

gression, de réponse hématologique et de réponse cytogénétique, une série de 1106 patients qui ont été traités soit par l'association classique IFN et ARA-C (553 patients) soit par l'IM seul (553 patients). Le premier bilan de cet essai clinique publié dans *the New England Journal of Medicine* [2] montre clairement qu'avec un recul de 19 mois, les résultats obtenus par l'IM sont très largement supérieurs à ceux obtenus par l'association IFN-ARA-C, toutes variables confondues, si l'on considère les taux de rémissions cytogénétiques majeurs (87 % versus 35 %), de rémissions moléculaires complètes (76 % versus 14 %) et de rémissions hématologiques complètes (95 % versus 55 %). La mesure de la survie sans progression, un des critères majeurs de l'étude, était à 12 mois nettement en faveur de l'IM avec un taux d'absence de progression de 96 % dans le groupe IM et de 79 % dans le groupe IFN+ARA-C. La survie globale au moment de l'étude n'était pas significativement différente entre les deux groupes, en raison probablement du faible recul. Enfin, la tolérance à l'administration d'IM était nettement meilleure que celle observée avec l'association IFN-ARA-C, expliquant

en grande partie le nombre important de patients qui ont changé de groupe en cours de traitement.

Les résultats de cette étude multicentrique sont importants car ils représentent un des *milestones* dans les progrès obtenus dans le traitement de la LMC: ils permettent de démontrer sans ambiguïté que l'IM est le traitement de choix de la LMC dans la phase chronique initiale. Qu'en est-il des traitements standards qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité? En effet, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques a déjà fait la preuve de sa capacité curative et cette approche, compte tenu de l'absence de recul suffisant avec le traitement par l'IM et des inquiétudes suscitées par l'apparition de résistances à ce traitement, restera certainement une arme thérapeutique majeure pour certains patients jeunes ayant un donneur HLA-compatible. L'association IFN-ARA-C entraîne aussi des rémissions longues et persistantes et l'une ou l'autre de ces drogues pourrait agir en synergie avec l'IM. Des études ultérieures testeront cette hypothèse, avec notamment pour objectif de réduire les possibilités d'induction de résistance ou de sélection clonale sous IM, un phénomène qui peut

survenir même chez les patients recevant l'IM en première intention. La possibilité d'utiliser l'IM en première intention peut faire espérer réduite la fréquence de ce phénomène de résistance par rapport à celle observée qui est observée chez les patients traités à une phase avancée de leur maladie. ♦

**Imatinib mesylate:  
a major breakthrough in the treatment  
of chronic myelogenous leukemia**

## RÉFÉRENCES

1. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 223-9.
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.

## NOUVELLE

### À propos des neurodégénérescences associées à un déficit en pantothénate-kinase ou PKAN

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse,  
54330 Clercy-sur-Brenon,  
France.  
[s.gilgenkrantz@chu-nancy.fr](mailto:s.gilgenkrantz@chu-nancy.fr)

éponymes de sinistre mémoire pour appeler ce dernier syndrome: neurodégénérescence associée à un déficit en pantothénate kinase ou PKAN (→).

### Le syndrome d'Hallervorden-Spatz, une bien sombre histoire

Avant la Deuxième Guerre mondiale, au sein de l'hôpital de Brandebourg existait un asile d'aliénés. Il fut choisi pour devenir un des six centres d'élimination dans le cadre du programme d'euthanasie intitulé Aktion T-4 du troisième Reich. Dès le début de la guerre, venant de toute l'Allemagne, de nombreux malades y furent transfé-

> Les troubles neurologiques extra-pyramidaux avec augmentation du fer sérique se rencontrent au cours de trois maladies dont le défaut moléculaire a été identifié:

- la neuroferritinopathie due à des mutations du gène codant pour la chaîne légère de la ferritine;

- l'acéruéoplasminémie due à une mutation du gène codant pour la céruloplasmine;
- le syndrome d'Hallervorden-Spatz dû à un déficit en pantothénate kinase.

