

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

ANNEE : 2017

THÈSE N° : 91

**MALADIE DE NIEMANN PICK
A PROPOS D'UN CAS
AVEC ATTEINTE RENALE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle M'HAMDI ALAOUI Aziza

Née le 11 Juin 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Enfant, Niemann Pick, Sphingolipidoses, Atteinte rénale.

MEMBRES DE JURY

Mme. Z. AL HAMANY

Professeur d'Anatomie Cytologie Pathologique

PRÉSIDENTE

Mr. H. AIT OUAMAR

Professeur de Néphro Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. S. ETTAIR

Professeur Agrégé de Pédiatrie

Mme. Y. KRIOULE

Professeur de Neuro Pédiatrie

Mme. B. CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقَدْ نَزَّلْنِي عَلَاءَ



صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
--------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation



Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation

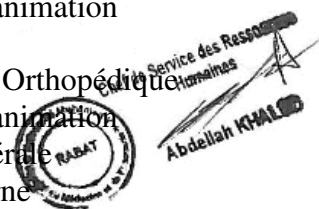
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie

Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces



✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

À
MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.



A ma Maman d'amour

Fatima MEKKAOU ALAOUI

Je ne sais même pas par quoi commencer tellement il y a de chose à dire. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'amour et la gratitude que j'ai pour toi ma mami.

Je vais commencer par te dédier cette thèse qui te tenait tellement à cœur ainsi que tout mon parcours d'ailleurs, et ce depuis mes premiers pas. Tu as toujours été là pour moi, et j'en remercie le bon dieu chaque jour car sans toi je ne pense pas que j'aurai accompli grand chose, tu as souffert et tu t'es sacrifiée pour mon frère et moi, pour nous prodiguer une éducation parfaite et faire de nous les meilleurs dans tout ce qu'on entreprend. Tu peux être fière maintenant, après tant de disputes faute de manque de maturité, tu as bien réussi ta mission, je vais être médecin tu peux souffler et commencer à penser un petit peu à toi vu qu'on a toujours été ta priorité.

Tu es la meilleure maman au monde, je suis fière d'être ta fille, je t'aime et j'espère ne jamais te décevoir et toujours être à la hauteur. Que Dieu te préserve et t'accorde santé, bonheur et longue vie.



A mon Papa d'amour
Abdelouahed M'HAMDI ALAOUI

Je te rends hommage par ce travail, qui n'est rien comparé à toutes les choses que tu as faites pour moi. Tu es un papa exceptionnel, exemplaire, et unique c'est certain ! Toujours là pour moi, parfois dans des moments très difficiles qui grâce à tes mots deviennent des moments de joie. Tu t'es toujours sacrifié et fait en sorte qu'on soit une famille heureuse, chose réussie. Tu m'as toujours soutenue dans tout ce que j'ai accompli dans ma vie et c'est grâce à tes encouragements que je suis la personne que je suis aujourd'hui, je te remercie pour tout.

Tu es le meilleur papa au monde, je t'aime et les mots ne sont pas suffisants pour exprimer la gratitude que j'ai envers toi et la joie et bonheur d'être ta fille. Eh oui ! J'ai les meilleurs parents au monde et j'en remercie le bon Dieu chaque jour. Que Dieu vous préserve.



A mes chers frères et ma chère soeur:

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent, je
vous dédie ce travail.

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma
vie, pour votre soutien,

votre compréhension et vos encouragements. Je souhaite que
vous trouviez dans ce texte, le témoignage de l'attachement, de
l'amour et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux
que je porte pour vous.

Que dieu vous protège et vous réserve un bon avenir.



Remerciements



A

NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur Zaitouna AL HAMANY

Professeur d'Anatomie cytopathologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et la
clarté de votre enseignement.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre
admiration et de nos plus vifs remerciements.



À
NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE.
Monsieur le Professeur Hassan AIT OUAMAR
Professeur de Néphro Pédiatrie

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction,
et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a
reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et
bienveillance.

Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos
qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.
Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de
droiture dans l'exercice de la profession.

Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste travail
l'expression de notre haute considération, de notre sincère
reconnaissance et de notre profond respect.



A
NOTRE MAITRE ET JUGE
Monsieur le Professeur Said ETTAIR
Professeur Argégé de Pédiatrie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous
faites en siégeant dans ce jury.

Nous sommes particulièrement sensibles à votre participation
à notre jury de thèse et nous tenons à vous remercier de votre
accueil.

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect
et de nos remerciements.



A
NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur Yamna KRIOUILE

Professeur de Neuropédiatrie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger de ce travail.

Nous avons pu apprécier au cours de votre enseignement la rigueur de votre jugement et rendons hommage au brillant médecin qui transmet à ses élèves la perpétuelle richesse de la clinique.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre admiration et de notre sincère reconnaissance.



A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur Bouchra CHKIRATE

Professeur de Pédiatrie

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger
dans notre jury.

Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité
et de L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger
notre travail.

Veillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande
Reconnaissance et de notre profond respect.



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*

ABREVIATIONS

NPC1: protéine de Niemann Pick type C 1

NPC2: protéine de Niemann Pick type C 2

NP: Niemann Pick

HSM: hépatosplénomégalie

GM1, GM2: monosialogangliosides

NPC ou **NP-C** : maladie de Niemann Pick type C

NPB ou **NP-B:** maladie de Niemann-Pick type B

NPA ou **NP-A** : maladie de Niemann-Pick type A

LDL: lipoprotéines de basse densité

SNC : système nerveux central

SPL : sphingolipides

ASM : sphingomyélinase acide

HMG-COA : hydroxyméthylglutaryl coenzyme A

del : délétion

kb : kilobase

kD: kilodalton

ADNc : Acide désoxyribonucléique complémentaire

NP : maladie de Niemann Pick

CVS : échantillon de villosités choriales

MCC : contamination des cellules maternelles

TA : tension artérielle

DS : déviation standard

RC : rouge congo

HTA : hypertension artérielle

ARAI : Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IAO : insuffisance aortique

HTP : hypertension portale

TDM : tomodensitométrie

FOGD : fibroscopie oeso-gastro-duodénale

NFS : numération formule sanguine

ASAT : Aspartate-aminotransférase

GD : maladie de Gaucher

HDAC : histone désacétylase

GSH : glutathione

NAC : N-acétyl-cystéine

GSH-EE: *glutathione* éthyl ester

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure de la sphingosine.

Figure 2 : structure de la céramide.

Figure 3 : schéma montrant la classification des sphingolipides.

Figure 4 : structure de la sphingomyéline.

Figure 5 : Activité de la sphingomyélinase acide.

Figure 7 : schéma montrant le transport du cholestérol dans le compartiment lysosomal.

Figure 6 : schéma des sphingolipidoses montrant les niveaux auxquels apparaît le blocage de chaque maladie en particulier la maladie de Niemann Pick.

Figure 8, 9 : schémas illustrant le mécanisme de la maladie de Niemann Pick type C.

Figure 10 : PBF11/862, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques/ hôpital d'enfants de Rabat, Pr Alhamany.Z : coloration HE (G10x10) montrant les sinusoides occupés par des cellules claires spumeuses (cellules de surcharge).

Figure 11 : PBF11/862 laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques/ hôpital d'enfants de Rabat, Pr Alhamany.Z : coloration au trichrome. (G40x10) montrant un espace porte occupé par des amas de cellules claires spumeuses : histiocytes "bleu mer".

Figure 12 : PBR 11/1347, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques/ hôpital d'enfants de Rabat, Pr Alhamany.Z : coloration au trichrome. (G20x10) montrant la présence de cellules spumeuses (histiocytes "bleu mer") disposées en amas dans l'interstitium.

Figure 13 : courbe montrant l'évolution de la clairance de la créatinine chez notre patiente.

Figure 15 : Représentation schématique des principales formes de la maladie, avec un accent particulier sur le type et l'âge de l'apparition des premiers symptômes neurologiques.

Figure 16 : index de suspicion de la maladie de Niemann Pick.

LISTE DES TABLEAUX

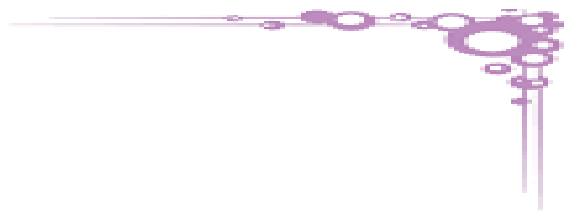
Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la classification des principaux types des maladies de Niemann Pick

Tableau 2 : Corrélation phénotype/génotype dans les types A et B de la maladie de Niemann Pick d'après Levran et al.

Tableau 3 : Échelle de sévérité NPC.

Tableau 4 : Bilan initial et suivi évolutif de la maladie de NPC.

Tableau 5 : principales maladies neurométaboliques.



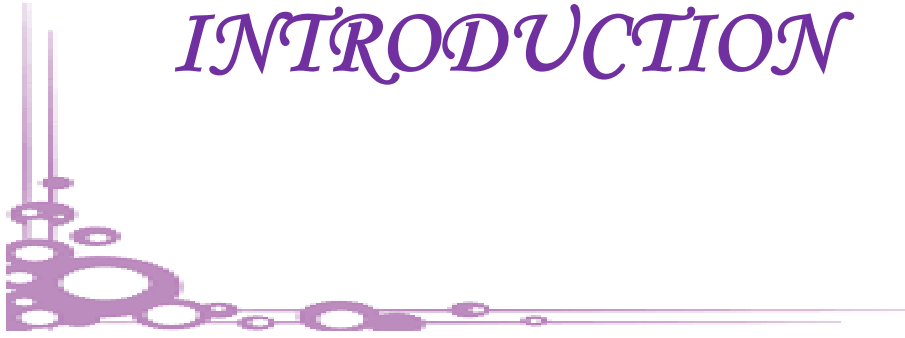
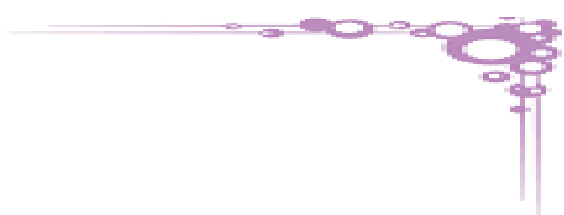
SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE ET CLASSIFICATION.....	4
I. HISTORIQUE :	5
II. CLASSIFICATION :	7
1) 1)- Le type A :	7
2) 2)- Le type B :	9
3) 3)- Le type C : (voir partie Discussion)	11
4) 4)- Le type D :	11
5) 5)- Le type E :	11
METABOLISME ET PATHOGENIE.....	14
I. TYPES A ET B :	15
1) - Métabolisme des sphingophospholipides :	15
a)-Les glycosphingolipides :	18
b)- les sphingophospholipides :	18
2) - Pathogénie :	20
II. LE TYPE C :	23
1)- Métabolisme :	23
2)- Pathogénie :	25
GENETIQUE ET DIAGNOSTIC ANTENATAL.....	28
I. GENETIQUE:	29
1)- Type A et B :	29
a)- Le gène de la sphingomyélinase acide (ASM) :	29
b)- La génétique moléculaire de la maladie de Niemann Pick A et B :	29
2) - Type C:	31
II. DIAGNOSTIC PRENATAL ET DETECTION DES PORTEURS HETEROZYGOTES : 33	
1)- Type A et B :	33
2)- Type C :	34
MATERIELS ET METHODES.....	37
I. TYPE D'ETUDE :	38

II. POPULATION CIBLE :	38
III. COLLECTE DE DONNEES :	38
IV. OBSERVATION CLINIQUE	38
OBSERVATION CLINIQUE	39
RESULTATS ET DISCUSSION	50
I- EPIDEMIOLOGIE	51
II- DIAGNOSTIC	54
1. MANIFESTATIONS CLINIQUES :	55
1.1- Formes cliniques dans la maladie de NPC :	55
a)-La forme périnatale :	56
b) Forme infantile précoce (2 mois-2 ans) :	57
c) Période infantile tardive (2 à 6 ans) :	57
d)- La forme juvénile :	58
e)- Les formes à début tardif (adolescents et adultes)	60
1.2- Particularité de l'atteinte rénale :	66
2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	68
2.1- Examens d'orientation (non spécifiques):	68
2.1-1. Biologie:	68
2. 1-2. Imagerie :	69
2.1.3-L' électro-encéphalogramme (EEG)	70
2.2- EXAMENS SPECIFIQUES :	71
2.2.1-Histologie :	71
2.2.2-Test à la filipine :	72
2.2.3-Tests génétiques :	73
2.3 -NOUVELLES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES :	73
2.3.1-Oxystérols de plasma :	74
2.3.2-Lysosphingolipides plasmatiques :	75
2.3.3-Acides biliaires urinaires :	75
3. DIAGNOSTIC POSITIF :	77
III- PRONOSTIC	79

VI- TRAITEMENT	81
1. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES :	82
1.1. Au niveau neurologique :	82
1.2. Au niveau nutritionnel :	83
1.3. Au niveau pulmonaire :	84
2. TRAITEMENT SPECIFIQUES DE LA MALADIE DE NPC	85
2.1- Objectifs des traitements spécifiques :	85
2.2- Approches thérapeutiques découlant d'expériences in vitro ou dans des modèles animaux.....	85
2.2.1- Les neurostéroïdes	86
2.2.2- La 2-hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD)	86
2.2.3- Le curcumin	88
2.2.4- Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) :	88
2.2.5- L'arimoclomol :	89
2.2.6- Le réapprovisionnement en GSH mitochondrial comme approche thérapeutique potentielle.	89
2.3- Approches ayant donné lieu à des essais cliniques.....	90
2.3.1-Transplantation de tissus et d'organes	90
2.3.2- Médicaments hypocholestérolémiantes	91
2.3.3- Acétyl-DL-leucine	91
2.3.4- Miglustat	92
V- SUIVI DE LA MALADIE	97
1. EVALUATION CLINIQUE NEUROLOGIQUE :	98
1.1- Score fonctionnel évaluant la détérioration neurologique globale	98
1.2- Autres moyens d'évaluation des fonctions neurologiques	100
1.2.1- Marche :	100
1.2.2- Fonctions motrices/contrôle :	100
1.2.3- Déglutition :	100
1.2.4- Protocole d'enregistrement vidéo standardisé de l'examen clinique :	101
1.2.5- Echelles psychométriques :	101

2. EVALUATION PARACLINIQUE :	102
2.1- Imagerie :	102
2.1.1-L'IRM :	102
2.1.2- La spectroscopie proton par résonance magnétique :	102
2.1.3- Imagerie du tenseur de diffusion :	103
2.2- Marqueurs biochimiques :	103
3. RYTHME DE SURVEILLANCE :	103
CONCLUSION	105
RESUMES	109
ANNEXES	113
BIBLIOGRAPHIE	124



INTRODUCTION

Les maladies de Niemann Pick sont un groupe rare de maladies héréditaires du métabolisme de transmission autosomique récessive responsables de la surcharge des cellules lysosomales en sphingomyéline (1).

Ces enzymopathies dont la fréquence est estimée à 1/100.000 naissances peuvent être considérées comme les plus caractéristiques des sphingolipidoses.

Depuis leur première description en 1914, elles ont fait l'objet d'études et de classifications multiples et si au début des années 60 Crocker proposait une classification distinguant 5 types, depuis les années 80 on sait que les maladies de Niemann Pick recouvrent 2 entités totalement distinctes sur les plans métabolique et génétique : les maladies de Niemann Pick par déficience en sphingomyélinase acide correspondant aux types A et B d'une part, et la maladie de Niemann Pick type C résultant de mutations des gènes NPC1 ou NPC2 d'autre part (2,3,4).

Elles disposent d'un large éventail de symptômes qui varient en sévérité et réalisent des manifestations viscérales ou neuroviscérales selon le type (1).

Le diagnostic est orienté par la présentation clinique et confirmé par le dosage enzymatique pour les types A et B et par le test à la filipine ou l'étude génétique pour le type C (5).

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement spécifique pour la maladie NP et les thérapies potentielles devraient être abordées. L'objectif principal est de développer des traitements afin de minimiser à la fois les symptômes généraux et la neurodégénérescence (6,7).

Dans la littérature, l'atteinte rénale dans ce groupe de maladies n'est que rarement décrite (8).

Nous présentons dans cette thèse un cas de maladie de NP avec insuffisance rénale terminale en mettant le point sur une revue de la littérature actualisée couvrant tous les aspects cliniques, paracliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de cette maladie.

L'objectif de notre étude est de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les différents types des maladies de Niemann Pick et quels sont les moyens de diagnostic?
- Quels sont les risques qui encourent les différents organes et quelle est la place de l'atteinte rénale dans la maladie de Niemann Pick en prenant la forme C comme type de description ?

*HISTORIQUE
ET
CLASSIFICATION*

I. HISTORIQUE :

La maladie de Niemann Pick a été décrite par Albert Niemann (pédiatre allemand) pour la première fois en 1914 chez un enfant juif ashkénaze, Irène D, qui présentait une HSMG massive et une atteinte neurologique rapidement progressive entraînant son décès à l'âge de 18 mois (les caractéristiques cliniques et pathologiques correspondaient au type A actuel).

A l'autopsie, il existait des cellules de surcharges lipidiques dans le système réticuloendothélial (foie, rate et ganglions) rappelant la maladie de Gaucher de type I mais avec une atteinte neurologique: l'hypothèse était alors d'une variante de la maladie de Gaucher (3,9).

En 1927, Ludwig Pick, en reprenant plusieurs observations d'enfants présentant une atteinte neurodégénérative rapide les distingue de la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann-pick devient alors une véritable entité.

Bloom et Kem, en 1927, mettent en évidence une accumulation dans les tissus de phospholipides et, en 1934, Klenk montre que les phospholipides accumulés sont constitués en majorité de sphingomyéline, il introduit alors la première définition de cette pathologie. Cette définition biochimique a été décisive pour l'histoire ultérieure de la maladie.

