1* et *NPC2* sans qu'il existe une mutation enzymatique au sens strict.

Au plan cellulaire, ces mutations entraînent des anomalies du transport du cholestérol, des glycosphingolipides et de la sphingosine [4]. L'accumulation cellulaire et dans les tissus, essentiellement le foie et la rate et le cerveau, est responsable des symptômes. L'extrême variabilité, d'une part de la symptomatologie et d'autre part de l'âge de début et de l'évolution de la maladie, est responsable de difficultés diagnostiques et donc d'une sous-détection de cette maladie grave. De plus, la confirmation de la maladie nécessite des tests biochimiques et génétiques qui ne sont pas accessibles partout.

Présentation clinique

Schématiquement [4], les formes très précoces (avant trois mois) associent une hépatosplénomégalie, parfois avec ascite et insuffisance hépatique, une cholestase prolongée, un hydrops fœtal et une insuffisance respiratoire. Il n'y a en général aucun signe neurologique. Les patients décrits peuvent associer tous les signes ou seulement une partie d'entre-eux. Les formes cliniques non néonatales (à début infantile, juvénile ou adolescent et adulte) ne présentent que l'hépatosplénomégalie qui peut être discrète. Cependant, les signes neurologiques commencent à apparaître. Ils peuvent être une hypotonie centrale, une surdité, une ataxie progressive avec parfois dystonie, dysarthrie ou dysphagie.

On retrouve aussi une cataplexie et plus rarement une épilepsie. Même si ce point est sujet à discussion parmi les spécialistes, la paralysie supranucléaire verticale du regard est un signe quasi pathognomonique du NPC, surtout chez les sujets jeunes, et doit donc être recherchée systématiquement.

Le diagnostic moléculaire est difficile et complexe puisqu'il nécessite une biopsie de peau et ensuite, une culture de fibroblastes avant de réaliser un test à la filipine (biologie cellulaire, se faisant deux fois de suite) dont l'interprétation est délicate puisque c'est possible que dans quelques laboratoires en France. Le traitement a longtemps été limité à des mesures d'accompagnement, incluant des traitements médicamenteux pour atténuer les symptômes neurologiques [5]. Des traitements plus spécifiques, pouvant ralentir l'évolution, voire stopper les symptômes de la maladie sont nécessaires. Il existe depuis peu un traitement dont l'efficacité a été démontrée pour réduire la progression des symptômes neurologiques et même améliorer les éléments symptomatologiques très handicapants comme les troubles de la déglutition. Il s'agit du Miglustat qui dispose de l'AMM en France et dont la prescription est réservée aux spécialistes hospitaliers expérimentés [6].

Les signes cliniques psychiatriques sont souvent présents avant les signes neurologiques. On va notamment retrouver un retard de développement cognitif précoce, dans les formes juvéniles (majoritairement entre six et 15 ans) [7]. De façon intéressante, le développement très précoce des formes infantiles peut être normal et ce n'est qu'à l'entrée en CP que les difficultés sont notées, sous la forme de difficultés scolaires et de troubles des apprentissages [8,9]. En général, la déficience intellectuelle est au plus modérée (QI global entre 50 et 75), même s'il n'existe aucune étude systématique sur le sujet. Les antécédents développementaux

du sujet montrent dans les formes les plus classiques : (i) des troubles de la motricité fine et plus large avec une raideur articulaire ; (ii) troubles du raisonnement logique et des processus d'abstraction associés à des troubles attentionnels ; (iii) diminution de la mémoire de travail et des capacités de concentrations ; (iv) sur le plan du langage : baisse du stock lexical et utilisation d'expressions stéréotypées ; enfin (v) perte progressive de facultés de faire les activités quotidiennes et difficultés à gérer les relations par manque de distance [5]. Il est à noter qu'une des rares études ayant systématiquement utilisées une batterie de tests cognitifs dans un échantillon de 15 patients NPC n'a pas permis de mettre en évidence un profil spécifique ou récurrent, même si les troubles de la mémoire semblent être importants dans les formes sévères [8]. Les formes adolescentes et adultes ont été décrites comme pouvant être associées à une symptomatologie psychiatrique de type schizophrénique, c'est donc cette forme qui va nous intéresser.