(→) m/s  
1997, n°1,  
p. 133

Comme nous le suggérons il y a quelques années (→), le temps semble venu de supprimer ces

(→) m/s  
2002, n° 3,  
p. 280



rés. Après une brève période d'observation, les « aliénés incurables », sous couvert d'être envoyés à la douche, étaient exterminés au monoxyde de carbone. En l'espace de deux ans (1939-1941), l'efficace programme Aktion T-4 fit périr ainsi 70273 personnes [1].

Une telle concentration de malades mentaux, avec « l'opportunité » de réaliser l'étude anatomo-pathologique des cerveaux dans d'excellentes conditions, n'a pas laissé Julius Hallervorden indifférent. Et - conscience professionnelle oblige - pour que le travail soit bien fait, il tint à examiner personnellement les malades et à prélever lui-même les cerveaux. C'est ainsi que furent publiés, pendant et après la guerre, des études concernant non seulement les dégénérescences cérébrales familiales, en particulier celle qui porte son nom, mais aussi concernant l'effet du monoxyde de carbone sur les cerveaux fœtaux. Ces publications accrurent la renommée du Kaiser Wilhelm Institut où Julius Hallervorden conserva, jusqu'à sa retraite, un poste à responsabilité.

### Le gène *PANK2*

La mise en cause du gène *PANK2* put être faite grâce à l'étude d'une grande famille amish, qui permit de trouver un locus en

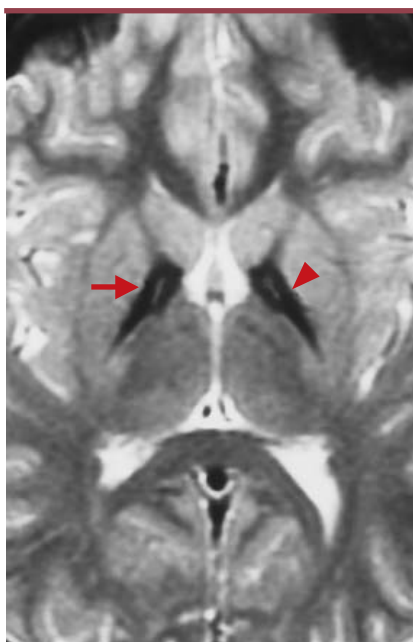
20p13 [2] et d'isoler un gène homologue du gène murin *Pank1*. Appelé *PANK2*, ce gène, qui appartient à une famille de 4 gènes *PANK* chez l'homme, code pour une pantothénate kinase, enzyme de régulation de la biosynthèse du Coenzyme A (CoA). Celui-ci catalyse la phosphorylation cytosolique du pantothénate (vitamine B5) et intervient aussi dans le métabolisme des acides gras. Chez la mouche et chez la levure, où il existe un seul gène *Pank*, les mutations entraînant l'absence de pantothénate kinase sont létales.

### Une symptomatologie plus claire

Une étude récente, faite par l'équipe ayant isolé le gène *PANK2*, a rassemblé 123 malades provenant de 98 familles. Elle a permis de mieux définir la maladie et les relations génotype-phénotype [3].

### Les formes typiques

Les premiers signes apparaissent généralement dans la première décennie de la vie. Ils se caractérisent par une dystonie atteignant d'abord les membres, puis apparaissent des troubles de la marche avec spasticité et déformation des pieds (varus équin). La rigidité s'accompagne de mouvements involontaires, de type choréo-atéthosique. La survenue d'une rétinite pigmentaire n'est pas rare. Les nerfs crâniens sont touchés, ce qui entraîne une dysarthrie avec troubles de la déglutition. L'examen neurologique montre une hyperréflexie et un signe de Babinski. L'IRM cérébrale révèle des images caractéristiques: le globus pallidus présente une hypodensité avec, dans la région médiane, une zone effilée d'hyperdensité donnant une image en « œil de tigre » spécifique de la maladie et permettant le diagnostic (Figure 1). Une détérioration mentale s'installe progressivement et la mort survient en général avant 30 ans.



**Figure 1.** IRM chez un patient atteint de maladie d'Hallervorden-Spatz: image caractéristique en « œil de tigre » (reproduit de [5]).

