



Maladies neurométaboliques traitables associées aux troubles du spectre de la schizophrénie

Olivier Bonnot¹, Paula Herrera^{1,2}, Alice Kuster²

Disponible sur internet le :
3 août 2015

1. Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Nantes, université de Nantes, 44093 Nantes, France
2. Service de pédiatrie, centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes, France

Correspondance :

Olivier Bonnot, Service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHRU de Nantes, université de Nantes, 7, quai Moncousu, 44093 Nantes cedex 1, France.
olivier.bonnot@chu-nantes.fr

■ Résumé

Les troubles du spectre de la schizophrénie représentent 1 % de la population générale. La prévalence des pathologies organiques dans cette sous-population est mal connue mais probablement sous-estimée. Nous nous intéressons à 7 maladies neurométaboliques traitables pouvant être associées à des troubles schizophréniques associés à des troubles neurologiques sub-cliniques, voire absents. L'existence de patients se présentant avec uniquement des signes psychiatriques représente un défi pour les psychiatres et tous les praticiens qui sont amenés à voir ces patients. Nous proposons une revue synthétique de la littérature et des tableaux pratiques pour connaître les éléments cliniques d'appel essentiels pour les troubles du métabolisme de l'homocystéine, les troubles du cycle de l'urée, la maladie de Wilson, le Niemann-Pick de type C, les porphyries aiguës et la xanthomatose cérébro-tendineuse qui bénéficient tous d'un traitement d'autant plus efficace que le diagnostic est précoce. L'analyse de la littérature nous amène à proposer une liste de signes psychiatriques atypiques comme l'existence d'hallucinations visuelles prépondérantes par rapport aux hallucinations auditives, des signes de confusion, de catatonie ou de déficit cognitif progressif... nous insistons également sur l'importance de considérer la résistance au traitement antipsychotique comme un signe majeur devant servir de suspicion d'organicité.

■ Summary

Treatable neurometabolic diseases. Association with schizophrenia spectrum disorders

Schizophrenia spectrum disorders are presented on 1% of subjects over general population. Organic pathologies prevalence in schizophrenia spectrum patients is not well determined, and it is probably underestimated. In the present update review, we are going to highlight seven

treatable neurometabolic diseases (NMD) associated to sub-clinic neurological symptoms. It is not infrequent to witness the absence of any clinical neurological signs going along with the NMD. Psychiatric symptoms may be the only clinical alarm that can guide physicians to an acute diagnosis. This is why it is a challenging pathology, defying our clinical accuracy as psychiatrist or any other practitioners confronted to this population. Hereby we are going to expose a literature review and comprehensive tables in order to present in a glance the essential clinical features of disorders of homocysteine metabolism, urea cycle disorders, Niemann-Pick disease type C, acute porphyria, cerebrotendinous-xanthomatosis. These conditions are sensible to major improvement strongly correlated to the accuracy of diagnosis. Literature analysis led us to propose a comprehensive list of atypical psychiatric symptoms including highly predominant visual hallucinations, compared to auditory ones, as well as confusion, catatonia or progressive cognitive decline. We highlight the importance of considering antipsychotic treatment resistance as a crucial sign leading to suspect an organic factor beneath the psychiatric features.

Introduction

Les maladies neurométaboliques (MNM), également appelées erreurs innées du métabolisme (EIM), sont des pathologies génétiques touchant, pour la plupart d'entre elles, la transformation d'un substrat en produit par une enzyme (figure 1). L'absence d'enzyme provoque alors l'accumulation du substrat et l'absence ou la raréfaction du produit. Les mécanismes et les processus métaboliques sont évidemment beaucoup plus complexes, certaines pathologies en particulier ne répondant pas totalement à cette définition. Cette représentation simplifiée a le mérite d'expliquer l'extrême diversité des atteintes organiques retrouvées dans les MNM. En effet, l'absence d'un produit essentiel dès la naissance, ou l'accumulation d'un produit délétère a un impact sur le cerveau, ce qui explique la fréquence des signes neurologiques ou psychiatriques, mais également la présence d'anomalies sur d'autres organes ou viscères. Ces pathologies sont bien connues des pédiatres pour leurs formes les plus graves, puisqu'elles sont souvent d'expression précoce, mais depuis quelques années, on découvre des formes à expression plus tardive et parfois avec des signes d'abord très discrets. L'intérêt pour le psychiatre vient du fait que certaines pathologies peuvent se présenter avec des signes psychiatriques, associés à des signes neurologiques pauci-symptomatiques, voire inexistant pendant plusieurs années. Les récents progrès en enzymothérapie, mais aussi parfois la simplicité des traitements (un régime pour éviter l'accumulation de substrat non dégradable, ou une supplémentation d'un

produit absent, parfois une simple vitamine), rendent nécessaire une meilleure connaissance, et donc reconnaissance, des pathologies traitables. Dans cette catégorie de MNM bénéficiant d'un traitement, nous allons nous intéresser à celles qui peuvent avoir une présentation clinique psychiatrique et les décrire succinctement dans cet article. Nous nous limiterons volontairement aux MNM pouvant donner des pathologies du spectre des schizophrénies. Ces dernières ayant une prévalence estimée à 1 % de la population générale (www.who.org) représentent, de plus, une population à risque en raison de la faiblesse de leur surveillance médicale somatique globale.