Plusieurs cas ont été rapportés de présentation initiale par une symptomatologie de type schizophrénique chez des patients adolescents et adultes [10–16]. Dans toutes ces histoires cliniques, le délai avant le diagnostic de NPC a été long et n'est intervenu parfois qu'à l'apparition de signes neurologiques.

Shulman et son équipe rapportent le cas d'un patient de 30 ans qui a présenté une hypochondrie et une anxiété importantes évoluant vers un délire paranoïde franc [13]. Le patient était employé comme caissier chez un courtier en bourse, après une enfance avec un développement et une scolarité sans particularité notable. Le traitement neuroleptique par phénothiazine n'a pas été efficace et ne lui a pas permis de reprendre le travail. Le diagnostic de NPC n'a pu être fait qu'à l'apparition huit ans plus tard de mouvements anormaux de type chorés et ataxies ainsi que de la découverte d'une paralysie supranucléaire. Joseph et son équipe présentent deux cas. Le premier est un patient de 51 ans qui a développé des hallucinations auditives après deux ans d'évolution d'un tableau démentiel.

L'autre cas est plus intéressant pour nous, puisqu'il s'agit d'une patiente de 27 ans ayant un tableau de dépression atypique avec signes psychotiques (délire paranoïde). Après un traitement efficace par Haldol, elle va développer des dystonies et une dysarthrie qui sont attribuées au traitement. L'efficacité thérapeutique est imparfaite avec des récurrences fréquentes. À 32 ans, vont apparaître une ataxie et une paralysie supranucléaire. Le diagnostic de NPC sera fait.

Plus récemment, Sandu et son équipe ont décrit le cas d'un adolescent de 17 ans avec une symptomatologie connue de schizophrénie paranoïde évoluant depuis l'âge de sept à huit ans [14]. Pour les équipes l'ayant eu en charge, le diagnostic était celui d'une évolution schizophrénique sur un trouble envahissant du développement (TED). En effet, à l'âge de sept ans apparaissent, au moins transitoirement, des hallucinations acoustico-verbales. Six ans après, sont diagnostiquées des absences puis à 14 ans apparaît plus clairement une symptomatologie paranoïde et des hallucinations constantes. Le traitement par quétiapine est inefficace, le traitement par risperidone va être débuté et va permettre une amélioration symptomatique. À ce moment-là, un entretien diagnostique spécifique

(ADI-R: *autism diagnostic interview—revised*) ayant été réalisée, le diagnostic est celui de syndrome d'Asperger avec évolution schizophrénique. L'existence d'une ataxie va cependant conduire à un examen neurologique qui va révéler une paralysie supranucléaire. Les explorations (IRM, biochimie et génétique) vont alors permettre le diagnostic de NPC.

Le dernier cas illustratif que nous avons retrouvé dans la littérature présente un frère et une sœur [10]. Le frère a présenté une symptomatologie hallucinatoire (acoustico-verbale et visuelle) à l'âge de 16 ans après un développement sans particularité et l'absence d'antécédents développementaux ou psychiatriques notables, si ce n'est quelques traits obsessionnels. À 18 ans, des symptômes de dysarthrie et de légère ataxie sont apparus mis sur le compte du traitement antipsychotique par olanzapine. L'aggravation des symptômes neurologiques a conduit à un examen approfondi et mis en évidence une paralysie supranucléaire. Le diagnostic de NPC a été confirmé alors que le patient avait 24 ans. La sœur du patient, qui a également une NPC, a présenté des signes de dysarthrie ainsi qu'une symptomatologie démentielle progressive sur cinq ans avant d'exprimer des symptômes hallucinatoires.