La maladie de Niemann-Pick a été considérée comme fatale dans la première enfance avant que Chevrel, en 1937, en décrive la première forme prolongée et que Dusendschon et Pfandler découvrent en 1946 que l'âge adulte peut être atteint (Type B) (3,9).

De ce fait, l'éponyme de « maladie de Niemann-Pick » a été créé pour désigner un groupe hétérogène de maladies de surcharge lysosomale de transmission autosomique récessive, caractérisées par une hépatosplénomégalie et une surcharge tissulaire en sphingomyéline avec ou sans atteinte neurologique.

En 1958, la revue extensive de 18 patients publiée par Crocker et Farber démontrait l'existence non seulement d'une large variabilité tant dans l'âge de début et l'expression

clinique que dans le niveau de surcharge en sphingomyéline. Ceci permit à Crocker de proposer en 1961 une classification en 4 sous-groupes de A à D (10).

Un autre type qui pourrait être un variant clinique viscéral du type C plutôt qu'une forme indépendante de NP a été décrit: il s'agit du type E (11).

Le type A était caractérisé par une atteinte neurologique précoce et sévère, et une accumulation viscérale et cérébrale massive en sphingomyéline.

Le type B correspondait à une forme chronique avec atteinte viscérale marquée mais épargnant le système nerveux.

Les types C et D étaient caractérisés par une atteinte neurologique subaiguë et viscérale modérée ; l'appellation « type D » étant réservée à un groupe de patients originaires de Nouvelle Écosse (Nova Scotia) (10).

L'étape suivante fut franchie en 1966-1968, avec la démonstration par Brady et collaborateurs d'un profond déficit en sphingomyélinase acide dans les types A et B, mais pas dans le type C. En 1980, Besley et collaborateurs confirmaient par complémentation génétique que les types A et B étaient alléliques, et montraient que le type C était génétiquement différent. La cause primitive du type C restait néanmoins une énigme, d'autant plus que l'étude biochimique de tissus (foie, rate, cerveau) des patients révélait l'existence d'une surcharge lipidique modérée mais complexe dans le foie et la rate (associant sphingomyéline à un autre phospholipide, le bis (monoacylglycerol) phosphate, au cholestérol non estérifié et à divers glycosphingolipides), et seulement une surcharge en glycosphingolipides (surtout gangliosides GM2 et GM3) dans le cerveau (10).

Des patients avec un diagnostic rétrospectif de NPC ont été décrits dans les années 1960 et 1970 sous les vocables de maladie de Niemann-Pick juvénile, lipidose dystonique juvénile, lipidose cérébrale atypique, maladie de surcharge neuroviscérale avec ophtalmoplégie supranucléaire verticale, maladie de Neville, lipidose dystonique adulte, lipidose neuroviscérale adulte, hépatite à cellules géantes, et lactosylcéramidose.

Au début des années quatre-vingt, l'observation par Pentchev et collaborateurs d'une anomalie portant sur l'homéostasie intracellulaire du cholestérol chez une souris mutante

naturelle, modèle putatif de maladie de Niemann-Pick type C (NPC), conduisait à une étude similaire sur les fibroblastes de peau de malades et à une découverte majeure, ouvrant un nouveau chapitre dans l'histoire de la maladie (10).

Le type C ne pouvait donc plus être considéré comme une maladie de surcharge primitive en sphingomyéline. La surcharge en sphingomyéline est en fait secondaire à celle du cholestérol (10).

Ainsi, depuis les années 80, on sait que les maladies de Niemann-Pick recouvrent en fait 2 entités totalement distinctes sur les plans métabolique et génétique :

- * Les types A et B par déficit enzymatique en sphingomyélinase acide.
- * Le type C reclassé en tant que pathologie du trafic intracellulaire des lipides (4).

II. CLASSIFICATION :

1)- Le type A :

La maladie de Niemann Pick type A est la forme neuronopathique aiguë.

L'incidence du NPA est plus élevée parmi les juifs ashkénazes, chez qui la fréquence des gènes est estimée à 1/100.

La prévalence globale de la carence en acide sphingomyélinase (types A et B combinés) est estimée à 1/250 000 (12).

Dans la maladie de Niemann-Pick type A (NPA), la grossesse et l'accouchement se déroulent sans problèmes.

Typiquement, dans les premiers mois de vie, l'abdomen devient protubérant, et l'examen clinique montre une hépato-splénomégalie. Des adénopathies modérées sont présentes.

Une anémie microcytaire, répondant parfois au traitement martial, ainsi qu'une thrombopénie, surviennent dans les dernières étapes de la maladie.

Les premières manifestations neurologiques sont une hypotonie et une faiblesse musculaire, se traduisant par des difficultés à alimenter le patient. Les vomissements fréquents et la constipation chronique sont des complications courantes. Conséquemment à l'hépatomégalie et la malnutrition, les enfants présenteront une cassure de la courbe de croissance et une baisse du poids (1, 13).

La fonction cardiaque est normale. La plupart des enfants NPA présentent de légères difficultés respiratoires durant la première année de vie, à l'exception de bronchites à répétition, parfois compliquées de pneumonies. Cependant, les radiographies du thorax montrent une infiltration alvéolaire, sous forme nodulaire ou réticulaire, diffuse des poumons.

À 6 mois de vie, le retard psychomoteur devient évident. L'enfant devient de plus en plus faible, et perd ses acquis psychomoteurs.

À l'examen ophtalmologique, dans la moitié des cas, il existe une macula rouge cerise. Occasionnellement, un aspect granulaire gris de la macula est retrouvé : c'est le « *macular halo syndrome* ». Les potentiels évoqués visuels sont anormaux ; cependant la vision n'est que rarement altérée. Les réflexes tendineux sont diminués, voire absents, et la pression du liquide céphalorachidien et l'électroencéphalogramme (EEG) sont généralement normaux.

Avec l'âge, la perte des fonctions motrices et la détérioration des capacités intellectuelles deviennent progressivement débilitantes. En plus, les enfants atteints présentent un amaigrissement frappant, avec un abdomen protubérant et des extrémités minces. Dans les dernières étapes de la maladie, une rigidité et une spasticité deviennent évidentes, avec perte complète de contact avec l'environnement. Les crises épileptiques sont rares.

La peau peut avoir une couleur ocre ou jaune brun. Des xanthomes ont été également observés chez certains enfants, à prédilection faciale et des membres supérieurs.

La maladie de NPA est de mauvais pronostic et conduit au décès vers l'âge de 2 à 3 ans (13).

Les résultats de laboratoire peuvent inclure des anomalies lipidiques telles que la baisse du cholestérol, des lipoprotéines de haute densité (HDL), l'hypertriglycémie et l'augmentation du cholestérol LDL.

De grandes cellules en mousse chargées de lipides sont observées dans le système réticulo-endothélial de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques, des vaisseaux sanguins, des cellules de Schwann du nerf périphérique, du système nerveux central et des cellules rétinienne.

La microscopie électronique révèle des inclusions lysosomales et des inclusions de myéline dans les nerfs périphériques, ce qui indique une myélinopathie sévère (5).

2)- Le type B :

C'est une forme chronique faite d'une atteinte viscérale et osseuse grave épargnant relativement le système nerveux central.

Contrairement à la NPA, la présentation clinique et l'évolution des patients atteints de maladie de Niemann-Pick type B (NPB) sont beaucoup plus variables. La plupart des patients sont diagnostiqués pendant l'enfance.

Dans ce type l'hépatosplénomégalie est constante et chez la plupart des patients NPB, existe une diminution de la diffusion pulmonaire, suite à l'infiltration alvéolaire, qui devient évidente pendant l'enfance, et progresse avec l'âge. Les individus sévèrement atteints peuvent présenter des complications pulmonaires compromettant leur vie. Ces patients ont une pression d'oxygène (PO₂) basse et une dyspnée d'effort. Des broncho-pneumonies sévères ont été décrites.

La radiographie thoracique peut montrer une infiltration nodulaire fine ou réticulaire diffuse des poumons.

Les patients sévèrement atteints peuvent avoir une infiltration importante du foie, conduisant à une cirrhose, une hypertension portale, et une ascite. Les hématomes et l'épistaxis sont très fréquents.

Rarement, une pancytopenie résulte d'un hypersplénisme pouvant aboutir à une splénectomie partielle ou complète (14, 15, 16).

Généralement, les patients NPB n'ont pas de manifestations neurologiques et sont intellectuellement intacts. Cependant, certains patients NPB ayant une macula rouge cerise ou une pigmentation grise périfovéale présentent quelques manifestations neurologiques minimales.

L'hypercholestérolémie avec une diminution marquée du taux de cholestérol HDL est commune, même chez les enfants.

Certains patients NPB présentent une ataxie cérébelleuse avec une atteinte extrapyramidale, ou des troubles psychiatriques. Il est probable que ces patients représentent une forme intermédiaire entre la NPA et la NPB (14, 15, 16).

Les patients atteints du type B peuvent survivre jusqu'à l'adolescence, voire l'âge adulte (17).



Le diagnostic des maladies de Niemann Pick types A et B est en règle évoqué devant les signes cliniques sus décrits. Le diagnostic de certitude repose sur le dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide des leucocytes, des cultures de fibroblastes cutanés ou de lymphoblastes. En général, l'activité résiduelle in vitro de la sphingomyélinase acide est inférieure à 10%. Les patients atteints de la maladie de Niemann Pick type A ont une activité résiduelle plus basse que les patients atteints du type B, mais cela ne permet pas de prédire la gravité de la maladie.

Le diagnostic prénatal peut être établi par la mesure de la sphingomyélinase acide sur les cultures d'amniocytes ou des villosités chorales. Les tests sont effectués chez les femmes enceintes atteintes de la maladie ou ayant des antécédents familiaux de l'affection type A ou B.

Le diagnostic moléculaire à la recherche d'une mutation du gène codant pour la sphingomyélinase acide, réalisable sur ADN génomique, n'est réalisé que dans un second temps, à titre complémentaire (18, 19).

3)- Le type C : (voir partie Discussion)

C'est une forme neuroviscérale d'expression plus modérée que le type A. elle paraît similaire cliniquement aux types A et B.

L'évolution est subaiguë mais elle est constamment fatale avant 20 ans. Biologiquement, la surcharge viscérale en sphingomyéline apparaît moins importante que dans le type B et le déficit en sphingomyélinase est modéré ou absent (1, 2, 5).

4)- Le type D :

C'est une forme réservée par Crocker à une ethnie particulière franco canadienne de Nouvelle-Ecosse. Elle est identique sur le plan biochimique et pathologique au type C. Elle n'en est qu'une variante géographique.

Ce type n'est plus utilisé dans la classification (1, 2).

5)- Le type E :

C'est une forme de l'adulte dont le mécanisme demeure inconnu. La symptomatologie est uniquement viscérale sans signes neurologiques avec une activité normale de la sphingomyélinase acide. Les adultes développent une atteinte générale des organes (incluant : poumons, foie, rate et SNC) mais trop peu de cas ont été rapportés pour en faire une description systématique (11).

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de la classification des principaux types des maladies de Niemann Pick (5).

Type	Age de début	Signes cliniques	Activité sphingomyélinase acide résiduelle	Evolution
Type A	Premiers mois de vie	Hépatosplénomégalie, atteinte pulmonaire interstitielle, apparition de signes neurologiques (hypotonie, régression psychomotrice), neuropathie périphérique, la tache maculaire rouge cerise.	<10 pour cent du témoin.	- Décès avant l'âge de 5 ans (vers 2 à 3ans souvent). - détérioration neurologique.
Type B	Début dans l'enfance.	Hépatosplénomégalie, thrombocytopénie, retard de croissance, atteinte osseuse, atteinte pulmonaire grave, tache maculaire rouge cerise, fonctions neurologiques relativement épargnées.	<10 pour cent du témoin.	-Longue évolution, survie jusqu'à l'adolescence voire l'âge adulte. -Complications respiratoires fréquentes.

Type C	Variable : va de la vie périnatale, l'enfance à l'âge adulte.	Grande hétérogénéité en fonction de l'âge de début. -ictère néonatal, HSMG, ascite, atteinte hépatique... -signes neurologiques au premier plan, troubles psychiatriques.	Normale ou subnormale.	-Décès avant l'âge de 20 ans. -Détérioration neurologique importante.
--------	---	---	------------------------	--

*METABOLISME
ET
PATHOGENIE*

Bien que les maladies de Niemann Pick entraînent une accumulation des sphingolipides et surtout de la sphingomyéline, le métabolisme et la pathogénie diffèrent en fonction des 2 entités qu'elles recouvrent : le type A et B d'un côté et le type C d'un autre côté.

I. TYPES A ET B :

1) - Métabolisme des sphingophospholipides :

L'anomalie biochimique responsable de la maladie de Niemann Pick type A et B est un déficit de l'activité de la sphingomyélinase acide qui a pour conséquence l'accumulation intralysosomale des sphingolipides et principalement de la sphingomyéline (20).

Les sphingolipides sont des molécules ubiquitaires présentes chez les cellules eucaryotes et certaines bactéries; ils ont une base sphingoïde commune, la sphingosine.

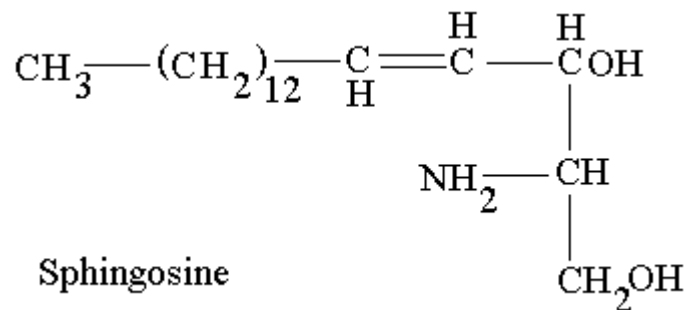


Figure 1 : structure de la sphingosine

Lorsque la sphingosine est liée à un acide gras par une liaison amide, on obtient une sphingosine N-acylée, communément appelée céramide. L'acide gras constitutif de la céramide est une chaîne carbonée, généralement saturée, contenant de 14 à 26 atomes de carbone. Ces deux chaînes carbonées (sphingosine et acide gras) forment la queue apolaire des SPL (21).

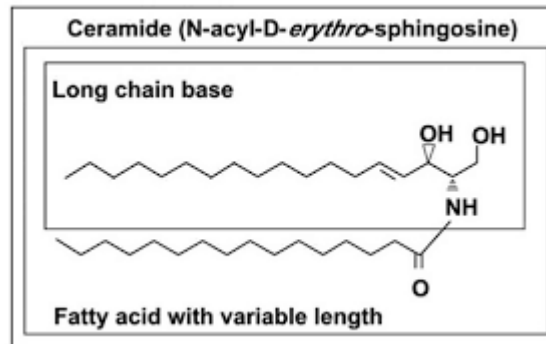


Figure 2 : structure de la céramide

En fonction de la nature de leur tête polaire, le groupe des SPL se divise en deux sous-groupes : les glycosphingolipides et les sphingophospholipides.

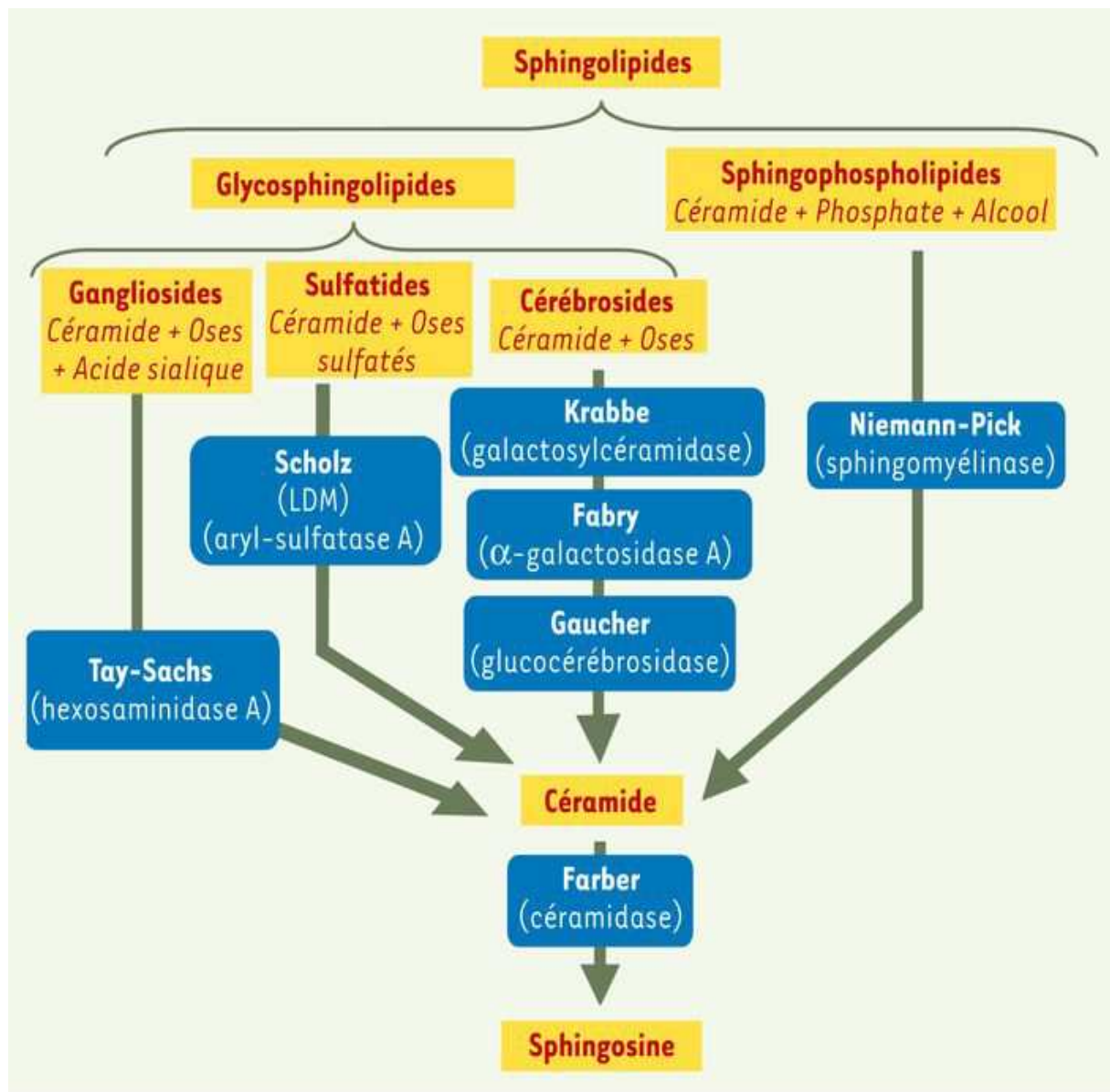


Figure 3 : schéma montrant la classification des sphingolipides (21)

a)-Les glycosphingolipides :

Ont pour tête polaire un groupement glucidique. Ils sont représentés par les cérebrosides, les sulfatides et les gangliosides. Ce sous groupe n'intéresse pas notre étude et ne sera donc pas détaillé.

b)- les sphingophospholipides :

Sont représentés par la sphingomyéline et ses dérivés : (céramide-1-phosphate, sphingosine-1-phosphate et sphingosylphosphorylcholine) (21).

b).1- sphingomyéline :

La sphingomyéline est la forme abondante des sphingophospholipides et peut représenter plus de 6 % des lipides totaux d'un neurone.