Maladies neurométaboliques et trouble du spectre de la schizophrénie

Il existe de très nombreuses conditions organiques associées aux troubles schizophréniques (pour une revue très complète voir [1]). Il est difficile, voire impossible, de connaître la part exacte de ces patients dans l'ensemble des schizophrénies pour des raisons évidentes d'exhaustivité. Cependant, la seule étude à notre disposition, sur 268 patients consécutifs, bien qu'un peu ancienne, trouvait 6 % toutes causes confondues [2]. Les MNM sont une des causes, mais ce sont des pathologies, en général, rares (probablement sous-estimées à 4/10 000 dans la population générale [3]). Certaines sont cependant traitables ce qui en fait tout l'intérêt [4].

Les troubles du métabolisme de l'homocystéine

Deux pathologies, liées à l'absence de deux enzymes distinctes entrent dans ce groupe. Le déficit en cystathionine bêta-synthétase (Cbs) et le déficit en méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR).

L'homocystéinurie liée au déficit en Cbs

L'homocystéinurie liée au déficit en Cbs a une prévalence autour de 1/350 000 naissances, elle est autosomique récessive. La Cbs convertit habituellement l'homocystéine en cystathionine à l'aide de trois cofacteurs dont la vitamine B12 et l'acide

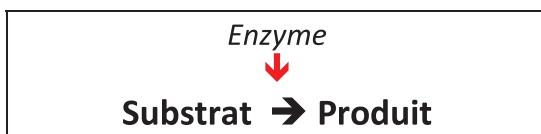


FIGURE 1
Transformation d'un substrat en produit par une enzyme

folique. L'accumulation d'homocystéine est responsable d'un tableau très variable incluant des anomalies du squelette comme un genu valgum ou un pes cavus, associées parfois à une scoliose et de l'ostéoporose. Un des morphotypes possible est une allure marfanoïde (grande taille, maigre). Des troubles thrombo-emboliques des petits comme des gros vaisseaux sont présents chez 25 % des patients de 15 ans. Il existe également des troubles oculaires de type ectopie lenticulaire (dans 85 % des cas) et myopie sévère. Le retard mental est habituel mais non constant.

Les signes psychiatriques associés sont majoritairement des troubles de l'humeur et des troubles anxieux, parfois des troubles obsessionnels compulsifs, et pourraient atteindre la moitié des patients [5]. Des troubles schizophréniques-like sont également possibles et peuvent être des signes de présentation isolée [6].

L'homocystéinurie liée au déficit en MTHFR

L'homocystéinurie liée au déficit en MTHFR est une anomalie autosomique récessive causée par une mutation sur le gène de la MTHFR (1p36.3). L'absence de l'enzyme empêche la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, et conduit donc à une hypo-homocystéinémie et une hyper-homocystéinurie. Habituellement précoce avec signes neurologiques sévères, apnée, microcéphalie et convulsion, le déficit en MTHFR peut aussi être d'expression plus tardive, associant alors régression intellectuelle, ataxie et troubles schizophréniques.

Les troubles schizophréniques sont souvent très productifs avec des hallucinations polymorphes et souvent visuelles. Plusieurs cas sont décrits dans la littérature [7-9]. Le début des troubles est en général insidieux, mais peut être aigu dans un contexte post-chirurgical. Roze décrit le cas d'une jeune fille de 16 ans, présentant un état dissociatif avec troubles du cours de la pensée et hallucinations visuelles et auditives depuis 3 mois. Elle était précédemment une élève correcte, sans difficulté majeure, et n'avait présenté aucune anomalie de développement. À son admission en psychiatrie, les seuls signes organiques retrouvés étaient une incontinence urinaire récente, une réponse plantaire en extension à droite, et une paraparésie aréflexive. Le diagnostic et l'examen neurologique complet ont été effectués car la sœur aînée de 24 ans présentait un déficit en MTHFR. Le traitement étiologique a permis l'amélioration des signes sans psychotropes associés. Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides aminés et le dosage de l'homocystéine. Il est ensuite confirmé par le séquençage du gène. Le traitement est simple associant aux folates et à la vitamine B12, de la pyroxine pour les patients répondeurs ou un régime pauvre en méthionine/riche en cystéine.