Ces cas cliniques succinctement résumés montrent qu'une symptomatologie de type schizophrénique ou du moins pouvant être considérée comme telle, peut évoluer sur plusieurs années (presque une décennie) avant que des éléments cliniques suffisamment évocateurs ne permettent de penser à un NPC. Comme nous l'avons vu, il existe des éléments d'atypicité pouvant se retrouver dans l'histoire des patients et dans la symptomatologie schizophrénique. Il nous a semblé donc important de pouvoir mieux reconnaître ce qui est atypique dans les symptômes psychiatriques, de façon à pouvoir permettre d'évoquer, sinon une NPC, au moins la possibilité d'une MNM. Pour les autres MNM, nous nous focaliserons sur les maladies traitables (pour un descriptif précis, voir [17,18]). Il s'agit, en particulier : (i) des troubles du cycle de l'urée qui peuvent se présenter par des hallucinations et un comportement étrange proche d'un état psychotique aigu, voire de confusions [19]; (ii) des troubles de la reméthylation de l'homocystéine (déficit en MTHFR) qui peuvent être associés à des présentations psychiatriques chroniques ou subaiguës [20]; (iii) des porphyries aiguës intermittentes dont les accès de décompensation accompagnent un contexte infectieux, toxique ou d'alcoolisation [21] avec une symptomatologie associant des changements mineurs du comportement (anxiété, insomnie) évoluant rapidement vers des signes de neuropathie sensorimotrice à des troubles du comportement et des hallucinations, des délires ou des catatonies; (iv) de la maladie de Wilson qui est associée à des manifestations psychiatriques dans un cas sur deux [22] essentiellement des symptômes comportementaux à type d'irritabilité, de changement de personnalité ou d'agressivité. On retrouve également des troubles schizophréniformes dans des proportions variables selon les études mais pouvant aller jusqu'à 10 % des cas [23], en particulier dans les; (v) homocystinuries par déficit en cystathionine β synthétase associant classiquement un retard mental moyen, un syndrome Marfan-like, atteintes des chevilles et des complications thromboemboliques avec signes psychiatriques dont des cas rares de schizophrénies [24,25].

Atypicités psychiatriques évocatrices d'une maladie neurométabolique (MNM)

La revue de la littérature des cas psychiatriques de NPC, et plus largement de MNM [18], voire de pathologies organiques, amène deux réflexions principales. Premièrement, il s'agit d'un domaine assez peu étudié malgré son importance; deuxièmement dans presque tous les cas rapportés, au moins ici pour le NPC, il existe des atypicités dans la symptomatologie psychiatrique. Nous proposons ici succinctement une démarche clinique permettant de repérer ces atypicités, d'en juger la pertinence et d'évaluer la nécessité d'explorations organiques supplémentaires.

Bien que l'existence de pathologies organiques associées à des troubles schizophréniques soit connue de longue date, il existe très peu de travaux sur le sujet. L'étude la plus complète à notre connaissance, qui est non spécifique des MNM, analyse la phénoménologie de 74 patients présentant des schizophrénies dites organiques [26]. Les auteurs montrent que, comparées aux formes non organiques, les patients atteints de schizophrénies organiques ont des hallucinations visuelles plus fréquentes et présentent souvent une note confusionnelle. Des résultats similaires ont été obtenus dans des populations de sujets schizophrènes âgés [26–28]. Un travail général de notre équipe concernant les MNM a permis de dégager d'autres éléments cliniques [2] et c'est le développement, largement empirique de cette approche, que nous présentons ici.

Il est bien entendu totalement impossible et absolument non souhaitable de rechercher systématiquement devant toute pathologie du spectre des schizophrénies toutes les pathologies organiques, y compris MNM, probablement associées. Nous proposons donc deux groupements de symptômes. D'une part les symptômes atypiques de premier ordre. Ceux-ci sont atypiques par eux même, d'autre part les symptômes atypiques de second ordre, qui sont, eux, atypiques s'ils sont associés à l'un, ou plusieurs, des symptômes de premier ordre (Tableau 1). Par exemple, les catatonies de l'enfant et de l'adolescent sont associées à une forte proportion de pathologies organiques, autour de 20 %, et

Tableau 1 Signes d'atypicités psychiatriques devant faire évoquer une pathologie organique devant un trouble schizophréniforme ou une schizophrénie.

Symptômes de 1 ^{er} ordre Atypiques par eux même	Symptômes de 2 ^e ordre Considérés comme atypiques si associés à un, ou plus, symptômes atypiques de 1 ^{er} ordre
Hallucinations visuelles	Début précoce
Confusion mentale	Début aiguë
Catatonie	Déficience intellectuelle
Fluctuation des symptômes	
Réaction inhabituelle ou paradoxale au traitement	Inefficacité thérapeutique
Altération cognitive progressive	

Tableau 2 Principales pathologies neurométaboliques traitables avec leurs signes cliniques majeurs, pouvant être associées à des symptômes schizophréniques.

Pathologie	Signe Clinique	Élément de contexte	Ophtalmologie	Examen biologique
Maladie de Wilson	Tremblement Dystonie Dysarthrie		Anneau de Kayser Fleisher	Cuprulémie
Trouble du cycle de l'urée	Confusion Douleur abdominale Nausée Vomissement Céphalée	Régime Hyperprotéique Diète Postchirurgie Traitement (Valproate/corticoïdes)		Amoniemie
Homocystéinémie par déficit en CbS	Thromboembolie Scoliose Marfan-like Syndrome		Myopie sévère Ectopie du cristallin	Homocystéinémie Méthioninémie
Niemann Pick de type C	Dystonie Dysarthrie Splénomégalie	ATCD d'ictère néonatal	Paralysie Supranucléaire Verticale du regard	Biopsie de peau Test à la Filipine
Homocystéinémie par déficit en MTHFR	Syndrome cérébelleux	Régime Hyperprotéique Diète Postchirurgie		Homocystéinémie Méthioninémie
Porphyrie	Urine foncée (Noire ou Rouge) Constipation Confusion Douleur abdominale Nausée Vomissement			Porphobilinogènes (Urine)

sont, contrairement à l'adulte, associées le plus souvent au diagnostic de schizophrénie [29,30] (Tableau 1).

En pratique, la présence d'atypicité devrait entraîner la recherche de quelques signes cliniques simples (Tableau 2) ainsi qu'une IRM cérébrale et un examen ophtalmologique au moindre doute car beaucoup de ces MNM peuvent présenter des signes ophtalmologiques (Tableau 2).

Conclusion

Les MNM constituent un champ de la médecine qui est en extension importante. Il existe des arguments solides pour penser que l'association avec des pathologies psychiatriques, bien que rare ne soit pas exceptionnelle. Le cas de la maladie de Niemann Pick est à cet égard paradigmatique, des signes schizophréniques peuvent exister sans signes organiques ou à un niveau infraclinique. Le diagnostic précoce de NPC, comme d'autres MNM traitables, à un stade préneurologique présente un enjeu majeur pour le pronostic des patients. Ces pathologies étant toutes génétiques, ce sont les psychiatres d'enfant et d'adolescent qui sont les premiers concernés. Devrons nous devenir des spécialistes des pathologies organiques rares? Peut-être pas encore. En revanche, il est crucial de prendre conscience

que ces associations sont possibles et associées en général à des atypicités dans la symptomatologie que nous connaissons. Ainsi, nous serons à même d'orienter au plus tôt les patients vers les professionnels compétents.

Déclaration d'intérêts

Olivier Bonnot déclare des honoraires de la part d'Actelion pour des communications scientifiques ; David Cohen déclare avoir reçu au cours des deux dernières années des émoluments pour des conférences invitées et/ou des activités de conseil des laboratoires Shering, BMS/Otsuka, Shire et Janssen.

Références

- [1] Saudubray JM. Neurometabolic disorders. J Inherit Metab Dis 2009;32(5):595–6.
- [2] Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. J Inherit Metab Dis 2007;30(5):631–41.