La tête polaire des sphingomyélines est un groupement phosphate lié à un alcool, la choline.

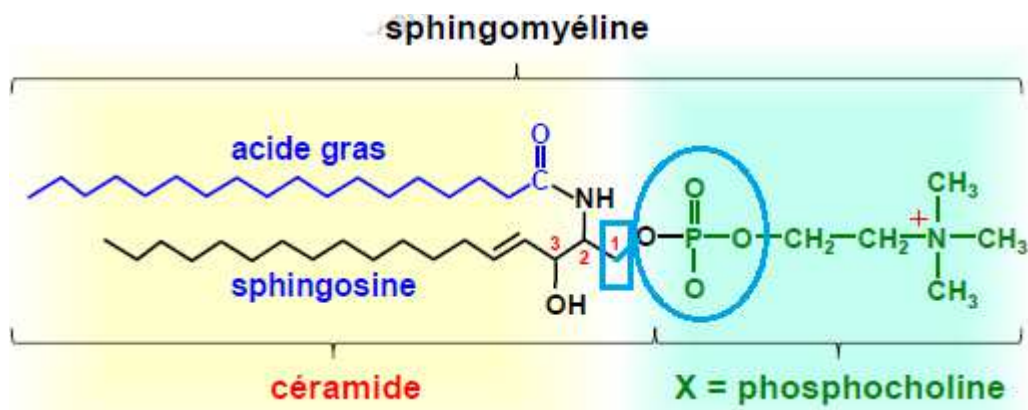


Figure 4 : structure de la sphingomyéline (22).

La sphingomyéline joue un rôle cytoprotecteur important en maintenant l'homéostasie de la membrane plasmique. Les propriétés structurales de la sphingomyéline lui confèrent, en effet, des fonctions protectrices contre les agressions externes.

La première étape du catabolisme de la sphingomyéline est l'hydrolyse de la liaison phosphodiester par une enzyme lysosomale : la sphingomyélinase acide (22).

b).2-Sphingomyélinase acide :

C'est l'enzyme déficiente dans la maladie de Niemann Pick type A et B. Il s'agit d'une enzyme ubiquitaire identifiée initialement au niveau du cerveau, du foie, et de la rate. Son activité peut être mesurée dans les cultures de leucocytes, lymphocytes, cellules amniotiques ou de fibroblastes cutanés. Son extraction du placenta et des urines est possible.

C'est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est d'environ 47kDA au niveau du cerveau et 90 kDA au niveau de la rate.

Cette enzyme lysosomale intervient dans la phase initiale du catabolisme de la sphingomyéline et libère de la céramide et de la phosphorylcholine dans le lysosome (22, 23).

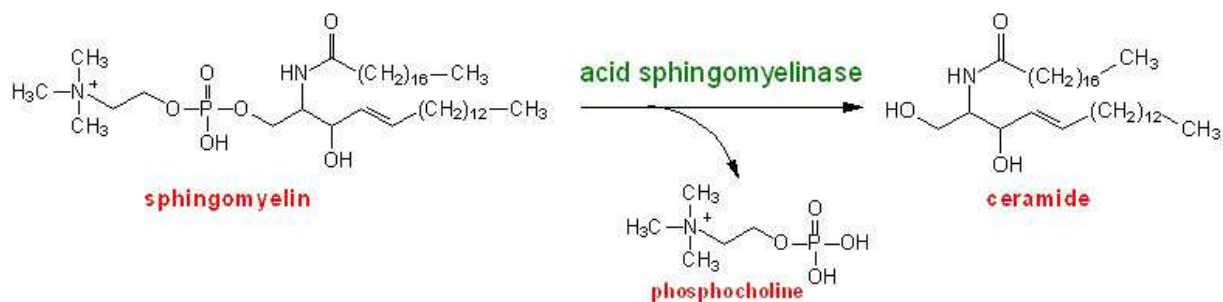


Figure 5 : Activité de la sphingomyélinase acide (23)

Le trafic d'ASM vers les lysosomes suit un chemin semblable à celui de la plupart des autres hydrolases lysosomales et il est dû principalement à la présence de résidus de mannose-6-phosphate sur des chaînes latérales d'oligosaccharide lié à N.

L'ASM nécessite du zinc pour une activité complète, et dans les lysosomes, l'enzyme devient complètement saturée avec ce cation. En plus du zinc, pour obtenir une activité complète de l'ASM, le résidu cystéine terminal (C629) du polypeptide doit être éliminé. Ceci inhibe vraisemblablement la formation de polymères de poids moléculaire plus élevé par l'intermédiaire de liaisons disulfure intermoléculaires.

De nombreux facteurs, y compris l'irradiation, le choc thermique, l'exposition des cellules à des pathogènes bactériens et d'autres, stimulent la translocation d'ASM (24)

Plusieurs inhibiteurs de l'activité de la sphingomyélinase acide ont été identifiés (antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques et des drogues cationiques) (22).

2) - Pathogénie :

La maladie de Niemann Pick est une maladie de surcharge lysosomale. Le lysosome est un organe cellulaire présent dans tous les tissus. Il est situé dans le cytoplasme et contient environ 40 enzymes, les hydrolases à pH optimum acide. Le lysosome dérive de l'appareil de Golgi sous la forme de lysosome primaire, organe limité par une membrane et contenant les enzymes lysosomales. Le lysosome primaire a un tropisme vers les vacuoles contenant le matériel à hydrolyser. La fusion des membranes réalise alors le lysosome secondaire au sein duquel les hydrolases acides peuvent digérer les substances accumulées.

L'accumulation dans le système vacuolaire de matériel ne pouvant être dégradé provoque l'accumulation du substrat sous forme libre dans le cytoplasme soit par rupture de la membrane vacuolaire soit du fait de l'impossibilité pour ces substances de pénétrer dans la vacuole surchargée. Cette surcharge provoque une désorganisation et une souffrance

cellulaire.

Schématiquement on distingue :

- **les surcharges primaires** : qui peuvent être physiologiques avec l'accumulation dans le lysosome de substance dont la dégradation n'est normalement pas possible, ou héréditaires avec un déficit d'activité enzymatique lysosomale.

Dans ce cas, le matériel non dégradé va s'accumuler plus ou moins vite selon l'importance du déficit, entraînant une souffrance cellulaire plus ou moins rapidement. Ceci explique le temps de latence parfois important qui peut précéder l'expression clinique de certaines maladies de surcharge.

- **les surcharges secondaires** : elles sont acquises, sans qu'un déficit enzymatique ne soit mis en évidence. Une surcharge en lipides peut être la conséquence d'un traitement médicamenteux tel des antidépresseurs tricycliques, la chloroquine ou l'amiodarone. Ces substances ont en commun de posséder un pôle hydrophile constitué d'une chaîne latérale cationique et d'un pôle hydrophobe constitué d'un groupement aromatique non polaire.

Elles pénètrent dans le lysosome et se lient fortement aux phospholipides; et rendent inefficace l'action des enzymes lysosomales (25).

Les types A et B de la maladie de Niemann-Pick (NP) résultent de l'activité déficiente de la sphingomyélinase acide. Le défaut enzymatique entraîne une accumulation pathologique de la sphingomyéline et d'autres lipides dans le système monocyttaire-macrophage (le système réticuloendothélial), le site principal de la pathologie chez les patients atteints de NP. Le dépôt progressif supplémentaire de la sphingomyéline dans le SNC entraîne une évolution neurodégénérative observée dans le NP de type A, qui partage des manifestations de la maladie systémique avec le NP de type B (26).

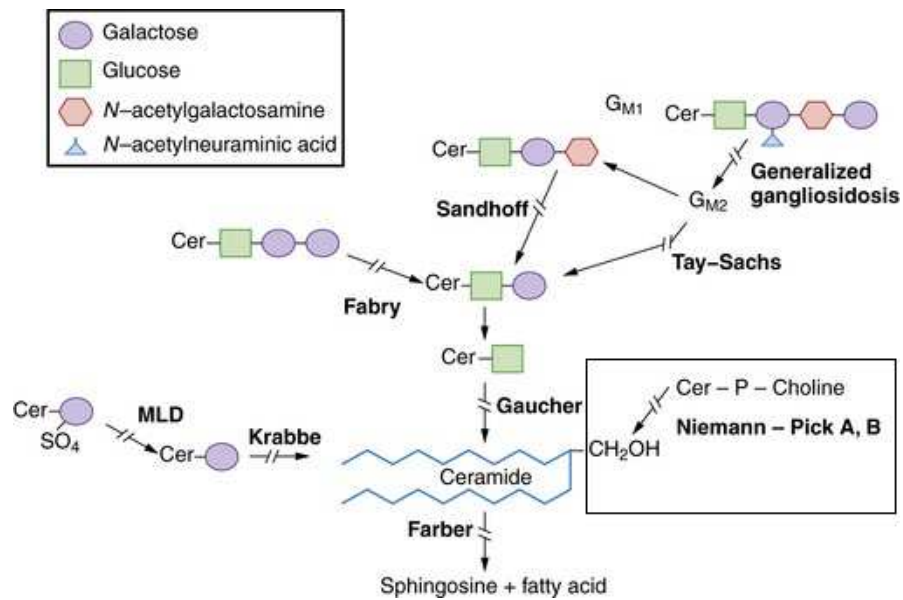


Figure 6 : schéma des sphingolipidoses montrant les niveaux auxquels apparaît le blocage de chaque maladie en particulier la maladie de Niemann Pick (27).

II. LE TYPE C :

1)- Métabolisme :

Le type C de la maladie de NP est caractérisé par une séquestration lysosomale du cholestérol internalisé par endocytose avec des anomalies subséquentes du métabolisme intracellulaire du cholestérol.

Le cholestérol a une double origine alimentaire et par synthèse endogène. Son taux dépend à la fois de sa synthèse, de son transport et de son catabolisme. La synthèse est contrôlée par l'HMG-COA réductase, enzyme clé de la voie de synthèse du cholestérol. Le transport est assuré par des lipoprotéines-LDL-riche en Apo- β qui le transportent vers les cellules périphériques contenant des récepteurs LDL. Enfin, le catabolisme du cholestérol est contrôlé par la 7- α hydroxylase qui le transforme en acides biliaires (4, 28).

Au niveau des cellules périphériques contenant des récepteurs LDL, il se produit une reconnaissance du LDL, puis son internalisation par formation d'une vésicule d'endocytose, puis migration et fusion de plusieurs vésicules pour former des endosomes. L'étape suivante est la fusion avec le lysosome qui est riche en enzymes hydrolytiques. Ces enzymes hydrolysent le cholestérol estérifié et produisent un cholestérol libre et des acides gras.

L'apo- β sera coupé en acides aminés (4, 28).

Dans les cellules normales, ce cholestérol est transporté rapidement hors des endosomes vers la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique (29).

Le cholestérol libre a trois actions :

- * il agit sur la HMG-COA réductase, réduisant ainsi la synthèse de novo.
- * Il augmente la synthèse des récepteurs des LDL
- * Il favorise l'estérification sous l'action de l'acétyl-COA acyle transférase (ACAT).

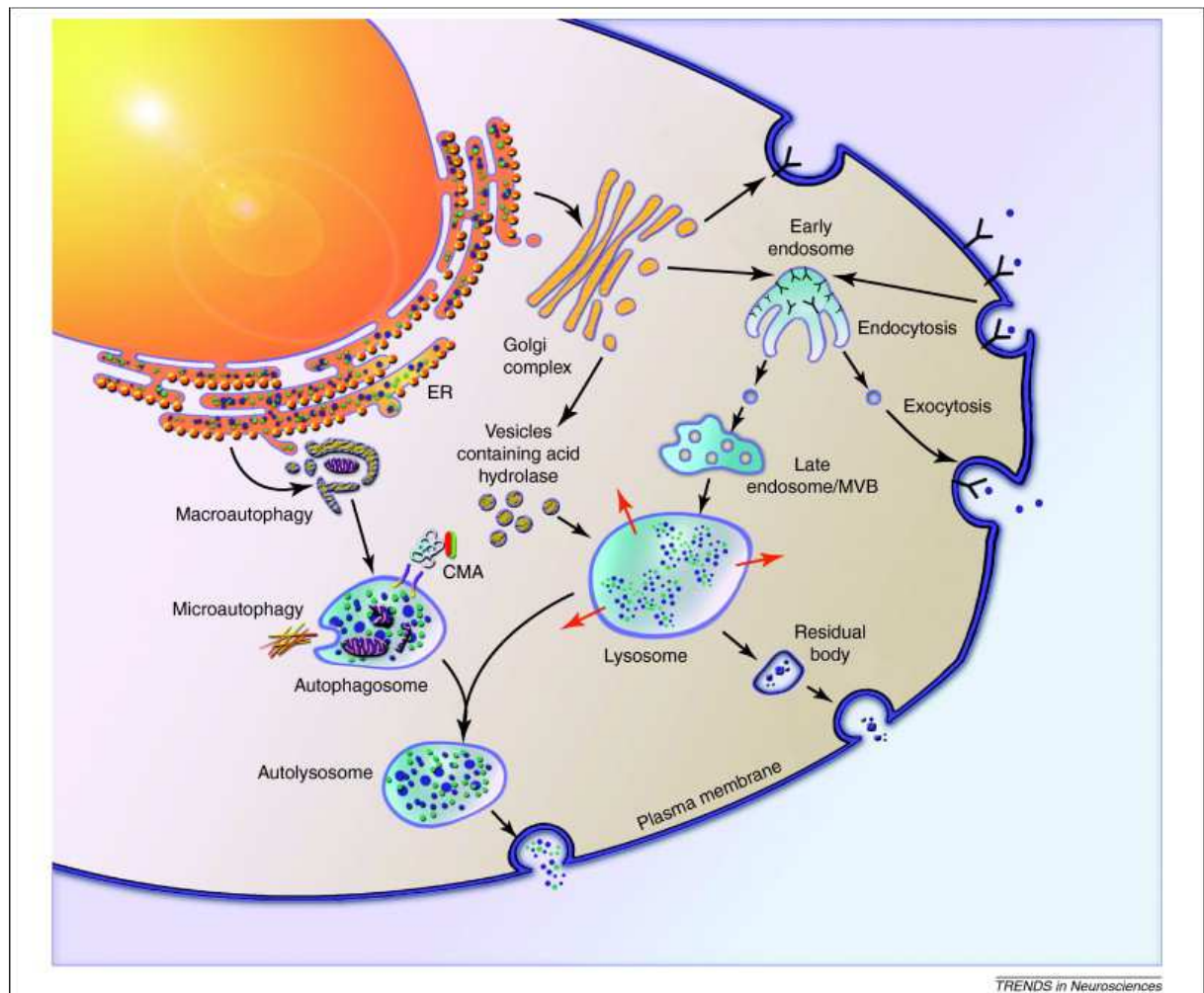


Figure 7 : schéma montrant le transport du cholestérol dans le compartiment lysosomal (30).

2)- Pathogénie :

Dans la maladie de Niemann-Pick type C, l'internalisation et l'hydrolyse lysosomale des LDL s'effectuent normalement mais le cholestérol libre reste séquestré à l'intérieur du lysosome. Le transport ultérieur du cholestérol, qui passe par l'appareil de Golgi, est aussi bloqué en partie au niveau du compartiment transgolgien. De ce fait, le cholestérol transitant par le lysosome n'est pas distribué normalement aux autres compartiments cellulaires, en particulier à la membrane plasmatique, ni au réticulum endoplasmique. En conséquence, les réactions d'homéostasie sont considérablement retardées: la formation d'esters de cholestérol est plus particulièrement affectée, la répression de la synthèse de novo via l'hydroxyméthylglutaryl (HMG)-COA réductase est ralentie ainsi que la biosynthèse des récepteurs des LDL (29, 31, 32, 33, 34).

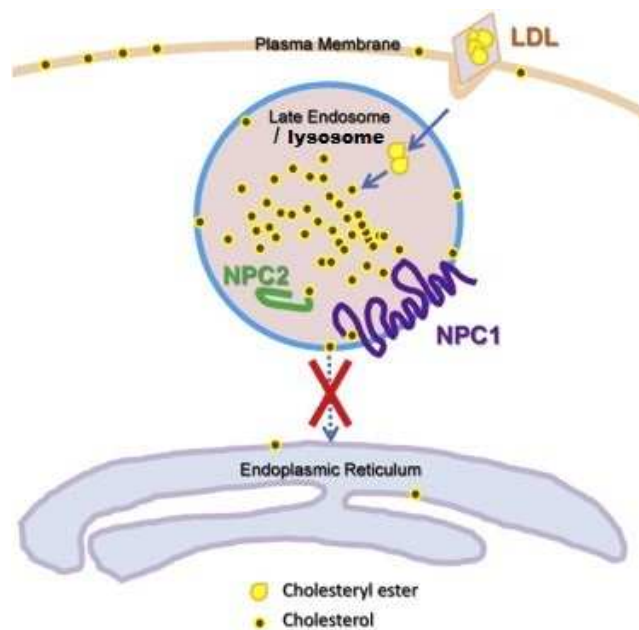


Figure 8 : schéma illustrant le mécanisme de la maladie de Niemann Pick type C (34).

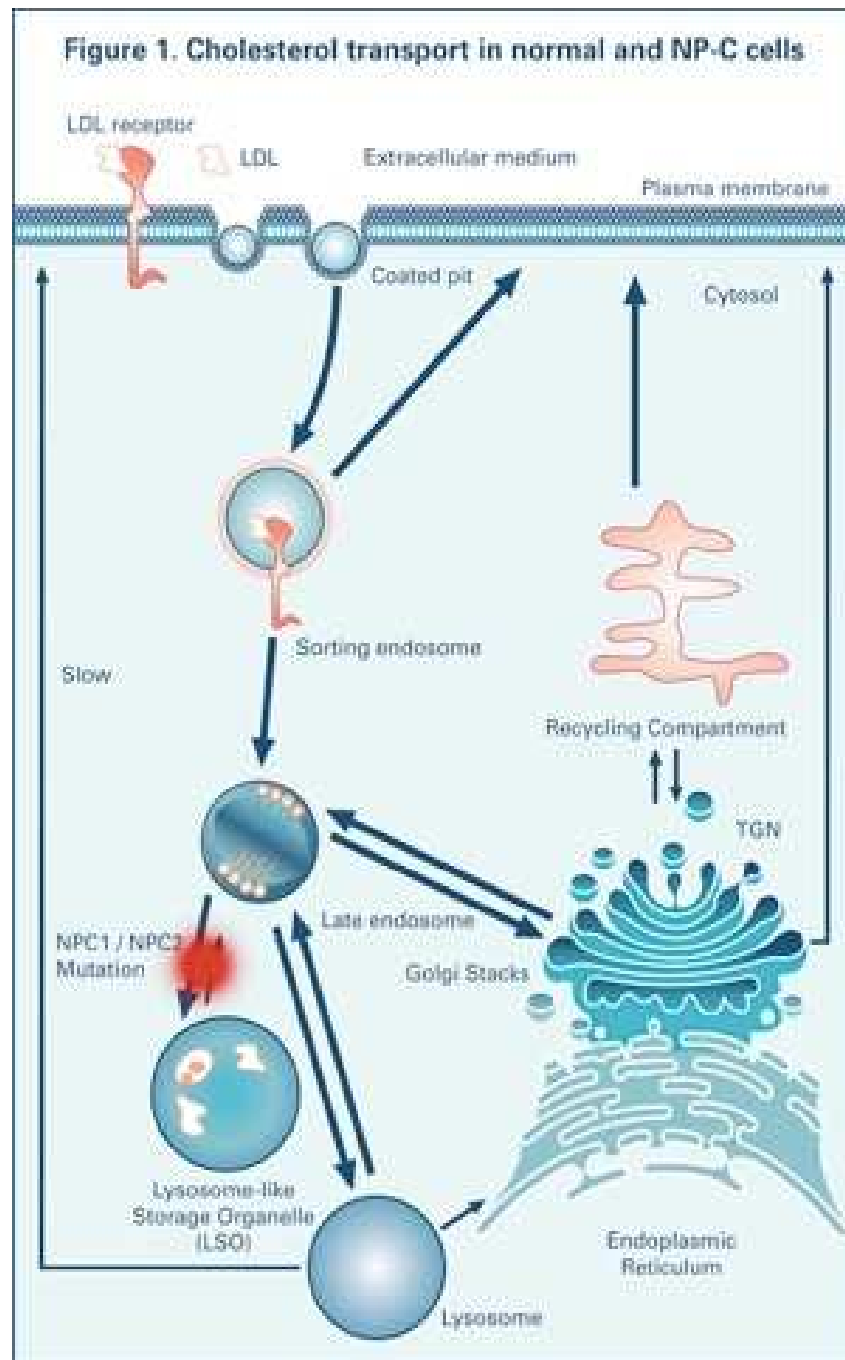


Figure 9 : mécanisme de la maladie de Niemann Pick type C (34)

L'accumulation de la sphingomyéline semble liée au stockage du cholestérol lysosomal, puisque l'activité sphingomyélinase peut être fortement modulée dans les cultures de fibroblastes de patients atteints de la maladie de Niemann-Pick C par incubation en présence ou en l'absence de lipoprotéines de faible densité. L'accumulation du cholestérol pourrait également moduler l'hydrolyse de la glucosylcéramide, ainsi que le trafic de protéines endosomales tardives telles que Rab 9 et les récepteurs mannose-6-phosphate, deux acteurs clés dans le fonctionnement normal du système endosomal / lysosomal. Il existe donc de bonnes preuves que l'accumulation de cholestérol dans le compartiment endosomal / lysosomal tardif peut altérer les voies du trafic vésiculaire (29, 31, 32, 33, 34).

Ces résultats suggèrent que dans la maladie NPC, l'accumulation de lipides se produit en réponse au blocage d'une fonction de ces catalyseurs critiques de transfert de membrane.

Le défaut d'estérification du cholestérol peut être majeur (de type classique: inférieur à 10 pmol/mg en sachant que le taux normal est de 2950 plus ou moins 1200 pmol/mg), ou bien beaucoup plus modéré de type variant.

Bien que les anomalies du métabolisme du cholestérol jouent un rôle clé dans la pathogénie de la maladie de Niemann-Pick type C, il existe une dysfonction plus générale et plus complexe du métabolisme intracellulaire des lipides.

Dans le foie et la rate des cas typiques, on observe une lipidose complexe et modérée associant cholestérol non estérifié, sphingomyéline, bis (mono acylglycéro) phosphate, glucosylcéramide et lactosylcéramide, sans prédominance d'un composé particulier.

La pathogenèse de la dysfonction neuronale apparaît beaucoup plus complexe, puisque le cholestérol cérébral est synthétisé localement, principalement par des cellules oligodendrogiales et dans une moindre mesure par des astrocytes et des neurones.

La substance grise est plus spécifiquement affectée.

Il existe des anomalies des glycolipides (accumulation du glycosylcéramide. De lactosylcéramide, de gangliosides GM3 et GM4 d'asialo-GM2) (31, 32, 33).

.

*GENETIQUE
ET
DIAGNOSTIC
ANTENATAL*

I. GENETIQUE:

Les maladies de Niemann Pick sont des affections génétiques dont le mode de transmission est autosomique récessif.

1)- Type A et B :

a)- Le gène de la sphingomyélinase acide (ASM) :

L'ASM est produite à partir d'un seul gène : SMPD1 (sphingomyéline phosphodiesterase 1).

Le locus du gène ASM se situe dans la région 11P15.1 à 11P15.4 du bras court du chromosome 11. Cette région chromosomique est un hotspot pour l'empreinte dans le génome humain et des études ont montré que le gène SMPD1 est préférentiellement exprimé à partir du chromosome maternel (19).

C'est un gène long de 5kb qui se compose de 6 exons et 5 introns. L'exon 2 est le plus large, codant pour 44% de la protéine.

L'isolement de l'ADN complémentaire de l'ASM en 1989 est à l'origine de l'identification du gène et de ses mutations (19, 35).

b)- La génétique moléculaire de la maladie de Niemann Pick A et B :

Quatre Vingt dix neuf mutations responsables du type A et B ont été identifiées, dont 81 non-sens et faux sens, 12 délétions, 5 insertions et une mutation d'un site d'épissage (36).

L'anomalie la plus fréquente dans le type A, est la mutation R496L, à l'état homozygote. Elle correspond à la mutation G... T en position 1487 sur le nucléotide, responsable de la substitution arginine-leucine en position 496 sur la protéine. La mutation R496L est retrouvée à l'état hétérozygote chez les juifs ashkénazes ayant une maladie de Niemann Pick type B.

La mutation R608 del, qui correspond à une délétion de trois bases au niveau des nucléotides 1821 à 1823 entraînant la perte d'un résidu arginine en position 608 a été la première décrite pour le type B. cette mutation est la plus fréquemment retrouvée dans la population nord africaine.

En 1991, Levran montre que les patients ayant une maladie de Niemann Pick de type B et qui sont homozygotes pour la mutation R608 ont une activité enzymatique suffisante qui explique l'absence de manifestations neurologiques. Cependant la maladie semble être moins sévère dans les formes homozygotes R608/R608 que dans les formes hétérozygotes R608/R496L car le déficit en sphingomyélinase est moins profond dans la maladie de Niemann Pick type A. Avec la mutation R496L à l'état homozygote les patients présentent une activité enzymatique très basse qui explique la présence des signes neurologiques, et la sévérité des symptômes cliniques (37).

Tableau 2 : Corrélation phénotype/génotype dans les types A et B de la maladie de Niemann Pick d'après Levran et al (37).

Génotype	Phénotype	Activité de la sphingomyélinase (nmol/h/mg)	Activité de la sphingomyélinase (% de la valeur normale)
R496L/R496L	Type A	0,33 (0,21-0,47)	0,7
R496L/R608 del	Type B	2,23 (1,8-2,3)	4,8
R608 del/ R608	Type B	5,95 (5,1-6,9)	12,8

2) - Type C:

Deux groupes génétiques complémentaires ont été identifiés dans la maladie de NPC par des études d'hybridations de cellules et d'analyses de linkage : il s'agit de mutations au niveau des gènes NPC1 et NPC2.

NPC1 et NPC2 sont des protéines de propriétés assez différentes. *NPC1* est une assez grosse protéine transmembranaire, non sécrétée, non recaptée, localisée essentiellement dans les endosomes tardifs. Par contraste, *NPC2* est très petite et soluble ; transportée au lysosome par la voie du mannose-6-phosphate, elle est sécrétée et recaptée (argument en faveur d'un possible effet d'une greffe de moelle dans *NPC2*). Bien que leurs fonctions exactes ne soient pas encore totalement élucidées, les protéines *NPC1* et *NPC2* sont considérées comme des protéines de transport. Les études chez les patients et les modèles murins ont montré que les deux protéines ont une action concertée, séquentielle, mais non synergique, dans une même voie métabolique (10).

Chez l'homme, le gène défectueux est *NPC1* dans 90 à 95 % des cas; il a été isolé sur le chromosome 18q11.2.

HE1/NPC2 a été récemment identifiée comme la protéine mutée dans le complément mineur de la maladie, et se trouve sur le chromosome 14q24.3. La séquence génomique complète du NPC1 est de 57 kb et contient 25 exons, tandis que HE1/NPC2 est de 13.5 kb et contient 5 exons. L'analyse des mutations a révélé plus de 100 altérations différentes tout le long du gène *NPC1*, et un grand nombre de ces altérations peut représenter des polymorphismes. La majorité de ces mutations sont non-sens, ou bien un faux-sens qui altère la division de l'ARN messenger (ARNm). Il existe plusieurs petites insertions ou délétions, dont certaines génèrent des codons stop prématurés. Une des mutations les plus prévalentes, la substitution I106LT, est un allèle mutant fréquent chez les patients originaires de l'Europe de l'Ouest, et corrèle avec une forme « classique » juvénile de la maladie. La majorité des patients NPC2 présente des mutations aboutissant à une forme rapidement progressive et sévère de la maladie. Cependant, un nouveau cas de NPC2 avec une forme tardive de la maladie, présentant une atteinte cognitive diffuse et une atteinte frontale focale, a été décrit. Il est typique que le phénotype clinique de la maladie ne soit pas prédit par le phénotype

biochimique ou la mutation *NPC1*. Puisque Les symptômes cliniques et les phénotypes cellulaires et biochimiques sont similaires dans la NPC1 et la NPC2, ces deux produits de gènes pourraient travailler en tandem, ou séquentiellement (13).

Le séquençage de NPC1 et NPC2 peut être réalisé dans plusieurs laboratoires spécialisés. L'identification de mutations dans NPC1 peut parfois être difficile et nécessiter l'analyse combinée de l'ADN génomique et de l'ADNc.

En raison de la présence de nombreux polymorphismes dans ces gènes, l'interprétation des variations de séquence doit être faite avec prudence. Le phénotype biochimique “variant” est associé à certaines mutations préférentielles de NPC1 (mutations faux-sens du gène, situées dans un sous domaine de la boucle luminale riche en cystéines). Notons que certains auteurs s'accordent à dire que la mutation portant sur l'allèle I179S du gène NPC1 serait plus fréquemment associée aux formes de l'adulte avec symptômes psychiatriques. Certains auteurs ont également mis en évidence le fait que même les hétérozygotes pour NPC – au moins, ceux présentant une mutation du gène NPC1 – peuvent présenter des signes caractéristiques de la maladie à l'examen cytologique (cellules de surcharge spumeuses ou histiocytes “bleu mer” à l'examen microscopique de la moelle osseuse) ou biochimique, voire même présenter des symptômes cliniques (splénomégalie ou signes neurologiques), remettant alors en cause le vieux paradigme de “maladie autosomique récessive”, mais des études complémentaires demeurent toutefois nécessaires afin de confirmer ce dernier point.

L'analyse moléculaire des gènes est essentielle pour confirmer le diagnostic chez les patients ayant un phénotype biochimique “variant”. Cette analyse est également proposée en cas de nécessité d'un diagnostic prénatal. En cas de forte suspicion clinique, un diagnostic génétique doit être proposé, même en cas de normalité du test à la filipine (2,33, 38).

II. DIAGNOSTIC PRENATAL ET DETECTION DES PORTEURS HETEROZYGOTES :

La maladie de Niemann Pick se transmet sous un mode récessif. Au moment de la conception; les frères et sœurs d'un patient atteint de NP (maladie de Niemann Pick) ont 25% de chance d'être atteints de la maladie, 50% de chance d'être un porteur non affecté et 25% de chances d'être non affecté et non transporteur (5).

- Lorsqu'un cas index a été détecté dans une famille, une étude des parents est nécessaire afin de vérifier la ségrégation allélique. Cette étude permettra éventuellement de dépister les porteurs hétérozygotes chez d'autres membres de la famille.

- Un conseil génétique peut être proposé, une fois les mutations sont identifiées afin d'informer sur les risques éventuels de transmission à la descendance.

- Un diagnostic prénatal peut être proposé aux couples ayant déjà eu un enfant atteint de la maladie de Niemann Pick. L'identification des mutations chez un nouvel enfant, et pour lequel les parents désirent un diagnostic prénatal, est une priorité. L'ADN des deux parents doit être étudié avant le conseil génétique final (39).

1)- Type A et B :

Pour le diagnostic prénatal dans les types A et B, le dosage de la sphingomyélinase utilisant une méthode appropriée en termes de spécificité et de sensibilité est dans la plupart des cas la méthode de choix, puisqu'il est applicable à de petits échantillons de villosités chorales non cultivées et permet une réponse rapide (même jour si nécessaire). Les activités spécifiques sont significativement plus élevées dans les cellules des villosités chorales cultivées ou les cellules de liquide amniotique ; mais la réponse peut être retardée d'au moins 3 semaines. L'analyse de la mutation, de manière optimale sur un échantillon de villosités chorales non cultivées, est également appropriée pour le diagnostic prénatal, à condition que les mutations ASM aient été identifiées dans le cas index et / ou le couple à risque, rarement

dans certaines populations avec des allèles mutants communs (Juifs ashkénazes, nord-africains, serbes). Un avantage potentiel est que de nombreux laboratoires ont une expertise dans les techniques de génétique moléculaire, alors que peu ont l'expertise requise pour l'analyse sphingomyélinase. Cependant, le risque d'erreur dû à la contamination maternelle est plus grand avec l'approche de la génétique moléculaire par rapport à l'analyse enzymatique, si seulement l'échantillonnage des villosités chorales est utilisé (40).

2)- Type C :

Le diagnostic prénatal est réalisé idéalement à partir de biopsie de villosité chorales à 10-12 semaines. L'analyse génétique en biologie moléculaire est la méthode de choix et peut être réalisée directement sur les cellules des villosités chorales non cultivées.

A l'inverse, un diagnostic prénatal par test biochimique nécessite une culture (39).

Les échantillons des villosités chorales cultivés sont préférables aux cellules fluides amniotiques cultivées, puisque la réponse sera atteinte plus tôt et que les cellules amniotiques épithéliales peuvent donner une réponse faussement négative.

Deux tests sont généralement utilisés:

- 1) le test dit de filipine, qui montre une accumulation de cholestérol non stérilisé dans les vésicules périnucléaires après fixation cellulaire, coloration par filipine et microscopie à fluorescence.
- 2) la cinétique de la formation d'esters de cholestérol induite par LDL, montrant une déficience marquée ou significative.

Ces tests sont longs et compliqués, et nécessitent un laboratoire expérimenté. De plus, des altérations moins sévères ont été décrites dans une proportion de patients (appelés «variants»). Le test de filipine sur des cellules cultivées en milieu régulier ne sera pas diagnostique dans plus de 80% des cas. Afin de ne pas manquer les cas «variant», un dosage plus complexe doit de préférence être utilisé, dans lequel les cellules sont préconditionnées pendant deux à trois jours dans un milieu déficient en lipoprotéines et ensuite mises à l'essai

pendant 24 heures avec un milieu enrichi en LDL humaine pure. Le phénotype variant est déterminé par des mutations spécifiques (40).

La stratégie biologique n'est pas applicable au diagnostic prénatal de familles ayant un phénotype 'variant'. D'autre part, il a été appliqué avec succès à un grand nombre de familles NPC avec des anomalies marquées (le phénotype «classique»). Un avantage de cette approche est que les mêmes tests sont applicables à la NPC1 et NPC2 familles. Tous les avertissements et précautions discutés par Vanier et al. (1992), en particulier la nécessité de contrôles parallèles, restent vraies. Pour minimiser le risque de MCC sur CVS cultivé, l'étude séparée de cultures à partir de plusieurs explants et l'utilisation concomitante de marqueurs ADN est recommandée (40).

En bref, cette stratégie est fiable, mais techniquement difficile, et il est essentiel d'avoir étudié les cellules du cas index avant de s'engager dans un diagnostic prénatal. Les hétérozygotes montrent souvent un profil de filipine anormal, dans certains cas aussi prononcé que dans les patients «variant», et au cours des huit dernières années notre pratique était d'étudier les fibroblastes des deux parents avant le conseil génétique final. Compte tenu des inconvénients de l'approche biologique (essais complexes, retard de cinq à six semaines pour la réponse, 20% des familles inadmissibles), l'identification des gènes NPC1 et NPC2 / HE1 était une étape cruciale pour l'amélioration du test prénatal. L'analyse de la mutation sur le CVS direct est rapide et permet également le diagnostic prénatal dans les familles «variantes».

À l'inverse, il faut que les mutations pathogènes aient été identifiées dans le proband ou que l'étude familiale ait été informative pour les marqueurs liés. Malheureusement, le gène NPC1, impliqué dans 95% des familles, est grand (ADNc de 4,7 Kb, 25 exons, gène de 57 Kb). À l'exception de quelques allèles mutants courants, la mutation est complexe, avec plus de 100 mutations publiées à ce jour et le génotype de certains patients est resté incomplet après séquençage de la région codante entière. Pour le diagnostic prénatal, les polymorphismes exoniques peuvent être utiles. Pour les mutations plus courantes, des tests simples ont été publiés. Dans le cas où un seul allèle a été identifié, il est intéressant de tester cette mutation sur CVS direct tandis que la culture est en croissance, puisque son absence exclut un fœtus affecté. Pour les (rares) familles NPC2, la situation est totalement différente.

Le problème réel réside dans leur reconnaissance comme NPC2, étant donné que les tests de complémentation génétique pour NPC ne sont effectués que dans quelques laboratoires dans le monde, et non systématiquement.

En conclusion, le diagnostic prénatal de Niemann-Pick type C reste dans de nombreux cas une procédure complexe, malgré l'identification récente des gènes sous-jacents (40).

*MATERIELS
ET METHODES*

I. TYPE D'ETUDE :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive.

II. POPULATION CIBLE :

Notre étude est faite autour d'une patiente présentant une maladie de Niemann Pick de type C; et prise en charge au sein du service P IV de l'hôpital d'enfants de Rabat, sur une période de 10 mois s'étalant du mois d'avril 2011 au mois février 2012.

Les autres types ne seront pas traités sans la partie discussion.

III. COLLECTE DE DONNEES :

Notre source de données était :

- Les dossiers médicaux du service P IV de l'hôpital d'enfants de rabat.
- Les registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.
- Les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles réalisées.

IV. OBSERVATION CLINIQUE

*OBSERVATION
CLINIQUE*

Il s'agit de M.B de sexe féminin âgée de 14 ans issue d'un mariage consanguin; qui a présenté à l'âge de 3 ans une distension abdominale, une hépatopathie a été diagnostiquée?? (Non documentée) sans suivi ultérieur ; admise le mois d'avril 2011 pour retard statural et régression psycho-motrice.

La patiente a présenté 3 ans avant son admission une stagnation de la croissance staturale, associée à des troubles de la marche avec une diminution de l'acuité auditive et une régression psychique ayant induit des difficultés et un retard scolaires.

-L'examen à l'admission trouve une patiente en bon état général ; apyrétique ayant des conjonctives légèrement décolorées; et présentant un morphotype particulier: une hypomimie faciale, hyperplasie malaire, ensellure nasale, avec des orifices narinaux larges.

Elle présentait un retard statural chiffré à (-2,-3 DS) pour une taille de 144 cm et un retard pondéral à (-1 DS) pour un poids de 37 kg.

-A l'examen neurologique on note une marche ataxique, avec des tremblements intentionnels des extrémités, et des troubles de la coordination réalisant un syndrome cérébelleux statique et cinétique.

La Sensibilité et la motricité sont normales. Le tonus, les reflexes ostéotendineux, ainsi que l'examen des paires crâniennes sont normaux.

On note chez notre patiente une lenteur psychique avec un repli sur soi.

-L'examen de la cavité buccale met en évidence une hypertrophie gingivale, avec des dents pointues.

-A L'examen abdominal on trouve un abdomen souple distendu; sans matité déclive des flancs ni circulation veineuse collatérale, une hépatomégalie à bord inférieur mous était palpable (FH= 14 cm), une pointe de rate était perçue.

-La patiente était stable sur le plan hémodynamique avec une tension artérielle à 11/7 cmHg ; une fréquence cardiaque normale.

-L'examen pleuropulmonaire était sans particularités.

-Une protrusion thoracique, et une cyphose dorsale sont notées au niveau ostéoarticulaire.

-L'examen des organes génitaux externe ainsi que l'examen cutanéomuqueux étaient sans anomalies

En conclusion : il s'agit d'une patiente issue d'un mariage consanguin ayant comme antécédent personnel une hépatopathie non documentée, admise pour retard psychomoteur et retard de croissance chez qui l'examen clinique trouve un morphotype particulier, une HSMG avec un syndrome cérébelleux statique et cinétique.

-Un bilan biologique a été réalisé : la numération formule sanguine a objectivé une anémie normochrome normocytaire à 10g/dl, les lignées blanche et des plaquettes étaient normales.

-Le bilan inflammatoire était normal.

-Un début d'acidose était objectivé avec RA à 17 meq/l, les électrolytes normaux, le bilan phosphocalcique et le bilan hépatique avec le taux de prothrombine sont sans anomalies.

-La protidémie et l'albuminémie étaient normales.

-Une protéinurie d'origine tubulaire (albumine normale) ; et une Hématurie microscopique ont été objectivées.

-Le bilan rénal était en faveur d'une insuffisance rénale modérée avec une urée à 0,5 g/l, une créatinine à 12 mg/l, une clairance à la créatinine à 67 ml/min/1.73.

-Les reins sont de taille normale différenciés sur l'échographie abdominale.

-On a réalisé des sérologies de l'hépatite: B et C ainsi que la sérologie rétrovirale de l'HIV revenues toutes négatives.

- Devant le morphotype particulier de la patiente et l'association de signes neurologiques avec des signes systémiques : (HSMG), l'atteinte rénale (IR); la normalité du bilan infectieux et inflammatoire ; on s'est orienté vers une maladie neurométabolique.

- La radiographie pulmonaire standard était normale.

- L'audiogramme a objectivé une surdité de transmission bilatérale.

- Une IRM cérébrale et un examen ophtalmologique ont été réalisés dans le cadre du bilan métabolique sont revenus sans anomalies; ainsi que les dosages de : la cuprémie-cuprurie (maladie de wilson); la céruléoplasmine (métabolisme du fer: hypocéruléoplasminémies); celui de la sphingomyélinase acide (Mdie Niemann-Pick A et B surtout le type A dans notre contexte) avec la chromatographie des acides aminés sont revenus normaux.

- Une ponction biopsie hépatique (PBF) a été faite :

PBF mesurant 10 mm. Le parenchyme hépatique est d'architecture conservée.

Les hépatocytes accusent quelques signes de souffrance : ballonnisation.

Entre les travées de Remak on note de nombreuses cellules de kupffer de grande taille à noyau punctiforme et à cytoplasme élargi spumeux ou feuilleté. Ces cellules sont tantôt isolées ou le plus souvent groupées en amas.

Ces amas sont notés également autour des espaces portes.

Pas de cellules inflammatoires ni fibrose.

Conclusion : PBF montrant essentiellement une infiltration massive du parenchyme par des cellules de surcharge "bleu mer" évoquant une maladie de Niemann Pick.

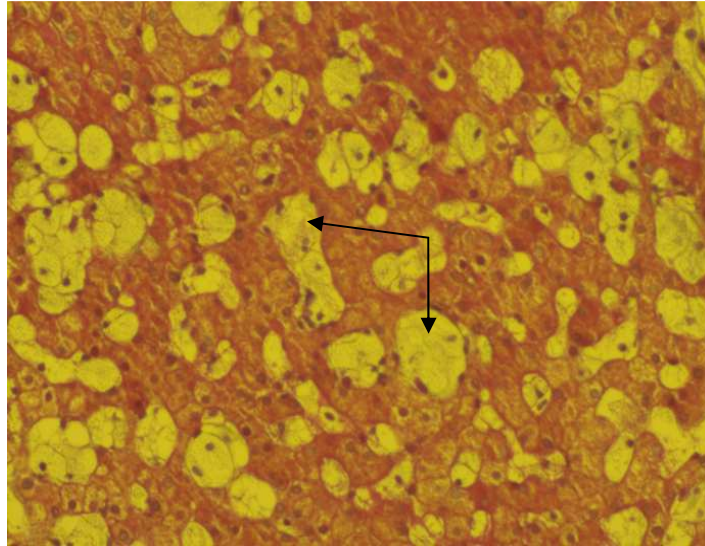


Figure 10 : PBF11/862, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques/ hôpital d'enfants de Rabat, Pr Alhamany.Z : coloration HE (G10x10) montrant les sinusoides occupés par des cellules claires spumeuses (cellules de surcharge)

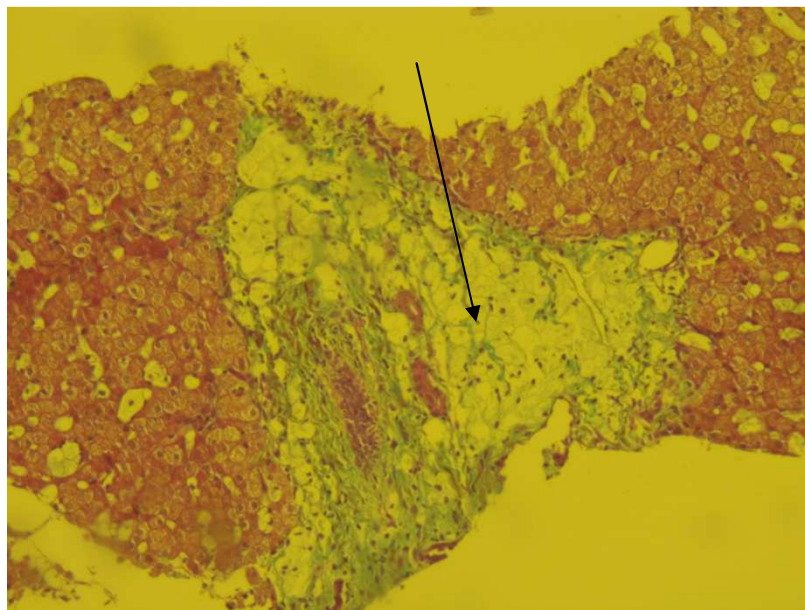


Figure 11 : PBF11/862 laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques/ hôpital d'enfants de Rabat, Pr Alhamany.Z : coloration au trichrome. (G40x10) montrant un espace porte occupé par des amas de cellules claires spumeuses : histiocytes "bleu mer".

- On a réalisé une ponction biopsie rénale (PBR):

PBR 11/1347 :

Carotte de 8 mm comportant un seul glomérule en PAC.

Le tissu interstitiel : est considérablement remanié par une fibrose lâche, parcouru de quelques éléments inflammatoires, lympho-plasmocytes, mais surtout de larges plages de grandes cellules spumeuses, au noyau le plus souvent central.

Les tubes : le plus grand des tubes montre une atrophie (> 50%), d'autres sont dilatés (ischémiques) et renferment des cylindres hématiques.

Les vaisseaux : les artérioles montrent une paroi épaissie laissant percevoir une lumière parfois virtuelle (cellules spumeuses).

RC : négatif.

Conclusion : PBR peu fournie en glomérule montrant des lésions de néphrite interstitielle chronique avancée, avec amas de cellules spumeuses (histiocytes bleu mer). Ces cellules peuvent correspondre aux cellules de surcharge observées au niveau du foie (11/862) suspectes de maladie de Niemann Pick.

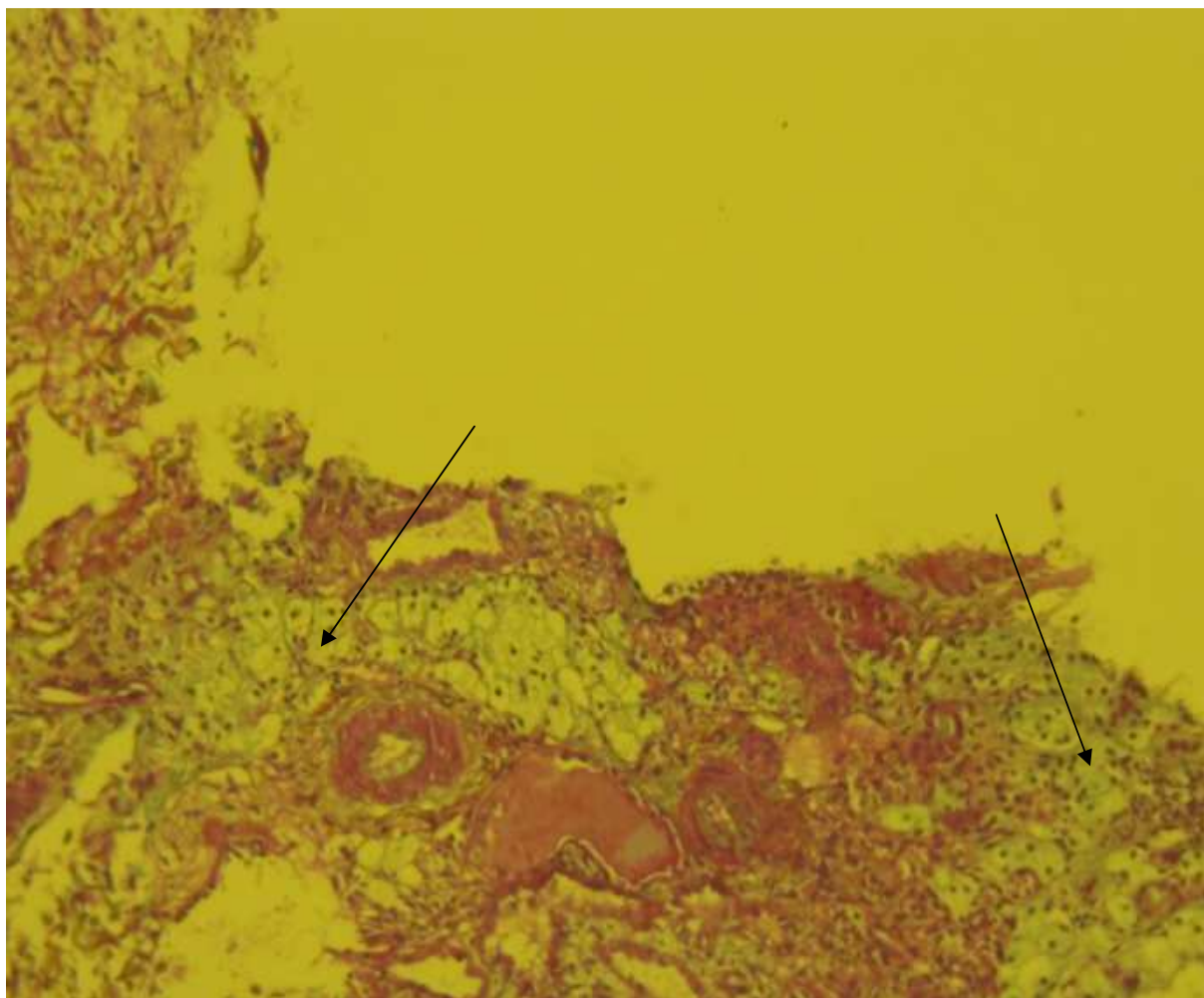


Figure 12 : *PBR 11/1347, laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques/ hôpital d'enfants de Rabat, Pr Alhamany.Z : coloration au trichrome. (G20x10) montrant la présence de cellules spumeuses (histiocytes "bleu mer") disposées en amas dans l'interstitium.*

- **Un médullogramme** réalisé a montré la présence des cellules de surcharge de type Niemann-Pick ; des mégacaryocytes rares avec lignées érythroblastique et granulocytaire normales

Le diagnostic de la maladie de Niemann Pick type C a été retenu chez notre patiente devant un faisceau d'arguments :

- **Cliniques : les signes neurologiques (syndrome cérébelleux statique et cinétique, retard des fonctions cognitives...) associés aux signes viscéraux (HSMG, insuffisance hépatiques, insuffisance rénale...)**
- **Histologiques : la révélation des histiocytes “bleu mer” à la PBR, PBF, et au médullogramme.**
- **Biologiques : le dosage de la sphingomyélinase acide qui était normal.**

❖ **L'évolution a été marquée par les signes suivants :**

➤ [Sur le plan neurologique :](#)

La patiente a présenté des crises convulsives partielles d'allure temporales se généralisant secondairement (EEG fait était normal)

Le valproate de sodium a été prescrit par un neuro-pédiatre ; avec régression des crises.

4 mois après, une accentuation des tremblements et de l'ataxie a été notée ; la patiente est devenue grabataire et faisait des crises épileptiques qui ont été traitées par: Artane®, Haldol®, dépakine® et urbanyl® sans amélioration puis remplacés par la crizepine® et la vitamine E (non prise).

➤ Sur le plan rénal :

1 mois après son admission, notre patiente avait une clairance de la créatinine d'environ 50 ml/min/1.73m²

Après 4 mois d'évolution, on a noté l'apparition d'un syndrome néphrotique (une hypo protidémie à 53 g/l; une hypo albuminémie à 19 g/l, protéinurie à 50 mg/kg/j), avec une aggravation de son insuffisance rénale classée sévère (clairance de la créatinine à 21 ml/min/1.73m²).

La fonction rénale s'est détériorée rapidement ; et après 1 mois d'évolution ; la patiente s'est retrouvée avec une insuffisance rénale terminale au stade d'hémodialyse.

La patiente hémodialysée (2 séances par semaine) a développé une HTA qui a été mise sous inhibiteur calcique et ARAII.

Une échocardiographie a été faite et a montré une HVG et une IAO minime.

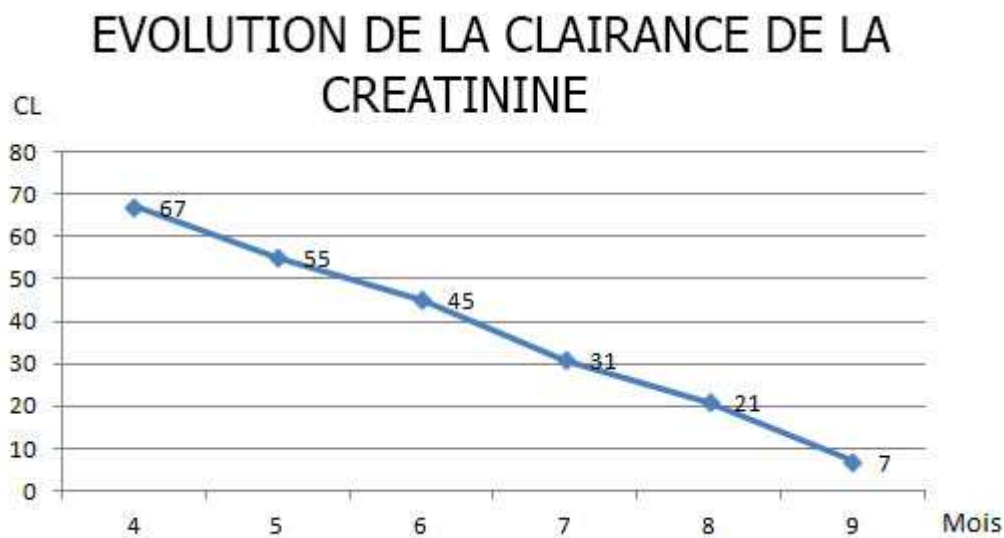


Figure 13 : courbe montrant l'évolution de la clairance de la créatinine chez notre patiente

➤ Sur le plan hématologique :

Notre patiente avait bénéficié de séances de transfusion en fonction de la profondeur de son anémie

Un syndrome hémorragique à type de gingivorragies et épistaxis est apparu, avec à l’ NFS une pancytopenie Ilair en rapport avec l’hypersplénisme et avec l’envahissement médullaire par les cellules de surcharge de Niemann Pick.



Une splénectomie a été discutée, mais non faite vu l’altération de l’état général de la patiente

➤ Sur le plan hépatique :

L’échographie a montré une HMG homogène associée à une formation nodulaire du segment IV évoquant un adénome rentrant dans le cadre d’une maladie de surcharge.

Les signes d’hypertension portale sont apparus 3 mois après, avec une circulation veineuse collatérale, une augmentation du volume de l’HSMG, et apparition d’une ascite devenue de grande abondance, avec des signes d’insuffisance hépatocellulaire.

La TDM abdominale a révélé un foie dysmorphique avec une lésion suspecte d’un carcinome hépatocellulaire au niveau du segment II, des signes d’HTP avec de fines varices œsophagiennes (VO) et une ascite de grande abondance.



La ponction d’ascite était en faveur d’un transsudat.

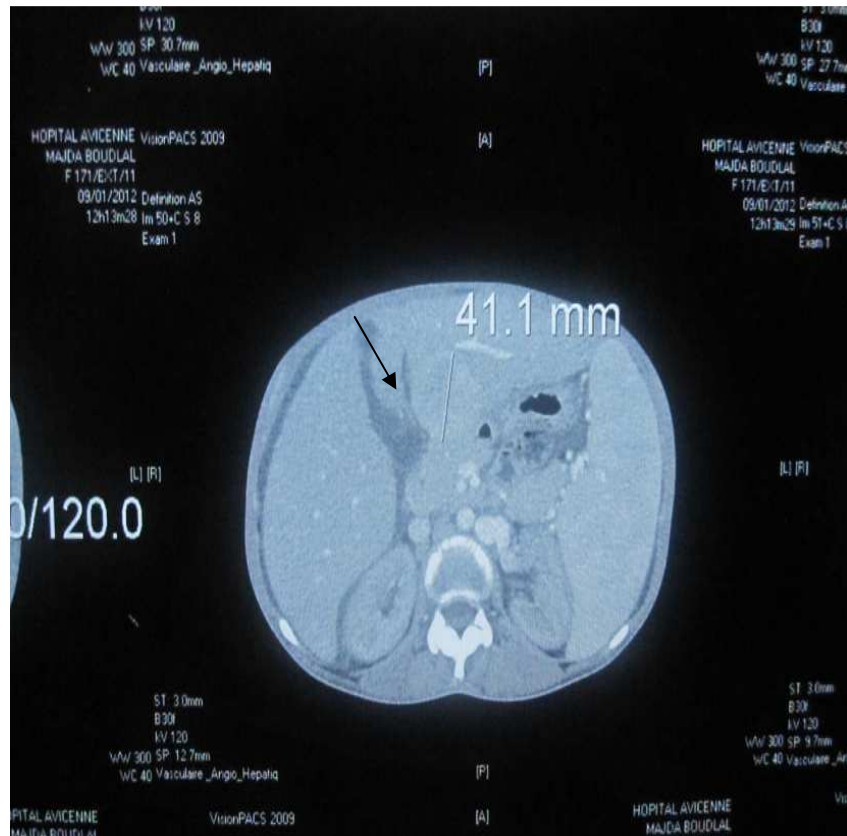


Figure 14 : TDM abdominale : coupe transversale montrant un nodule hépatique de 41mm siégeant au niveau du segment II.

Devant la suspicion de greffe néoplasique, on a effectué des dosages de : l' α feotoprotéine, de la β HCG et la CA 15-3 qui sont revenus normaux.

Une FOGD était demandée afin de mieux visualiser les vo mais non faite.

➤ Sur le plan ostéo articulaire :

La patiente a développé une arthrite septique de la hanche et du genou gauches traitée par antibiothérapie et éventuel traitement antalgique avec bonne évolution.

Par défaillance multiviscérale, notre patiente est décédée en février 2012.

*RESULTATS
ET
DISCUSSION*

I- EPIDEMIOLOGIE

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie métabolique (ANNEXE 1) neuroviscérale grave, irréversible, pan-ethnique, de transmission autosomique récessive. Elle a été décrite en premier par Niemann en 1914, puis son étiopathogénie a été caractérisée par Pick en 1933.

Son incidence minimale calculée en population générale est de 1/150.000 naissances vivantes en France, en Angleterre et en Allemagne, alors que le chiffre de 1/50.000 naissances vivantes a été avancé en Australie et au Pays-Bas (développement actuel de théories autour de l'incidence variable selon l'ethnie) (39, 41).

Au Maroc, il n'existe pas d'enquête épidémiologique évaluant l'incidence annuelle de la maladie de Niemann Pick. Une étude faite en 2007 à l'hôpital d'enfants de Rabat a illustré 4 cas entre 7 diagnostiqués de la maladie de Niemann Pick et dont aucun d'entre eux n'était de type C (42).

La fréquence de cette maladie est probablement sous-estimée avec une incidence réelle plus probablement autour de 1/120.000 d'après le nombre de cas diagnostiqués au cours des 20 dernières années (France) rapporté au nombre de naissances vivantes pour cette même période.

Plusieurs explications possibles quant à cette sous-estimation :

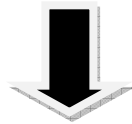
- ✓ Beaucoup de neurologues et de psychiatres sont peu informés sur ce diagnostic, comme le suggère le délai anormalement long du diagnostic (5-10 ans après l'apparition des premiers symptômes en moyenne)
- ✓ La maladie de NPC est particulièrement difficile à diagnostiquer lorsqu'elle se présente sous sa forme adulte, avec des signes psychiatriques apparaissant parfois de manière isolée.
- ✓ La prévalence est difficilement évaluable compte tenu des difficultés du diagnostic et du manque de connaissances cliniques des praticiens sur cette maladie (32, 39, 43, 44).

La consanguinité est fréquente dans cette maladie, ce qui confirme son caractère génétique.

Le type C de la maladie de Niemann Pick peut apparaître à n'importe quel âge, ainsi on lui reconnaît des formes cliniques en fonction de ce critère.

La race juive n'est **pas** intéressée par ce type.

Dans la littérature il n'existe pas d'informations sur le sexe ratio (1, 2, 10).



La notion de consanguinité chez les parents de notre patiente a été mentionnée.

II- DIAGNOSCTIC

1. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

La maladie de NPC a une présentation clinique extrêmement hétérogène, lui valant le qualificatif de “protéiforme”. Elle est caractérisée par un éventail de symptômes peu spécifiques, pouvant être de nature neurologique, systémique, ou psychiatrique ; des âges de début et des vitesses d'évolution variables.

La maladie est ainsi caractérisée par une grande variété de symptômes neurologiques progressifs et handicapants, notamment des troubles de la coordination manuelle, des troubles de la marche, une dysarthrie, des troubles de déglutition et une détérioration cognitive pouvant conduire à un syndrome démentiel. Aux stades avancés de la maladie, les patients sont habituellement grabataires, nourris par sonde de gastrique et présentent des troubles cognitifs sévères. La maladie de NPC, même si elle reste rare, constitue donc pour les patients et leur famille un fardeau émotionnel et économique considérable.

La variabilité phénotypique complique le diagnostic de la maladie et contribue probablement à un sous diagnostic, et dans certains cas, à des diagnostics erronés (44, 45, 46, 47).

1.1- Formes cliniques dans la maladie de NPC :

Les différentes formes de la maladie peuvent être classées en fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques – principal facteur influençant la symptomatologie – de la vitesse d'évolution et de l'espérance de vie. En effet, la plupart des patients atteints de la maladie NPC meurent prématurément avant d'atteindre l'âge adulte.

Les catégories habituellement reconnues sont :

- la forme périnatale (< 2 mois),
- la forme infantile précoce (2 mois à 2 ans),
- la forme infantile tardive (2 à 6 ans),
- la forme juvénile (6 à 15 ans),
- la forme de l'adolescent ou de l'adulte (> 15 ans).

En réalité, il existe un continuum clinique entre ces différentes formes avec un chevauchement important des symptômes (32, 44, 45, 48).

a)-La forme périnatale :

La maladie de Niemann-Pick C est maintenant reconnue comme une cause relativement commune de maladie du foie au début de la vie. Un hydrops fœtal peut être observé. Un ictère cholestatique néonatal prolongé, apparaissant dans les premiers jours ou semaines de vie et généralement associé à une hépatosplénomégalie progressive, est présent chez presque la moitié des patients, mais avec une intensité très variable.

Dans la plupart des cas, l'ictère se résout spontanément de 2 à 4 mois, et seule l'hépatosplénomégalie reste pendant une période très variable, précédant le début des symptômes neurologiques. Dans environ 10% de ces patients, l'ictère s'aggrave rapidement et conduit à l'insuffisance hépatique. Les enfants atteints de cette forme dramatique «aiguë» néonatale et cholestatique rapidement fatale ; meurent habituellement avant l'âge de 6 mois. Certains autres nourrissons, en particulier (mais pas exclusivement) ceux qui ont des mutations dans le gène NPC2, présentent une insuffisance respiratoire sévère (avec une hépatosplénomégalie ou une maladie hépatique plus sévère) qui peut également être fatale. Les patients avec NP-C ne montrent pas de manifestations neurologiques pendant la période néonatale (important pour le diagnostic différentiel). Mais il existe de nombreux exemples de patients qui meurent d'une forme périnatale sévère ayant des frères et sœurs avec une forme neurologique infantile ou juvénile débutante (2, 45, 49, 50).

b) Forme infantile précoce (2 mois-2 ans) :

➤ Stade systémique

Une hépatosplénomégalie isolée peut être découverte à cette période d'âge, qui peut bien rester isolée pendant de nombreuses années, en dépit de l'apparition précoce. Une fois le diagnostic de NP-C effectué, un suivi neuropédiatrique régulier devrait être initié.

➤ Forme sévère d'apparition neurologique infantile précoce

Chez ces enfants, l'hépatosplénomégalie est presque toujours présente depuis la naissance ou les premiers mois de la vie. Le retard des étapes motrices du développement à partir de l'âge de 8-9 mois et l'hypotonie centrale constituent les premiers symptômes neurologiques, qui deviennent évidents entre l'âge de 1 et 2 ans. L'évolution clinique subséquente comprend une perte de compétences motrices acquises, une régression mentale proportionnellement moins marquée, suivie d'une spasticité prononcée avec atteinte pyramidale. Beaucoup de ces enfants n'apprennent jamais à marcher. Le tremblement d'intention est fréquent; La paralysie du regard supranucléaire n'est généralement pas reconnue. Les crises sont rares. La survie dépasse rarement 5 ans. Cette forme semble plus fréquente en Europe du Sud (où elle constitue > 20% des cas) et au Moyen-Orient (28, 45).

c) Période infantile tardive (2 à 6 ans) :

➤ Stade systémique

Beaucoup de patients commencent leur maladie par la découverte d'une hépatosplénomégalie ou splénomégalie isolée pendant cette période. Un suivi neuropédiatrique régulier devrait être initié.

➤ Forme d'apparition neurologique infantile tardive

L'hépatosplénomégalie a presque toujours été présente pendant une durée variable. Le retard linguistique est fréquent. L'enfant présente souvent des problèmes de démarche, des chutes fréquentes et une maladresse entre 3 et 5 ans, due à l'ataxie. La paralysie supra nucléaire verticale (VSGP) est généralement présente, mais peut ne pas être reconnue à un stade précoce. La perte auditive a également été décrite. La cataplexie se développe relativement fréquemment et peut parfois être le symptôme primordial. Les problèmes moteurs s'aggravent et la déficience mentale devient plus évidente.

Une proportion significative de patients développent des crises qui peuvent être partielles, généralisées ou les deux.

Ils répondent généralement au traitement standard, mais des cas réfractaires peuvent survenir, certains patients meurent de statut épileptique ou des complications de crises. L'épilepsie grave a un mauvais pronostic et raccourcit considérablement la durée de vie des patients. Au fur et à mesure que l'ataxie progresse, la dysphagie, la dysarthrie et la démence se développent.

À des stades ultérieurs, les patients développent des signes pyramidaux et la spasticité, et des problèmes prononcés de déglutition. La plupart nécessitent une gastrostomie. La mort survient le plus souvent entre 7 et 12 ans sous cette forme (29).

d)- La fore juvénile :

Période entre 6-15 ans (forme classique).

➤ Stade systémique

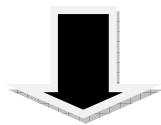
La découverte d'une splénomégalie isolée (ou, rarement, d'une hépatosplénomégalie) à cette période peut à nouveau être le signe inaugural de la maladie, et ces patients devraient ensuite être surveillés de manière appropriée.

➤ Forme d'apparition neurologique juvénile

Cela constitue dans la plupart des pays la forme la plus courante de la maladie. Une splénomégalie modérée (ou une hépatosplénomégalie) est fréquente et peut avoir été détectée à n'importe quel moment antérieur, y compris la période néonatale. Cependant, les cas dans lesquels une splénomégalie a été notée dans la petite enfance, mais est difficilement détectable au moment où les premiers symptômes neurologiques apparaissent ne sont pas rares; et l'absence d'organomégalie détectable a été signalée dans au moins 10% des cas. Les problèmes scolaires avec des difficultés d'écriture et de troubles de l'attention sont très fréquents et peuvent conduire à un diagnostic erroné. La maladie peut également imiter la dyspraxie.

VSGP est presque invariablement présent et souvent le signe initial. L'enfant devient plus maladroit et montre plus de troubles d'apprentissage. La cataplexie, avec ou sans narcolepsie, généralement provoquée par le rire, est un autre symptôme fréquent. L'ataxie devient bientôt évidente, avec des chutes et des difficultés fréquentes à courir, et progresse à un taux variable. La dysarthrie se développe, ainsi que la dysphagie. La dystonie d'action est également fréquente, la déficience motrice est majeure et le déclin intellectuel peut être variable.

Environ la moitié des patients de la forme classique développent des convulsions de type et de gravité variables. Plus tard, la dysarthrie s'aggrave et les patients arrêtent souvent de parler. À un stade avancé, les patients développent des signes pyramidaux et la spasticité, et des problèmes prononcés de déglutition, nécessitant une gastrostomie. La durée de vie est très variable, certains patients étant encore vivants à l'âge de 30 ans ou plus (39).



Le cas présenté dans cette thèse s'intègre dans la forme juvénile de la maladie de Niemann Pick type C.

Comme a été décrit dans la littérature, notre patiente avait également des signes neurologiques et qui constituaient le motif de consultation, y compris des troubles de la marche ; une diminution de l'acuité auditive ; une régression psychique avec un retard scolaire. Elle a développé comme a été décrit ; une ataxie avec des crises convulsives importantes.

e)- Les formes à début tardif (adolescents et adultes)

La forme adulte de la maladie de NPC est rare et représente 5% de la totalité des cas recensés, mais beaucoup peuvent passer inaperçus. Elle présente des caractéristiques phénotypiques, biochimiques, génétiques et évolutives distinctes des formes infantiles et juvéniles de la maladie. Elle demeure un diagnostic difficile et probablement sous-estimé. Son évolution lente, la variabilité de son phénotype (splénomégalie souvent absente ou très modérée) et sa rareté compliquent son diagnostic.

Le début de la maladie de NPC à l'âge adulte peut être progressif ou aigu, avec des rémissions spontanées et des rechutes. Les troubles psychiatriques sont fréquemment inauguraux dans cette forme, ils constituent rarement une complication tardive (51).

e.1- Atteinte neurologique

Les formes à début tardif de la maladie de NPC sont caractérisées par une grande variété de symptômes neurologiques progressifs et handicapants.

Les patients présentent notamment un syndrome cérébelleux statique et cinétique se manifestant par des troubles de la coordination manuelle, des troubles de la marche, une augmentation du polygone de sustentation, une dysarthrie pouvant être sévère, une hypotonie axiale et des quatre membres, ainsi qu'une dysmétrie. On peut également retrouver chez ces patients des mouvements anormaux (postures dystoniques asymétriques intéressant le pied, la main ou la face; plus rarement, des mouvements choréiques ou athétosiques), un syndrome Parkinsonien akinéto-rigide, des troubles de la déglutition (dysphagie et ses complications:

pneumopathies d'inhalation, dénutrition), une dysarthrie mixte (liée à l'atteinte cérébelleuse et à la dystonie), des crises épileptiques, une surdité de perception et une cataplexie (chutes sans perte de connaissance déclenchées par le rire ou les émotions).

Ces troubles ont un retentissement important sur le parcours éducatif et professionnel des patients (45, 51, 52).

La détérioration cognitive est constante, à type de troubles de la motricité fine et grossière avec raideur articulaire, troubles du raisonnement logique et des processus d'abstraction, associés à des troubles attentionnels, une diminution de la mémoire de travail et des capacités de concentration, une baisse du stock lexical sur le plan du langage et l'utilisation d'expressions stéréotypées, et, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, une perte d'autonomie. Elle peut conduire précocement à un syndrome démentiel profond associant une apathie majeure et un mutisme.

L'intensité de ces troubles cognitifs est d'autant plus sévère que l'âge de début est élevé (31, 32, 45, 51, 52, 53).

Les troubles cognitifs sont très fréquents chez les patients atteints de la maladie de NPC.

Plusieurs échelles cognitives peuvent être utilisées en fonction des habitudes et des pays pour mettre en évidence ces troubles.

Le Mini Mental Status (MMS) est un test générique couramment utilisé, qui a également été validé chez l'enfant. Bien qu'il soit relativement peu sensible pour saisir les troubles cognitifs de la maladie de NPC, il a été utilisé dans les études évaluant le déclin cognitif associé à la maladie (à un stade évolutif) (53).

Certains auteurs ont tenté de dresser un profil cognitif des patients adultes atteints – en fonction du stade de sévérité de la maladie – en utilisant plusieurs indicateurs cognitifs sensibles (mais non spécifiques) à un stade précoce, comme le Trail Making Test, le Test de Fluence Verbale et la Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Les troubles mnésiques peuvent être également détectés à l'aide du Rey Auditory

Verbal Learning Test (RAVLT). La Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF) peut permettre d'évaluer la présence ou l'absence d'un syndrome dysexécutif.

Des échelles développementales peuvent être utilisées chez l'enfant, comme Bayley Scales for Infant Development, Vineland Adaptive Behaviour Scales, Denver Developmental Screening Test et la Griffiths Mental Development Scale.

Les tests cognitifs réalisés chez les adolescents et les adultes atteints de la maladie de NPC peuvent avoir des résultats variables, allant du syndrome dysexécutif modéré (désinhibition, persévérations mentales, pauvreté du jugement, manque d'introspection, capacités d'abstraction limitées, déficit attentionnel, ralentissement idéatoire), témoignant d'anomalies de la substance blanche, à un syndrome démentiel profond, avec atteinte des fonctions mnésiques, témoignant d'anomalies au niveau de l'hippocampe (53).

Le déficit cognitif de la maladie de NPC est caractérisé par une implication plus prononcée des structures préfrontales que dans la maladie d'Alzheimer, où la démence est plutôt généralisée. En conséquence, les patients atteints de la maladie de NPC expriment essentiellement un déficit exécutif – similaire à celui observé chez les patients atteints de démence fronto-temporale – et une désinhibition. La présence d'autres signes (la paralysie de la verticalité du regard et des signes moteurs) permet de différencier les deux pathologies.

Plusieurs auteurs cherchent toujours actuellement à dresser un profil permettant de différencier le déclin cognitif observable chez les patients dépressifs ou schizophrènes de celui identifié dans la maladie de Niemann-Pick de type C (45,51, 52, 53, 54).

e.2- Atteinte de l'oculomotricité

Au niveau ophtalmologique, il n'existe pas de rétinite pigmentaire dans la maladie de NPC, contrairement à d'autres maladies de surcharge lysosomales. De même, il n'existe pas de macula rouge cerise, contrairement à ce qu'on peut observer dans les maladies de Niemann-Pick de type A et B.

Les anomalies des saccades oculaires représentent souvent le premier signe de la maladie dans les formes non néonatales.

La paralysie de la verticalité des mouvements du globe oculaire est considérée comme un signe caractéristique de la maladie et doit être recherchée systématiquement (39, 45, 51, 53).

Elle peut manquer au début mais sa fréquence est probablement sous estimée car l'atteinte peut être subtile : pendant longtemps, seules les saccades volontaires sont touchées alors que la poursuite oculaire lente reste normale (elle peut être touchée à un stade ultérieur). Ces saccades oculaires sont étudiées en demandant au patient de regarder alternativement, sur commande (sans l'aide du doigt de l'examineur), sur les côtés, puis vers le haut, puis vers le bas.

En règle générale, le ralentissement des mouvements, voire la paralysie, débute par la motricité vers le bas puis touche les mouvements vers le haut puis la latéralité (55).

Ces anomalies des saccades oculaires s'observent plus souvent dans les formes infantiles tardives ou au-delà. Cette paralysie est un symptôme spécifique de la maladie de NPC, bien qu'elle puisse également exister dans d'autres pathologies, en particulier la paralysie supra-nucléaire progressive ou maladie de Steele Richardson (56).

e.3- Atteinte systémique

Sur le plan systémique, la maladie de NPC est une cause importante de splénomégalie isolée ou d'hépatosplénomégalie chez l'enfant. Dans les formes tardives, l'hépatosplénomégalie est inconstante (manque dans la moitié des cas) ; si elle est présente, elle est habituellement asymptomatique et souvent non reconnue.

L'examen clinique peut être suffisant mais parfois, seule l'échographie abdominale permet de la mettre en évidence. L'anamnèse retrouve souvent une histoire d'organomégalie dans la petite enfance, sans cause retrouvée.

Des infiltrats pulmonaires par des cellules de surcharge sont parfois observés dans les formes à début très précoce (39, 57).

e.4- Symptômes psychiatriques

Chez l'adulte, le début est insidieux et la symptomatologie apparaît généralement au cours de la troisième décennie. La progression est elle aussi très variable, avec une évolution pouvant aller de 1 an à 32 ans. Elle est alors souvent associée à des troubles psychiatriques.

Dans un tiers des cas environ, les troubles psychiatriques sont initialement isolés, sans anomalie retrouvée à l'examen neurologique et peuvent être interprétés à tort comme des manifestations psychotiques d'une schizophrénie (délire paranoïde, hallucinations auditives, syndrome interprétatif, idées de référence, discordance).

Quand il existe, ce tableau schizophrénique est le plus souvent atypique, s'associant volontiers à des hallucinations visuelles, une confusion mentale, une fluctuation des symptômes, une réponse inhabituelle ou paradoxale au traitement, une catatonie, une altération cognitive progressive, ou encore à des crises d'épilepsie (32, 45, 58, 59).

Le diagnostic est alors souvent retardé, parfois de plusieurs années (8 ans et demi en moyenne), et n'est posé que lorsque les signes neurologiques sont francs (peu le cas initialement). En effet, ceux-ci peuvent être initialement assimilés, de manière erronée, aux effets secondaires des traitements psychotropes instaurés. Il s'agit initialement le plus fréquemment d'une dysarthrie, d'une incoordination, d'une instabilité, de signes extrapyramidaux et d'une ataxie cérébelleuse. Secondairement, à un stade plus avancé de la maladie, apparaissent de façon non systématique les signes neurologiques et ophtalmologiques évoqués plus haut (paralysie de la verticalité du regard, signes pyramidaux, dysphagie, troubles du sommeil, mouvements anormaux à type de dystonies) (58, 60).

A ce stade, la détérioration cognitive est alors fréquente et dépistée à l'aide de tests cognitifs.

Les troubles sont très variables comme nous l'avons vu plus haut, allant du syndrome dysexécutif modéré, seulement détectable par des tests psychométriques spécifiques, à un syndrome démentiel sévère, associant apathie et mutisme.

Les autres troubles psychiatriques ayant été décrits sont des hallucinations visuelles transitoires isolées, des troubles pouvant s'apparenter à des épisodes maniaques ou dépressifs,

des troubles obsessionnels compulsifs, des tableaux cliniques pouvant mimer celui d'une psychose hallucinatoire chronique, ou encore des troubles du comportement (troubles du sommeil, hyperactivité, agitation, agressivité, automutilations) (33, 39, 53, 57).

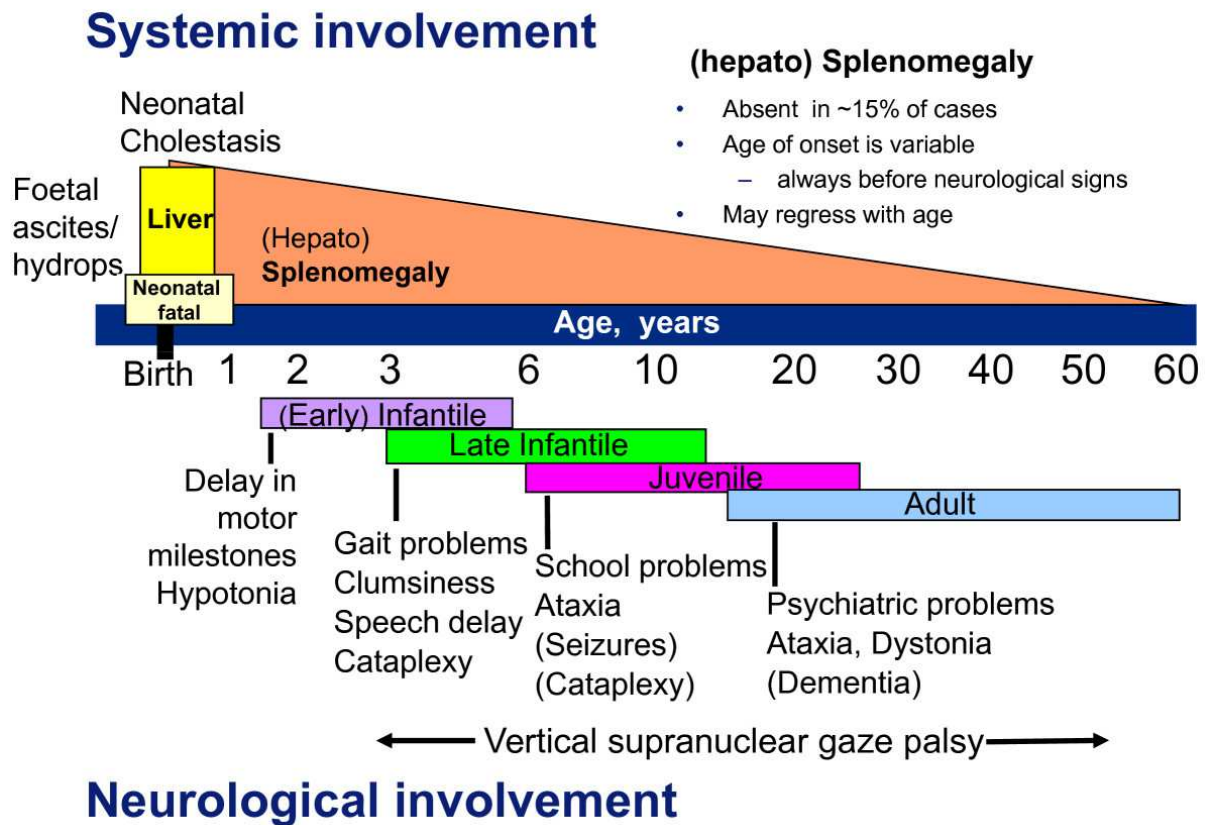
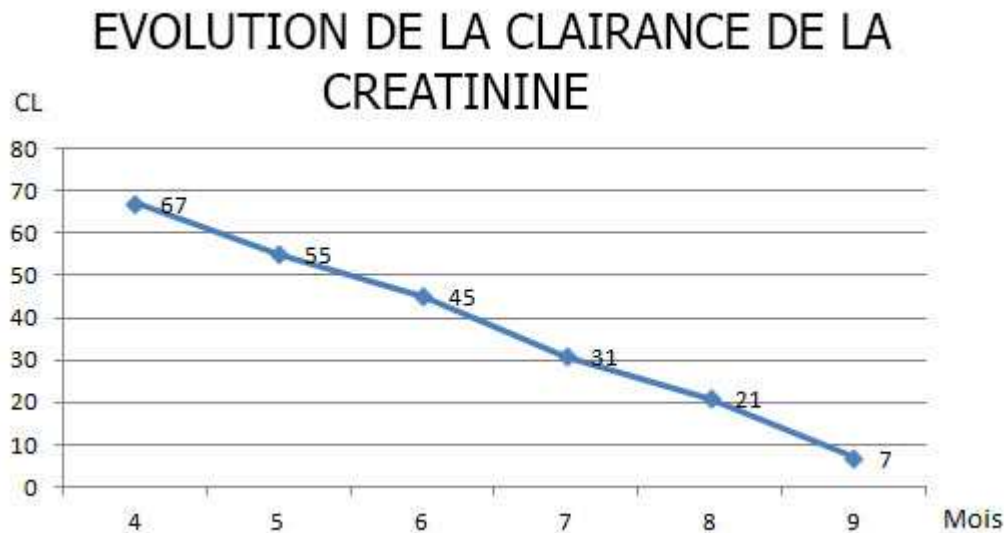


Figure 15 : Représentation schématique des principales formes de la maladie, avec un accent particulier sur le type et l'âge de l'apparition des premiers symptômes neurologiques (29).

1.2- Particularité de l'atteinte rénale :

Dans notre étude ; on a illustré un cas de maladie de Niemann Pick avec insuffisance rénale arrivant au stade d'hémodialyse (voir ANNEXE 2).



L'implication rénale dans les maladies de Niemann pick est inhabituelle; cependant, quelques cas ont été rapportés.

Un article de Carrie A. a rapporté un cas d'une patiente de 14 ans ayant des antécédents de NP Type B diagnostiqué à l'âge de 6 mois, (La sphingomyélinase était basse); dont les manifestations sont apparues à l'âge de 2 mois et chez qui la fonction rénale s'est détériorée progressivement (8).

Jean Baptiste Philit a rapporté le cas d'un patient avec NP-C et chez qui une insuffisance rénale est apparue à un âge adulte avec une créatinine sérique à 2,14 mg / dl, une hypoalbuminémie à 35 g/l, une protéinurie de 4 g/24 h et une hématurie. La biopsie rénale avait révélé une glomérulonéphrite membranoproliférative de type II (61).

Zhenda Zheng a publié un article à propos d'une patiente chinoise de 43 ans auparavant en bonne santé et qui a été admise pour plaintes, distension abdominale, altération de l'état général et chez qui le diagnostic de maladie de NP type E a été établi.

Les tests de laboratoire de cette patiente ont confirmé la glomérulopathie avec insuffisance rénale: créatinine sérique 3,7 mg / dl, albumine sérique 31 g / L, protéinurie 2,5 g / 24 h et une hématurie (11).

2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

2.1- Examens d'orientation (non spécifiques):

2.1-1. Biologie:

➤ *La NFS :*

Une thrombopénie modérée peut s'observer chez les patients ayant une splénomégalie, une anémie peut se voir également (39).

➤ *Le bilan lipidique :*

Les lipides plasmatiques sont habituellement normaux mais peuvent être altérés chez les patients ayant une cholestase hépatique ou un hypersplénisme, une baisse des HDL est habituelle et non constante (39).

➤ *Le bilan hépatique :*

Les transaminases hépatiques (ASAT) peuvent être élevées puis se normalisent progressivement (39).

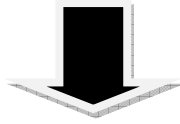
➤ *Dosage enzymatique :*

▪ Le dosage de la chitotriosidase plasmatique :

C'est une enzyme dont la production est classiquement très augmentée chez les patients atteints de la maladie de Gaucher. Elle n'est ni sensible ni spécifique de la maladie de NPC, mais son élévation peut constituer un élément d'orientation du diagnostic. Une valeur normale n'exclut pas le diagnostic (56).

- L'activité de la sphingomyélinase acide :

Le dosage sanguin de cette enzyme est normal (diagnostic différentiel avec la maladie de Niemann-Pick de type A ou B) (29).



Pour notre patiente :

-le taux de plaquettes et des globules blancs était normal ; elle avait une anémie normochrome normocytaire.

-Le bilan lipidique et la bilirubinémie sont normaux.

-Le bilan hépatique est sans anomalies.

-Le dosage de la sphingomyélinase acide était normal.

-La chitotriosidase n'a pas été dosée.

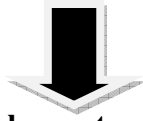
-Une protéinurie d'origine tubulaire (albumine normale) et une hématurie microscopique étaient objectivées.

2. 1-2. Imagerie :

a)- L'IRM: (voir suivi de la maladie)

Il faut noter que L'IRM reste de très loin l'examen à programmer chez tout sujet présentant une dégradation de ses fonctions cognitives ou une psychose atypique (56). L'imagerie par résonance magnétique (IRM), souvent normale, peut montrer, à un stade

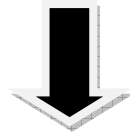
avancé de la maladie, une atrophie cérébelleuse, et/ou une atrophie cérébrale. L'imagerie a surtout un intérêt dans la surveillance de la maladie de NPC (39, 52)



L'IRM cérébrale est revenue normale chez notre patiente.

b)- Echographie abdominale

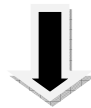
L'échographie abdominale peut dans certains cas révéler une hépatomégalie ou une splénomégalie asymptomatiques, mais ne constitue pas non plus un outil de diagnostic (62).