Troubles du cycle de l'urée

Le cycle de l'urée est le métabolisme d'élimination du nitrogène par l'organisme ; l'absence d'une seule des six enzymes participant à ce cycle interrompt le fonctionnement et provoque

l'accumulation de nitrogène sous la forme d'une ammoniémie. La prévalence des six étiologies de troubles du cycle de l'urée (TCU) est de 1/8000 naissances. L'intensité des troubles est en lien avec l'importance du déficit enzymatique lorsque celui-ci est partiel. Il existe des formes atténuées associant habituellement nausées, vomissements, céphalées dans un contexte de régime riche en protéines. Les corticoïdes et l'acide valproïque aggravent les troubles. Les signes psychiatriques ne sont pas rares et peuvent être des troubles de l'humeur ou des épisodes très hallucinatoires (auditifs et visuels), le plus souvent aigus ou subaigus [10-17]. L'association d'un tableau hallucinatoire aigu, associant des éléments visuels, et des vomissements dans un contexte de prise de médicaments ou de régime hyperprotéiné, doit faire penser à un TCU. Des cas de retard au diagnostic en raison d'une présentation clinique d'anorexie mentale ont été décrits [14]. Le diagnostic est simple et peu onéreux par dosage de l'ammoniémie. Il est important qu'il soit précoce car le seul traitement consiste en une restriction protéique, et que des cas à présentation psychiatrique ayant conduit au décès suite à un retard de prise en charge ont été décrits [16].

Porphyrie aiguë

Les porphyries sont un groupe de 8 MNM entraînant des atteintes intermittentes neuro-viscérales et cutanées, séparément ou combinées. Toutes les porphyries sont marquées par le déficit d'un des enzymes du métabolisme de l'hème qui provoquent l'accumulation de porphyrine ou de ses précurseurs (acide delta-aminolevulinique [ALA] et porphobilinogène [PBG]). Cette accumulation est essentiellement localisée dans le foie et la moelle. La prévalence de ces troubles est estimée autour de 5,4/1 000 000. Même si les signes cliniques apparaissent habituellement chez l'adulte, les formes affectant l'enfant ne sont pas rares. Il existe deux groupes de porphyries, hépatiques ou érythropoïétiques. Les formes chroniques, existant dans les deux groupes, ne donnent pas de signes psychiatriques, ce qui n'est pas le cas des formes aiguës du groupe hépatique, se manifestant par des douleurs abdominales importantes (avec nausées, vomissements et constipation), et des symptômes neurologiques et psychiatriques.

Le diagnostic est basé sur le dosage sanguin de ALA et PBG dans les urines et le traitement consiste en l'injection d'hémine humaine et des perfusions de carbohydrates.

La littérature sur les cas de manifestations psychiatriques est importante et traduit leur fréquence chez 24 à 70 % des patients aigus [16,18-29]. On retrouve principalement des délires, des manifestations psychotiques (hallucinations, troubles du cours de la pensée) ou des troubles de l'humeur de type dépressif, certains auteurs estimant même que la présentation délirante est présente chez 40 % des patients présentant une porphyrie aiguë [18]. Certains cas sont particulièrement illustratifs, Santosh et Malhotra rapportent un cas d'un garçon de 1 an sans signe neurologique ou

organique patent, ayant présenté six épisodes aigus à type de délires, hallucinations, hypomanie et même catatonie [27]. Un autre auteur décrit un cas similaire chez des adultes de 50 ans [22]. Il n'est cependant pas rare que l'examen rétrospectif des antécédents du patient fasse apparaître des douleurs abdominales, des céphalées ou des nausées.

Maladie de Wilson

Autosomique récessive comme les pathologies précédentes, la maladie de Wilson est plus fréquente (6/100 000). Elle est due à la mutation d'un gène (*ATP7B*) codant pour une protéine de transport du cuivre ; cela conduit à une accumulation de cuivre dans le foie, les reins, les os, le cerveau. Le diagnostic actuel est fait sur l'IRM montrant des hyper-signaux thalamiques et du noyau lenticulaire, en plus des hypo-densités des ganglions de la base présents chez seulement 25 % des sujets. Le bilan sanguin du cuivre, voire l'existence d'un classique anneau de Kayser-Fleischer à l'examen ophtalmique, permettent un diagnostic de dépistage facile. Le traitement est basé sur les chélateurs du cuivre.