### Les formes atypiques

À côté de ce tableau classique, il existe des formes à début plus tardif (2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> décennie) où la dysarthrie est souvent la première manifestation clinique. Il existe aussi des troubles psychiatriques (palilalie\*, dépression, psychose). Comme dans la maladie de Parkinson, on peut observer des blocages dans la marche lors de tournants ou d'inégalités du sol. La rétinopathie est plus rare, l'évolution plus lente, la perte de la marche ne survenant que 30 à 40 ans après la survenue des premiers signes (Tableau 1).

Le syndrome HARP (*hypoprotéine-lipoprotéinémie, acantocytose, rétinite pigmentaire et pallidale dégénérescence*) comporte, outre les signes décrits ci-dessus, une anomalie des lipoprotéines plasmatiques (absence de fraction pré-β sur l'électrophorèse à haute résolution) et une acanthocytose [4]. L'image en œil de tigre est retrouvée, ainsi que des mutations du gène *PANK2*.

### Relation génotype-phénotype

Des mutations du gène sont présentes dans tous les cas classés dans les formes typiques. Dans les cas atypiques, on les retrouve chez 35 % des malades. Ce sont souvent des mutations faux-sens, qui permettent de conserver une activité enzymatique résiduelle. Pour l'ensemble, deux mutations sont nettement plus fréquentes: Thr418Met et Gly411Arg. Mais cette dernière pose problème: dans 6 familles, en effet, elle est présente à l'état hétérozygote, aucune mutation n'ayant été retrouvée sur le deuxième allèle. L'hypothèse d'un effet semi-dominant pourrait être envisagée, mais semble peu probable, car l'étude des parents montre clairement que ceux-ci sont porteurs de la mutation G411R et qu'ils sont complètement asymptomatiques.

### Conclusion

Dans cette neurodégénérescence due à une déficience en pantothénate kinase,

\* Répétition involontaire du même mot ou de la même phrase.

Clinique	Forme classique	Forme atypique	HARP
Âge de début	1 <sup>re</sup> décennie	2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> décennie	1 <sup>re</sup> décennie
Signes majeurs	Troubles extrapyramidaux	Dysarthrie troubles psychiatriques	Troubles extrapyramidaux
Atteinte rétinienne	Fréquente	Rare	Fréquente
Acanthocytose			Présente
Anomalie des lipoprotéines			Présente
Évolution	Perte de la marche en 10 à 15 ans	Perte de la marche en 15 à 40 ans	Perte de la marche en 10 à 15 ans
IRM cérébrale	Œil de tigre	Œil de tigre	Œil de tigre

Tableau 1. Phénotype des neurodégénérescences associées à un déficit en pantothénate kinase.

le diagnostic peut être fait *in vivo* grâce à l'IRM cérébrale. Les relations génotype-phénotype deviennent de plus en plus claires, avec l'individualisation d'une forme atypique, à évolution plus lente et présentant des signes également présents dans la maladie de Parkinson. Mais dans cette forme, 65 % des cas ne sont pas dus à une atteinte du gène *PANK2*, et la quantité de fer cérébral peut être normale. Il reste donc d'autres causes à trouver. Enfin, des essais thérapeutiques par apports supplémentaires de vitamine B5 doivent être tentés dans les formes à début tardif pour voir s'ils sont capables de retarder l'apparition ou l'aggravation des symptômes. ♦

### About pantothénate kinase-associated degeneration or PKAN

### RÉFÉRENCES

1. Shevell M. Hallervorden and History. *N Engl J Med* 2003; 348: 3-4.
2. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothénate kinase gene (*PANK2*) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001; 28: 345-9.
3. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 33-40.
4. Ching KHL, Westaway SK, Levinson B, et al. HARP syndrome is allelic with pantothénate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002; 58: 1673-4.
5. Guillerman P. The eye of the tiger Sign1. *Radiology* 2000; 217: 895-6.



ISBN : 2-84254-077-8 154 pages

## Bon de commande

À retourner à EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS  
Tél. : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : editorial@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Tuberculose** : 16 € + 3 € de port = **19 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard  American Express

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |