

RETARD PSYCHOMOTEUR ET ATAXIE ASSOCIEE AVEC UNE DEPLETION EN MANGANESE

C. Barrea¹, S. Küry², S. Bezieau², V. Ramaekers¹

¹Division de Neurologie Pédiatrique, CHU de Liège, Belgique

²Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, France

Introduction:

Le Manganèse (Mn) est un cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques impliquées dans la réduction de radicaux oxygénés (MnSOD et catalase), le cycle de l'urée (arginase), la gluconogénèse (pyruvate carboxylase) et la synthèse des glucoaminoglycans, glycoprotéines et chondroïtine sulfate. Une déficience du Mn durant les phases précoces du développement dans les expérimentations animales est responsable d'anomalies squelettiques et d'une ataxie irréversible. Il existe cependant peu d'information concernant les effets d'une carence en ce métal chez l'homme. Notre étude, portée sur sept enfants qui présentent une hypotonie, un retard psychomoteur et une ataxie, pose l'hypothèse d'une association entre le développement de troubles neurologiques et un déficit en Mn.

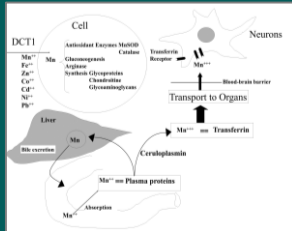


Figure: les besoins journaliers de manganèse chez les adultes sont de 2,5 à 5mg. Le manganèse est absorbé par l'intestin sous sa forme bivalente et se complexe avec les protéines plasmatiques. L'excès de Mn est excrété par le foie via le système biliaire. Le Mn peut être oxydé sous sa forme trivalente par la céruloplasmine et se lier à la transferrine qui assure sa distribution systémique, notamment au niveau cérébral via le récepteur à la transferrine. Sous sa forme divalente, le Mn peut ensuite être transporté à travers la membrane cellulaire grâce à l'action du transporteur DCT1, qui transporte également d'autres cations tels que le fer, le zinc, le cobalt, le cadmium, le cuivre, le nickel et le plomb. D'autres gènes participent également au transfert intracellulaire du Mn.

Matériels et méthodes:

Les enfants sont issus de cinq familles différentes non consanguines. Ils ont tous manifestés une hypotonie généralisée à la naissance avec un retard de développement psychomoteur, une ataxie cérébelleuse et, chez trois patients, à une épilepsie. Chez tous ces patients, un taux sérique bas de Mn a été mesuré associé à une baisse de l'activité de la MnSOD₂ plasmatique en corrélation avec la déplétion de son co-facteur métallique. Des taux bas de Mn érythrocytaires déterminés par spectrométrie ont été observés chez cinq des sept patients. Chez trois patients, un test de supplémentation orale par 2,5mg (patient II2) et 5mg (patient I1 et II2) de manganèse suivi d'une mesure des concentrations sériques et érythrocytaires à 0, 2, 4 et 6 heures a été réalisé. Aucune ou une légère augmentation non significative des valeurs de Mn sériques ont été observées.

Tous les patients ont bénéficié d'un screening métabolique extensif qui s'est révélé négatif. L'évaluation des défenses anti-oxydantes incluant les concentrations sériques des vitamines C et E, les enzymes anti-oxydantes et leurs co-facteurs (cuivre, zinc et sélénium) est normal. L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre une diminution des taux de 5-méthyltétrahydrofolate (5MTHF) avec des valeurs normales pour les ptérides et les métabolites des monoamines. La mesure des taux sanguins d'homocystéine, des folates et de la vitamine B12 sont sans particularité.

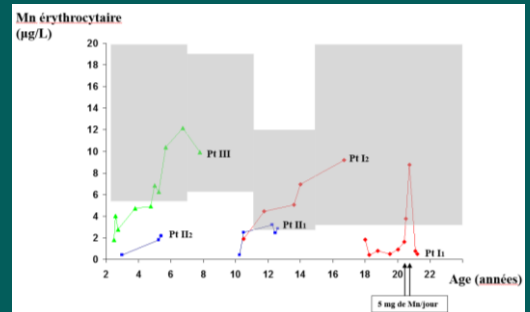


Figure: évolution de la concentration de manganèse en fonction de l'âge chez nos patients. On constate une normalisation progressive des concentrations érythrocytaires de manganèse chez les patients I2 et III. Par contre, chez le patient III, II2 et I1, le taux de manganèse reste bas sauf lors de la supplémentation orale donnée au patient II vers l'âge de 20 ans.

Patients	Age (année)	Manganese		MnSOD	Folates
		Sérum (µg/l)	Erythrocytaire (µg/l)	Activité (Unités de Nitrite/ml)	Intrathécal (mmol/l)
I1	19	< 0,4 (0,8-2,5)	0,81 (3,3-28)	3 (5,4-12,7)	7 (41-117)
I2	10,1	1,2 (0,9-2,9)	1,89 (2,5-12)	< 2,5 (5,4-12,7)	Non fait
II1	6,7	0,5 (0,8-4,2)	2,5 (5,2-20)	2,18 (5,4-12,7)	1,2 (41-117)
II2	5,3	< 0,5 (0,8-4,2)	1,83 (5,2-20)	4,7 (5,4-12,7)	6,2 (41-117)
III	3	< 0,4 (0,8-4,2)	1,79 (5,2-20)	Très bas (5,4-12,7)	3,61 (63-111)
IV	4	0,58 (0,8-4,2)	8,6 (5,2-20)	Non fait	6,4 (63-111)
V	18	0,7 (0,8-2,5)	8 (3,3-28)	Non fait	21,3 (41-117)

Conclusion:

Un retard psychomoteur associé à une ataxie peu être engendré par une carence en Mn. Dans notre étude, un défaut de transport de ce métal à travers la barrière intestinale et la membrane des globules rouges serait responsable d'une déplétion plasmatique et érythrocytaire en manganèse entraînant secondairement une déficience de l'activité de l'enzyme MnSOD2. Un déficit intrathécal en 5-méthyltétrahydrofolate a par ailleurs été démontré, suggérant une interaction avec le métabolisme cérébral des folates. Bien que le mécanisme physiopathologique de ce nouveau syndrome ne soit pas tout à fait élucidé, une étiologie génétique récessive à ce nouveau syndrome est fort probable.