Les symptômes psychiatriques sont présents dès le début des signes pour un à deux tiers des patients [30-32]. Dans l'ensemble un patient sur deux présentera des signes psychiatriques, mais c'est surtout un sur cinq (certains auteurs disent un sur deux) qui présentera ces signes en l'absence de tout autre symptôme organique, en particulier moteur [33]. On retrouve trois types de signes psychiatriques qui peuvent être présents ensemble : (i) le changement de personnalité est commun, particulièrement avec l'apparition d'irritabilité et de comportements agressifs [30,34] ; (ii) les troubles de l'humeur forment l'expression la plus commune sur le plan des pathologies psychiatriques, incluant à la fois des éléments dépressifs et maniaques [35-39] ; (iii) bien que moins fréquente, la présentation sous forme schizophrénie-like, voire catatonique, est décrite, et souvent sévère [30,31,33,40,41].

La fréquence initialement retrouvée [35] jusqu'à 10 % des troubles schizophrénie-like dans une méta-analyse de référence a été suggérée comme plus faible (2,4 %) dans une étude plus récente [42]. L'existence d'hallucinations est considérée, en tout état de cause, comme fréquente et souvent décrite [43-46]. Le diagnostic précoce est d'autant plus important que les conséquences scolaires et académiques sont majeures dans la maladie de Wilson par l'intermédiaire de troubles cognitifs complexes associant troubles des fonctions exécutives, de la mémoire et neuro-visuels. Les traitements psychotropes représentent une réelle difficulté. On dit classiquement que les antipsychotiques aggravent les troubles psychiatriques, ce qui peut d'ailleurs être un signe d'appel, mais c'est surtout l'augmentation des effets indésirables neurologiques qui est décrite dans la littérature, touchant moins les antipsychotiques de 2^{nde} génération [47]. L'électroconvulsivothérapie a montré son efficacité et peut être indiquée, en

particulier lorsque les effets indésirables sont importants ou qu'il existe une contre-indication hépatique [48].

Niemann-Pick de type C (NPC)

Le NPC est une pathologie autosomique récessive associée à la mutation du gène *NPC1* dans 95 % des cas et *NPC2* pour 4 %. Le mécanisme métabolique est plus complexe que pour les autres pathologies évoquées dans cet article, en raison de l'absence de déficit enzymatique. En effet, les mutations produisent une anomalie du transport intracellulaire du cholestérol, des glycosphingolipides et de la sphingosine et leur accumulation dans le compartiment lysosomal. L'accumulation se retrouve dans divers tissus, mais singulièrement au niveau du foie et de la rate (dérivés non estérifiés) et du cerveau (gangliosides GM2 et GM3). De ce fait, la présentation clinique est extrêmement variée avec de nombreux symptômes aspécifiques. Les signes précoces avant 10 ans sont majoritairement neurologiques, même si beaucoup de diagnostics sont faits sur les signes isolés systémiques (jaunisse néonatale, splénomégalie). Les diagnostics tardifs, parfois jusqu'à 70 ans, ont des présentations très variées, et les signes psychiatriques ne sont pas rares. On estime que l'âge de début des signes neurologiques est un élément. Les cas à présentations psychiatriques sont donc une opportunité exceptionnelle pour les traitements précoces. Habituellement, cependant, les formes non infantiles se présentent par des signes neurologiques de type ataxie, dysarthrie, dysphagie, surdité ou cataplexie. Un des signes les plus importants est la paralysie supra-nucléaire (PSN) du regard, signe présent précocement et dans quasiment tous les cas [49]. Bien que simple, la PSN est souvent mal recherchée, les mouvements oculaires sont possibles en suivant le doigt de l'examineur, mais deviennent impossibles lorsque le sujet tente de le faire spontanément. Le diagnostic est effectué par biopsie cutanée et culture de fibroblastes dans un centre spécialisé. Le traitement médicamenteux est le miglustat qui ralentit l'évolution de la maladie [50].

Des cas de troubles du spectre de la schizophrénie sans signe neurologique ont été rapportés dans la littérature, et ne sont pas rares en pratique clinique (pour une revue voir [51]). On a observé également des cas intéressants de schizophrénie avec des antécédents développementaux de troubles du spectre autistique [52]. Dans la plupart des cas, les hallucinations visuelles sont très importantes, ce qui est assez inhabituel dans les formes classiques de schizophrénies. S'il n'existe pas de profil cognitif typique chez ces patients, l'existence d'un syndrome frontal-like avec manque de distance et familiarité est souvent retrouvée et peut être un signe d'appel [53].