- [3] Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105(1):e10.
- [4] Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98(1-2):152-65.
- [5] Patterson MC, Platt F. Therapy of Niemann-Pick disease, type C. *Biochim Biophys Acta* 2004;1685(1-3):77-82.
- [6] Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007;6(9):765-72.
- [7] Van de Vlasakker CJ, Gabreels FJ, Wijburg HC, Wevers RA. Clinical features of Niemann-Pick disease type C. An example of the delayed onset, slowly progressive phenotype and an overview of recent literature. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96(2):119-23.
- [8] Klarner B, Klunemann HH, Lurding R, Aslanidis C, Rupprecht R. Neuropsychological profile of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inher Metab Dis* 2007;30(1):60-7.
- [9] Vanier MT. Lipid changes in Niemann-Pick disease type C brain: personal experience and review of the literature. *Neurochem Res* 1999;24(4):481-9.
- [10] Walterfang M, Fietz M, Abel L, Bowman E, Mocellin R, Velakoulis D. Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. *J Inher Metab Dis* 2009.
- [11] Tyvaert L, Stojkovic T, Cuisset JM, Vanier MT, Turpin JC, De Seze J, et al. Presentation of Niemann-Pick type C disease with psychiatric disturbance in an adult. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161(3):318-22.
- [12] Turpin JC, Baumann N. Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(6-7 Pt 1):637-47.
- [13] Shulman LM, Lang AE, Jankovic J, David NJ, Weiner WJ. Case 1 1995: psychosis, dementia, chorea, ataxia, and supranuclear gaze dysfunction. *Mov Disord* 1995;10(3):257-62.
- [14] Sandu S, Jackowski-Dohrmann S, Ladner A, Haberhausen M, Bachmann C. Niemann-Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18(9):583-5.
- [15] Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(4):528-9.
- [16] Campo JV, Stowe R, Slomka G, Byler D, Gracious B. Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence: a case of Niemann-Pick disease, type C. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(2):126-9.
- [17] Bonnot O, Cohen D. Troubles psychiatriques et cognitifs associées aux maladies neuro-métaboliques. *Rev Neurol* 2011 (in press).
- [18] Walterfang M, Mocellin R, Velakoulis D. Neuropsychiatry of neurometabolic and neuroendocrine disorders. In: Sadock BI, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. New York City: Lippincott Williams & Wilkins; 2009, 593-618.
- [19] Enns GM, O'Brien WE, Kobayashi K, Shinzawa H, Pellegrino JE. Postpartum "psychosis" in mild argininosuccinate synthetase deficiency. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 2):1244-6.
- [20] Roze E, Gervais D, Demeret S, Ogier de Baulny H, Zitoun J, Benoist JF, et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60(10):1457-62.
- [21] Kauppinen R. Porphyrrias. *Lancet* 2005;365(9455):241-52.
- [22] Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(12):1126-34.
- [23] Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:171-8.
- [24] Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet* 1987;26(4):959-69.
- [25] Ryan MM, Sidhu RK, Alexander J, Megerian JT. Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent. *J Child Neurol* 2002;17(11):859-60.
- [26] Cutting J. The phenomenology of acute organic psychosis. Comparison with acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;151:324-32.
- [27] Barak Y, Aizenberg D, Mirecki I, Mazeh D, Achiron A. Very late-onset schizophrenia-like psychosis: clinical and imaging characteristics in comparison with elderly patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2002;190(11):733-6.
- [28] Horiguchi J, Miyaoka T, Shinno H. Pathogenesis and symptomatology of hallucinations (delusions) of organic brain disorder and schizophrenia. *Psychogeriatrics* 2009;9(2):73-6.
- [29] Cohen D, Nicolas JD, Flament MF, Perisse D, Dubos PF, Bonnot O, et al. Clinical relevance of chronic catatonic schizophrenia in children and adolescents: evidence from a prospective naturalistic study. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):301-8.
- [30] Cornic F, Consoli A, Tanguy ML, Bonnot O, Perisse D, Tordjman S, et al. Association of adolescent catatonia with increased mortality and morbidity: evidence from a prospective follow-up study. *Schizophr Res* 2009;113(2-3):233-40.