Xanthomatose cérébro-tendineuse (XCT)

La XCT est une pathologie de la synthèse de l'acide biliaire causée par la mutation autosomique récessive du gène *CYP27A1* situé sur le bras long du chromosome 2. Ce gène code pour la 27-stérol-hydroxylase est impliqué dans la synthèse des

acides choliques et chénodésoxycholiques. Cela conduit donc à une accumulation du cholestérol et du cholestéanol dans le cerveau et les tissus, et particulièrement les tendons sous forme de xanthomes. Sa prévalence est estimée à 2/100 000 [54]. La présentation clinique classique est variable, associant dès l'enfance une déficience intellectuelle, une cataracte juvénile, une diarrhée chronique et une épilepsie. À l'adolescence, apparaissent des signes de détérioration neurologique et des signes psychiatriques. Les signes neurologiques sont souvent une parapésie spastique progressive, une ataxie cérébelleuse, une polyneuropathie et une détérioration cognitive. Des xanthomes tendineux sont possibles et constituent un signe d'appel clair. L'IRM montre un hyper-signal typique des noyaux dendritiques du cervelet, mais le diagnostic se fait par dosage du cholestéanol plasmatique et séquençage du gène. Des épisodes aigus de type schizophrénique ont été décrits, mais c'est plus habituellement des troubles du comportement majeur, de type hyperactivité avec déficit attentionnel qui sont le point d'appel et de présentation dans l'enfance et l'adolescence [55]. En tout état de cause, on considère que les signes

psychiatriques concernent 10 % des patients environ et sous des formes variées, dépression, schizophrénie et hyperactivité principalement [55]. Le traitement repose sur l'acide chénodésoxycholique. Un résumé succinct et pratique des données cliniques et d'examen complémentaires est présenté dans le *tableau 1*.

Discussion

Les troubles du spectre des schizophrénies sont associés à des pathologies très variées, tant sur le plan neurologique, immunologique, neurométabolique et autres pathologies génétiques, endocrinologiques, que liées à la prise de médicaments ou de toxiques (voir *tableau II*). Les maladies neurométaboliques constituent un groupe de pathologies intéressantes et méconnues. Leur intérêt vient aussi de l'existence de traitements médicamenteux spécifiques dont certains sont récents. L'organicité en psychiatrie, bien qu'essentielle et donnant lieu à une recommandation de recherche avant toute prise en charge, n'est pas habituellement une priorité. Les études sur la prévalence des troubles organiques sont rares,

TABLEAU I
Principaux signes cliniques, éléments de contexte et examens complémentaires dans 7 maladies neurométaboliques traitables associées aux troubles du spectre des schizophrénies, d'après [4]

Maladie	Signe clinique	Élément de contexte	Signes oculaires	Examen biologique
Maladie de Wilson	Tremblement Dystonie Dysarthrie		Anneau de Kayser-Fleischer	Cuprulémie
Trouble du cycle de l'urée	Confusion Douleur abdominale Nausée vomissement Céphalée	Régime hyperprotéique Diète Post-chirurgie Traitement (valproate/corticoïdes)		Ammoniémie
Homocystéinémie par déficit en CBS	Thromboembolie Scoliose Marfan-Like Syndrome		Myopie sévère Ectopie du cristallin	Homocystéinémie et homocystéinurie Methioninémie
Niemann-Pick de type C	Dystonie Dysarthrie Splénomégalie	ATCD d'ictère néonatal	Paralysie supra-nucléaire du regard	Biopsie de peau Test à la Filipine
Xanthomatose cérébro-tendineuse	Diarrhée chronique Paralysie spastique Xanthomes tendineux		Cataracte juvénile	Cholestéanolémie
Homocystéinémie par déficit en MTHFR	Syndrome cérébelleux	Régime hyperprotéique Diète Post-chirurgie		Homocystéinémie et homocystéinurie Methioninémie
Porphyrie	Urine foncée (noire ou rouge) Constipation Confusion Douleur abdominale Nausée vomissement			Porphobilinogènes (URINE)

CBS : cystathionine bêta-synthétase ; MTHFR : méthylène-tétrahydrofolate-réductase.

TABLEAU II

Principales pathologies organiques pouvant être associées à une symptomatologie schizophrénique, d'après [65]

Syndrome de déficit nutritionnel		
Pellagre (déficit en Vit B3)	Biermer (déficit en Vit B12)	Autre déficit Vit : A, D
Troubles endocriniens		
Maladie d'Addison	Maladie de Cushing	Hyper- et hypo-thyroïdie et hyper-parathyroïdie
Anomalies chromosomiques : maladies neurométaboliques		
Homocystéinurie par déficit en MTHFR (1p36.3)	Trouble cycle de l'urée	Niemann-Pick type C (18q11-q12)
Wilson (13q143-q21.1)	Porphyrie (6p21.3, 1p34)	ALD, α -mannosidose...
Anomalies chromosomiques : autres syndromes		
Syndrome vélocardiofacial (22q11)	Syndrome de Prader-Willi (15q11-q13)	XXY Klinefelter et duplication 16p11.2, 1q21, 2p53, 2q29, 15q11.2, 1q11.3, 17q12, 22q11.2, 7q36.3, 25q11-13, 16p11.2, 16p13.1, NRXN1...
Maladies infectieuses		
Kystes/abcès cérébraux	Encéphalite (HSV++)	Neuro-syphilis
Maladie auto-immunes		
Chorée	Lupus	Scléroses multiples
Autres maladies du SNC		
Épilepsie	Hydrocéphalie à début tardif	Maladie de Huntington
Traumatismes crâniens		
Abus de substances		
Cannabis	Amphétamine et dérivé	Alcool
Cocaïne		
Médicaments		
Céphalosporines	Atropine	Dopaminergiques
Chloroquine	Benzodiazépine et apparentés	Agents antiviraux type acyclovir ou interféron...

MTHFR : méthylène-tétrahydrofolate-réductase.

principalement parce qu'elles se heurtent à une difficulté méthodologique structurelle majeure. En effet, la prévalence des troubles schizophréniques est autour de 1 % de la population générale, alors que celle des pathologies associées est beaucoup plus faible. Une recherche exhaustive est impossible. On peut cependant approcher ces données par l'étude de sous-population. D'une part, les formes précoces de schizophrénies pour lesquelles les séries de cas montrent que les associations avec des pathologies organiques sont fréquentes [56], d'autre part, les catatonies de l'enfant et l'adolescent, majoritairement associées à des troubles de type schizophrénique, pour lesquels les séries les plus importantes de cas

montrent des pathologies organiques autour de 10-15 % des cas [57]. Enfin, l'association la plus fréquente au plan génétique entre une pathologie organique et les schizophrénies est la microdélétion 22q11 présente chez 1-2 % des patients schizophrènes (2-4 % si le début est précoce) [58,59]. Il existe donc des arguments pouvant suggérer l'existence d'une proportion non négligeable de patients présentant des troubles du spectre de la schizophrénie associés à une pathologie organique non diagnostiquée, même si la prévalence est impossible à évaluer précisément. Il paraît à la fois illusoire et inutile de faire de chaque psychiatre un spécialiste des maladies rares en général et des maladies

ENCADRÉ 1

Signes cliniques atypiques psychiatriques pouvant être des signes d'appel pour rechercher une pathologie organique chez un sujet présentant une symptomatologie entrant dans la catégorie des troubles du spectre de la schizophrénie, d'après [4]

- Confusion mentale
- Hallucinations visuelles plus importantes que les hallucinations acoustico-verbales
- Résistance au traitement
- Effets indésirables (neurologiques principalement) excessivement importants
- Symptômes catatoniques
- Fluctuation nette des symptômes
- Co-existence d'une déficience intellectuelle ou d'une perte progressive de facultés cognitives
- Début précoce
- Début aigu

neurométaboliques en particulier. La psychiatrie est une discipline totalement clinique, la définition et les critères des pathologies sont cliniques, et il n'existe pas d'examen complémentaire pathognomonique ou permettant de faire un diagnostic psychiatrique. La sémiologie est donc extrêmement riche et détaillée, si bien qu'il est possible de repérer des signes qui ne font pas habituellement partie d'un tableau clinique. Nous appellerons ces signes des atypicités cliniques. Ces signes atypiques ont été très peu étudiés dans la littérature, et les quelques travaux regroupant des populations de patients présentant des troubles associés (schizophrénie et pathologie organique sans aucune distinction) ont donné des résultats peu exploitables [60-62]. L'exhaustivité impossible peut être une raison de la faiblesse de ces données, mais aussi, l'hétérogénéité des troubles, tant il paraît licite d'imaginer qu'une pathologie génétique et/ou chronique puisse s'exprimer différemment d'une maladie aiguë ou d'une intoxication alimentaire ou médicamenteuse. Basé sur certaines données de la littérature et sur des observations cliniques, nous avons proposé une liste de signes d'atypicité qui peuvent, et devraient, être des signes d'appel conduisant à la recherche d'une pathologie organique d'évolution chronique, et en particulier une maladie neurométabolique (encadré 1) [4].

Le début précoce ou l'existence de catatonie associée sont des éléments d'atypicité, comme nous l'avons vu. L'étude de la littérature nous apprend que les hallucinations visuelles, surtout si elles sont plus importantes que les hallucinations acoustico-verbales plus classiques, sont également une atypicité très suggestive. La résistance au traitement par antipsychotiques est un élément fréquemment retrouvé également. L'existence d'effets indésirables médicamenteux est un point important. Il semble que l'analyse des cas rapporte dans la littérature que les effets indésirables, en particulier neurologiques, soient plus fréquents, mais l'existence d'effets extrapyramidaux (akinésie, dystonie, dysarthrie et autres akathisies) avec les antipsychotiques, singulièrement chez l'enfant [63], peut tout à fait provoquer une méprise et un retard à la détection de signes neurologiques. Enfin, il convient de rajouter l'existence inhabituelle d'un début rapide de troubles pouvant être liés à une acutisation de la maladie organique sous-jacente, ou encore l'existence d'un retard mental qui n'est pas un signe direct associé aux schizophrénies.

Un bilan biologique de dépistage des anomalies neurométaboliques n'est pas recommandé pour tous les patients, mais seulement dans le cas d'une suspicion élevée, cela afin de ne pas alourdir inconsidérément les coûts. Sur ce dernier point, il nous semble important d'avoir à l'esprit, outre la prévalence de 1 %, le coût généré par les schizophrénies estimé aux États-Unis à \$ 50 000 par patient et par an [64], ce qui ferait dans un pays de 60 millions d'habitant (600 000 patients) comme la France autour de 2,4 milliards d'€.

Conclusion

L'étude de la littérature montre qu'il n'est pas rare que des pathologies organiques, y compris des maladies neurométaboliques, puissent être associées à des troubles psychiatriques, particulièrement des troubles du spectre de la schizophrénie. Il est donc important que ces troubles puissent être détectés précocement, surtout quand ils sont, comme dans le cas des 7 MNM que nous présentons, traitables. Des études sur l'utilité de la recherche systématique et formalisée des éléments d'atypicité clinique dans les troubles psychiatriques nous semblent hautement nécessaires, et répondre à un besoin de santé publique et un besoin légitime des patients.

Déclaration d'intérêts : les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

Références

- [1] Price G, Ron MA. Schizophrenia and schizophrenia-like psychosis. In: Schapira AHV, editor. *Neurology and clinical neuroscience*. 1st ed., St Louis: Elsevier-Mosby; 2003. p. 223-33.
- [2] Johnstone EC, Macmillan JF, Crow TJ. The occurrence of organic disease of possible or probable aetiological significance in a population of 268 cases of first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1987;17(2):371-9.
- [3] Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105(1):e10.
- [4] Bonnot O, Klunemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and

- treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(65):1-14.
- [5] 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.
- [6] Li SC, Stewart PM. Homocystinuria and psychiatric disorder: a case report. *Pathology* 1999;31(3):221-4.
- [7] Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007;165(1):1-13.
- [8] Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26(3):137-46.
- [9] Roze E, Gervais D, Demeret S, Ogier de Baulny H, Zittoun J, Benoist JF, et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60(10):1457-62.
- [10] Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med* 1990;322(23):1652-5.
- [11] Bachmann C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 2003;162(6):410-6.
- [12] 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.
- [13] Krivitzky L, Babikian T, Lee HS, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res* 2009;66(1):96-101.
- [14] Legras A, Labarthe F, Maillot F, Garrigue MA, Kouatchet A, Ogier de Baulny H. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med* 2002;30(1):241-4.
- [15] Myers JH, Shook JE. Vomiting, ataxia, and altered mental status in an adolescent: late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Emerg Med* 1996;14(6):553-7.
- [16] Panlaqui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med* 2008;34(10):1922-4.
- [17] Thurlow VR, Asafu-Adjaye M, Agalou S, Rahman Y. Fatal ammonia toxicity in an adult due to an undiagnosed urea cycle defect: under-recognition of ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Clin Biochem* 2010;47(Pt 3):279-81.
- [18] Bonkowsky HL, Schady W. Neurologic manifestations of acute porphyria. *Semin Liver Dis* 1982;2(2):108-24.
- [19] Boon FF, Ellis C. Acute intermittent porphyria in a children's psychiatric hospital. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989;28(4):606-9.
- [20] Brodie MJ, Thompson GG, Moore MR, Beattie AD, Goldberg A. Hereditary coproporphyria. Demonstration of the abnormalities in haem biosynthesis in peripheral blood. *Q J Med* 1977;46(182):229-41.
- [21] Cashman MD. Psychiatric aspects of acute porphyria. *Lancet* 1961;1(7168):115-6.
- [22] Crimlisk HL. The little imitator-porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):319-28.
- [23] Goldberg A. Acute intermittent porphyria: a study of 50 cases. *Q J Med* 1959;28(110):183-209.
- [24] Gross U, Puy H, Meissauer U, Lamoril J, Deybach JC, Doss M, et al. A molecular, enzymatic and clinical study in a family with hereditary coproporphyria. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(4):279-86.
- [25] Kuhnel A, Gross U, Doss MO. Hereditary coproporphyria in Germany: clinical-biochemical studies in 53 patients. *Clin Biochem* 2000;33(6):465-73.
- [26] Mandoki MW, Sumner GS. Psychiatric manifestations of hereditary coproporphyria in a child. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(2):117-8.
- [27] Santosh PJ, Malhotra S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry* 1994;36(11):744-7.
- [28] Stein JA, Tschudy DP. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine* 1970;49(1):1-16.
- [29] Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985;142(12):1430-6.
- [30] Barthel W, Markwardt F. Aggregation of blood platelets by adrenaline and its uptake. *Biochem Pharmacol* 1975;24(20):1903-4.
- [31] Dening TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. *Int J Psychiatry Med* 1991;21(2):135-48.
- [32] Schwartz M, Fuchs S, Polak H, Sharf B. [Psychiatric manifestations in Wilson's disease]. *Harefuah* 1993;124(2):75-77,120.
- [33] Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(12):1126-34.
- [34] Coscia L, Causa P, Giuliani E, Nunziata A. Pharmacological properties of new neuroleptic compounds. *Arzneimittelforschung* 1975;25(9):1436-42.
- [35] Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol* 1995;65:171-8.
- [36] Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3(4):377-82.
- [37] Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptoms. *Biol Psychiatry* 1990;28(3):255-65.
- [38] Medalia A, Scheinberg IH. Psychopathology in patients with Wilson's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146(5):662-4.
- [39] Srinivas K, Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Janardhana Reddy YC, et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J Neurol Sci* 2008;266(1-2):104-8.
- [40] Dening TR. Psychiatric aspects of Wilson's disease. *Br J Psychiatry* 1985;147:677-82.
- [41] Renaud B, Buda M, Lewis BD, Pujol JF. Effects of 5,6-dihydroxytryptamine on tyrosine-hydroxylase activity in central catecholaminergic neurons of the rat. *Biochem Pharmacol* 1975;24(18):1739-42.
- [42] Taly AB, Meenakshi-Sundaram S, Sinha S, Swamy HS, Arunodaya GR. Wilson disease: description of 282 patients evaluated over 3 decades. *Medicine* 2007;86(2):112-21.
- [43] Sagawa M, Takao M, Nogawa S, Mizuno M, Murata M, Amano T, et al. [Wilson's disease associated with olfactory paranoid syndrome and idiopathic thrombocytopenic purpura]. *No To Shinkei* 2003;55(10):899-902.
- [44] Spyridi S, Diakogiannis I, Michaelides M, Sokolaki S, Iacovidis A, Kaprinis G. Delusional disorder and alcohol abuse in a patient with Wilson's disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(6):585-6.
- [45] Stiller P, Kassubek J, Schonfeldt-Leucona C, Connemann B. Wilson's disease in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;56:649.
- [46] Wichowicz H, Cubala W, Slawek J. Wilson's disease associated with delusional disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:758-60.
- [47] Tu J. The inadvisability of neuroleptic medication in Wilson's disease. *Biol Psychiatry* 1981;16(10):963-8.
- [48] Shah N, Kumar D. Wilson's disease, psychosis, and ECT. *Convuls Ther* 1997;13(4):278-9.
- [49] Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:16.
- [50] 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.
- [51] Bonnot O, Leroy A, Lucanto R, Cohen D. Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann Pick de type C quand on est psychiatre d'enfant et d'adolescent? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2011;59(6):385-91.
- [52] 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.
- [53] Klarner B, Klunemann HH, Lurding R, Aslanidis C, Rupprecht R. Neuropsychological

- profile of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(1):60-7.
- [54] Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic acid. *CNS Spectr* 2010;15(4):231-6.
- [55] Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry* 2013;3:e302.
- [56] Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2012;66(1):63-9.
- [57] 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.
- [58] Hoogendoorn ML, Vorstman JA, Jalali GR, Selten JP, Sinke RJ, Emanuel BS, et al. Prevalence of 22q11.2 deletions in 311 Dutch patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;98(1-3):84-8.
- [59] Vorstman JA, Morcus ME, Duijff SN, Klaassen PW, Heineman-de Boer JA, Beemer FA, et al. The 22q11.2 deletion in children: high rate of autistic disorders and early onset of psychotic symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(9):1104-13.
- [60] 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.
- [61] Cutting J. The phenomenology of acute organic psychosis. Comparison with acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;151:324-32.
- [62] Horiguchi J, Miyaoka T, Shinno H. Pathogenesis and symptomatology of hallucinations (delusions) of organic brain disorder and schizophrenia. *Psychogeriatrics* 2009;9(2):73-6.
- [63] Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: a Bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(3):309-16.
- [64] McEvoy JP. The costs of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 14):4-7.
- [65] Dumas N, Bonnot O. Schizophrénies à début précoce. *EMC Psychiatrie* 2013;10(3):1-5.