L'échographie abdominale initiale de notre patiente a mis en évidence une hépatomégalie homogène associée à une formation nodulaire du segment IV évoquant un adénome rentrant dans le cadre d'une maladie de surcharge. Les Reins étaient de taille normale et différenciés.

2.1.3-L' électro-encéphalogramme (EEG)

L'EEG montre communément des salves d'ondes lentes, non spécifiques et parfois un rythme alpha (62).



L'EEG chez notre patiente était normal.

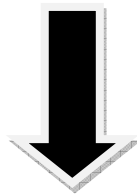
2.2- EXAMENS SPECIFIQUES :

2.2.1-Histologie :

L'examen microscopique de la moelle osseuse, de la rate, du foie, des poumons ou des ganglions lymphatiques peut révéler la présence de cellules de surcharge spumeuses ou d'histiocytes “bleu mer” ou caractéristiques mais non spécifiques de la maladie.

Ces anomalies peuvent aussi être détectées au niveau des muscles, de l'œil, ou de la peau.

En cas d'hépatopathie cholestatique, l'examen du foie par microscopie optique est parfois insuffisant et nécessite une analyse complémentaire par microscopie électronique. L'examen par microscopie électronique de la peau (ou d'une biopsie hépatique) peut mettre en évidence des corps cytoplasmiques polymorphes qui sont pathognomoniques de la maladie de NPC. Cette analyse nécessite une préparation méticuleuse des échantillons, ainsi qu'une interprétation par un anatomopathologiste expérimentée (39).



Comme a été décrit en littérature, l'examen histologique du foie, du rein et de la moelle osseuse chez notre patiente a également mis en évidence des histiocytes “bleu mer”.

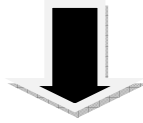
2.2.2-Test à la filipine :

Le test diagnostique clé de la maladie de NPC est le test à la filipine, qui vise à mettre en évidence un défaut de transport et de l'homéostasie du cholestérol intracellulaire. C'est un diagnostic moléculaire difficile et complexe, puisqu'il nécessite une biopsie de peau et ensuite, une culture de fibroblastes avant de réaliser le fameux test à la filipine (biologie cellulaire, se faisant deux fois de suite), dont l'interprétation est délicate (examen réalisable uniquement dans quelques laboratoires) (45).

Les tests diagnostiques nécessitent des contrôles positifs et négatifs et sont parfois d'interprétation très difficile à cause de nombreux facteurs méthodologiques. Ces tests doivent donc être réalisés dans des centres spécialisés. Dans un milieu enrichi en LDL, l'accumulation lysosomale de cholestérol libre, secondaire au trouble du transport de cholestérol intracellulaire, est mise en évidence par microscopie de fluorescence après coloration à la filipine. L'examen montre la présence de vésicules périnucléaires fortement fluorescentes caractéristiques, remplies de cholestérol. Cet aspect de surcharge "classique" est observé dans environ 85% des cas. Dans 15% des cas, considérée comme des phénotypes biochimiques "variants", la surcharge est moins évidente et variable. Notons d'ailleurs que la forme de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C est le plus souvent liée à un phénotype biochimique modéré ("variant"), ce qui peut expliquer également les difficultés du diagnostic. L'interprétation des résultats est difficile dans ces cas avec un risque de faux positifs ou de faux négatifs. Cependant, dans les phénotypes "variants", l'incubation des cellules en présence de LDL, dans des conditions appropriées, peut permettre d'optimiser le test à la filipine et faciliter l'identification de lignées cellulaires "variantes" (2, 39, 58).

La mesure de formation du cholestérol estérifié dans les fibroblastes en culture, après test de charge en LDL, constitue un test secondaire, complémentaire du test à la filipine. Les cellules des patients ayant un phénotype biochimique classique montrent un taux d'estérification nul ou très réduit. Les cellules des patients ayant un phénotype biochimique variant montrent un taux d'estérification modérément diminué. Les résultats ne permettent donc pas toujours de conclure dans certains cas et l'analyse génétique des mutations prend alors toute sa valeur dans ces cas. En raison du caractère complexe, onéreux et long du test

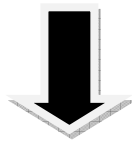
d'estérification, l'analyse génétique est le plus souvent demandée directement, dès qu'il existe une positivité du test à la filipine (39).



Notre patiente n'a pas fait le test à la filipine.

2.2.3-Tests génétiques :

Se basent sur la mise en évidence des mutations dans l'un ou dans l'autre des deux gènes NPC1 et NPC2 (voir partie : Génétique Et Diagnostic Anténatal)



Chez notre patiente: l'étude génétique n'a pas été réalisée.

2.3 -NOUVELLES TECHNIQUES DIAGNOSTIQUES :

En raison de plusieurs avancées scientifiques ces dernières années (principalement dans les méthodes de spectrométrie de masse), un certain nombre de techniques nouvelles et rentables sont maintenant disponibles pour étudier et diagnostiquer la maladie de NPC. Ces méthodes sont beaucoup plus pratiques, moins invasives et plus faciles à réaliser par rapport aux techniques traditionnelles telles que la coloration filipine, qui nécessite une biopsie cutanée et une expertise spécialisée, prend du temps et coûte cher. Des marqueurs biochimiques actuellement disponibles (et peut-être d'autres encore à découvrir) pourraient éventuellement réduire sensiblement les retards diagnostiques, mais ils s'avèrent également utiles pour établir la sévérité de la maladie et surveiller la progression de la maladie et la

réponse aux interventions thérapeutiques. Bien qu'elles soient largement fournies par des laboratoires spécialisés dans la recherche clinique et la recherche sur la spectrométrie de masse, ces techniques sont de plus en plus disponibles partout dans le monde. En raison de leurs avantages, ils ont le potentiel d'être utilisés comme tests ciblés de première ligne, avant l'analyse génétique, lorsqu'un diagnostic de NPC est suspecté.

2.3.1-Oxystérols de plasma :

Dans la maladie NP-C, le cholestérol non estérifié s'accumule dans les lysosomes mais une production accrue d'espèces réactives d'oxygène (ROS) secondaire au stress oxydatif se produit également.

ROS conduit à la conversion du cholestérol non estérifié en produits d'oxydation du cholestérol (principalement le cholestane-3 β , 5 α , 6 β triol et 7-ketocholesterol). Après avoir été noté à être élevé dans NPC1 modèles de souris, diverses études ont montré que les niveaux d'oxystérol plasmatique sont élevés chez les patients avec les mutations des NPC1 et NPC2.

Il semble y avoir une nette discrimination entre les patients NP-C et les témoins, ce qui donne une sensibilité élevée pour ce dosage, et le cholestane-3 β , 5 α , 6 β -triol peut être meilleur que le 7 cétocholestérol en discriminant entre Les deux groupes.

Cependant, des concentrations plasmatiques élevées d'oxystérol peuvent également être trouvées chez des hétérozygotes NPC1 non affectés et dans d'autres troubles, y compris NP-A et NP-B, le déficit en lipase d'acide lysosomal, les troubles peroxysomal et le syndrome de Smith-Lemli-Opitz. D'autres difficultés rencontrées incluent la disponibilité limitée du dosage à la pratique clinique générale.

À l'heure actuelle, les essais d'oxystérol ne sont réalisés que par un nombre limité de laboratoires spécialisés. L'exposition de l'échantillon à des températures élevées, à l'hémolyse et à de longs temps de transport de la collecte au laboratoire pourrait entraîner des résultats erronés (faussement élevés) en raison de l'oxydation (63, 64, 65, 66, 67).

2.3.2-Lysosphingolipides plasmatiques :

Outre le cholestérol, divers autres types de lipides s'accumulent dans le NP-C, y compris la sphingomyéline, les glycosphingolipides multiples et la sphingosine.

Les lysosphingolipides plasmatiques, déjà prouvés utiles comme biomarqueurs de la maladie dans la maladie de Fabry et GD, ont récemment été identifiés comme des marqueurs diagnostiques potentiels dans NP-C. On a signalé que la lysosphingomyéline plasmatique (SPC) présentait une sensibilité et une spécificité très élevées pour distinguer les patients NP-C naïfs du traitement et les sujets témoins et semble être élevé chez les patients NP-C indépendamment de l'âge. Cependant, dans quelques rares cas, on observe un certain chevauchement entre les patients et les témoins. Plus récemment, un autre biomarqueur (lysosphingomyéline-509, avec une structure semblable à la SPC) a été suggéré être supérieur à SPC et oxystérols, à différencier les patients avec NP-C à partir de contrôles sains et NPC1 porteurs. Les oxystérols plasmatiques sont également élevés dans NP-A, NP-B et NP-C, alors que les lysosphingolipides (et en particulier la lysosphingomyéline-509) pourraient être plus efficaces pour différencier ces pathologies.

Par conséquent, les lysosphingolipides se présentent comme des marqueurs biochimiques de la maladie de NP-C potentiellement très utiles.

Le dépistage d'autres sphingolipidoses (comme la maladie de GD et de Fabry) avec le même dosage rend leur utilisation encore plus séduisante. Cependant, les données concernant l'utilité des lysosphingolipides dans la maladie de NP-C sont encore rares et principalement basées sur des études rétrospectives. Par conséquent, la sensibilité et la spécificité exactes du dosage doivent encore être établies (68, 69, 70).

2.3.3-Acides biliaires urinaires :

Des concentrations urinaires élevées de l'acide 3 β -sulfooxy-7 β -N acétylglucosaminyl-5-cholén-24-oïc (SNAG- Δ 5-CA) (et de ses glycine et taurine amides) chez les patients NP-C par rapport aux témoins sains ont récemment été Identifiés. D'autres études ont démontré que le phosphate de di-docosahexaénoyle (22: 6) bis (monoacylglycérol) (di-22: 6-BMP),

marqueur de la phospholipidose induite par le médicament, apparaît également dans les concentrations urinaires élevées chez les patients NP-C par rapport aux témoins. Ces résultats suggèrent que les acides biliaires urinaires peuvent être un autre biomarqueur potentiellement puissant dans la NP-C.

Encore une fois, les avantages potentiels comprennent la nature non invasive du test et la rentabilité par rapport aux méthodes de diagnostic plus traditionnelles.

À l'heure actuelle, on dispose de données minimales concernant la sensibilité, la spécificité et la capacité de discrimination de ces marqueurs entre les patients NP-C, les témoins et les porteurs (ainsi que d'autres troubles) ; et des recherches supplémentaires sur les acides biliaires urinaires (et plasmatiques) sont justifiées (69, 71).

3. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick C dépend d'abord d'une appréciation des manifestations phénotypiques variables.

Les investigations chez les patients suspects d'être atteints de la maladie de NPC doivent tenir compte des antécédents familiaux, des diagnostics différentiels (en particulier des autres maladies lysosomales), de l'âge de début, du profil évolutif des signes, ainsi que des symptômes cliniques.

Bien que les signes cliniques soient différents entre les formes de l'enfant et celles de l'adulte, les mêmes méthodes diagnostiques peuvent être utilisées quel que soit l'âge de début.

Chez un patient suspect d'être atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C il faut : étayer l'histoire médicale en recherchant dans l'anamnèse un antécédent d'ictère néonatal, une hépato ou une splénomégalie dans l'enfance, un antécédent de splénectomie, dater le début des troubles neurologiques, rechercher un décrochage scolaire ou des problèmes de coordination, réaliser un examen clinique complet, incluant un examen neurologique approfondi, une identification des symptômes caractéristiques, une évaluation des mouvements oculomoteurs, un entretien psychiatrique, ainsi que des tests auditifs et une échographie abdominale si besoin afin d'identifier une hépatosplénomégalie (62).

Un outil d'indice de suspicion (voir ANNEXE 3) peut être utile comme écran pour NPDC. Un score de prédiction du risque de ≥ 70 indique une forte suspicion pour NPC (57).

Le diagnostic est confirmé par le test à la filipine et l'étude génétique ; L'algorithme ci-dessous résume la stratégie des différents examens paracliniques à réaliser face à un patient suspect d'être atteint d'une maladie de Niemann-Pick de type C afin de poser le diagnostic (39).

- Bone marrow (useful, not mandatory): May show foam cells (filipin + if tested for this stain)
- If a liver biopsy is performed for cholestatic liver disease, fixation for EM study is essential
- Serum chitotriosidase: useful, not mandatory; generally (not always) elevated activity
- **Isolated (hepato)splenomegaly : enzymatic exclusion of Gaucher and Niemann-Pick B = prerequisite**
- **Provide the laboratory with sufficient clinical data** (essential for correct interpretation of the results)

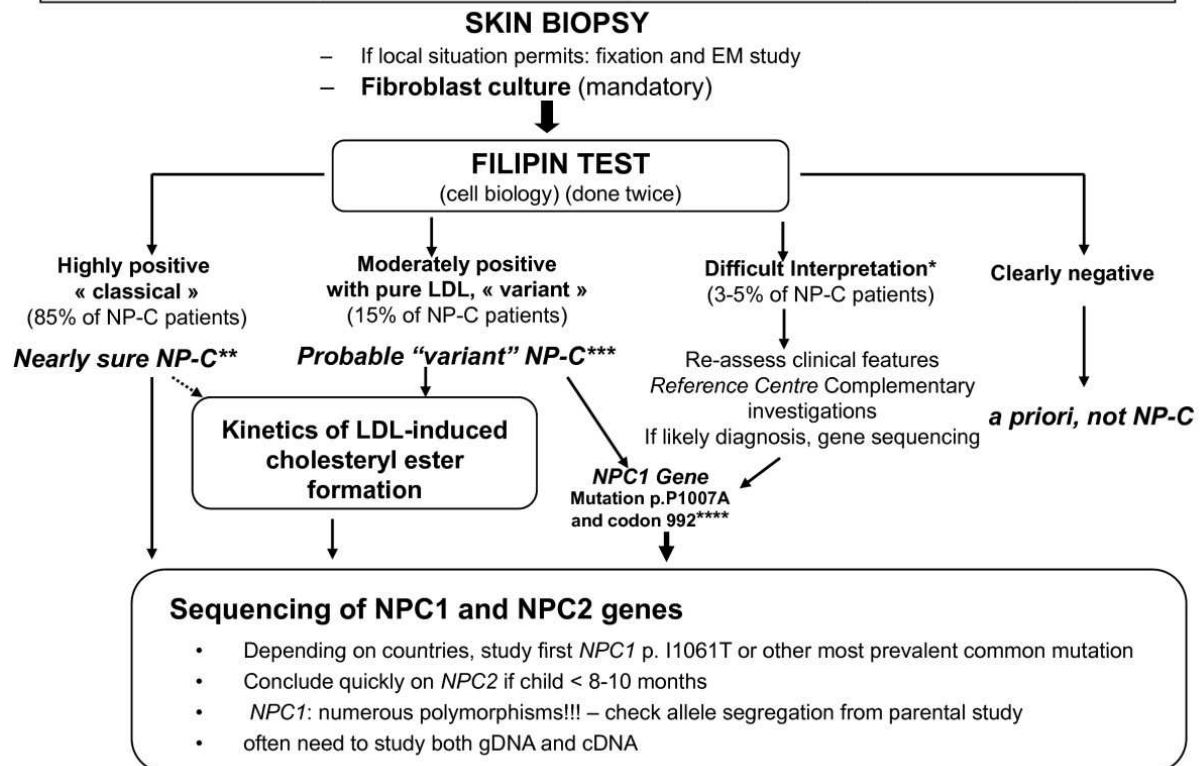


Figure 16 : Algorithme montrant la stratégie diagnostique paraclinique dans la maladie de NPC (39)

III- PRONOSTIC

Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des patients atteints de la maladie de NPC meurent prématurément. Cependant, la durée d'évolution est très variable et est fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques (39). A l'exception des rares formes fatales avant l'âge de 6 mois par défaillance hépatique ou respiratoire, la sévérité de la maladie est ainsi représentée par l'atteinte neurologique et ses complications (dysphagie → pneumopathies d'inhalation, dénutrition). Dans la majorité des cas, l'atteinte neurologique débute dans l'enfance ou la préadolescence (48, 58).

Du fait des modes de présentation variés de la maladie, un grand nombre de spécialistes peuvent être concernés par la maladie de NPC : néonatalogistes, pédiatres, pneumologues, généticiens, hématologues, pédiatres spécialisés en gastro-entérologie, médecins généralistes, internistes, neurologues et psychiatres. Les patients atteints doivent être dirigés vers un centre de référence ou de compétence spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des maladies lysosomales (62).

VI- TRAITEMENT

Jusqu'à très récemment, il n'existait pas de traitement capable de modifier le cours évolutif de la maladie. La prise en charge reposait sur des mesures d'accompagnement, plus ou moins efficaces, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients. Une prise en charge de qualité par un pédiatre ou un médecin généraliste est néanmoins très importante pour optimiser la qualité de vie des patients.

Les traitements symptomatiques peuvent être utilisés pour améliorer la dystonie, les attaques de cataplexie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles gastro intestinaux ou plus rarement l'atteinte pulmonaire.

Depuis l'approbation du miglustat, la stabilisation de la maladie neurologique constitue l'objectif thérapeutique (39).

1. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES :

Du fait de la multiplicité des atteintes, une prise en charge globale est indispensable et le plus souvent nécessaire prenant en compte l'ensemble des troubles observés, et comporte des soins de diététique/nutrition, d'orthophonie, de kinésithérapie, d'aide psychologique ou de prise en charge psychiatrique.

1.1. Au niveau neurologique :

Le traitement de la cataplexie fait appel aux antidépresseurs tricycliques à faible dose. Les plus efficaces semblent être la clomipramine et l'imipramine. Les antidépresseurs sérotoninergiques type fluoxétine, fluvoxamine peuvent être également utilisés. Un nouveau médicament à base d'oxybate de sodium est indiqué dans le traitement de la cataplexie chez les patients adultes atteints de narcolepsie. Il n'a pas encore d'utilisation chez l'enfant. L'épilepsie peut être sévère dans 30 à 50 % des cas, voire pharmaco-résistante, principalement dans les formes infantiles tardives. L'épilepsie fait appel aux drogues anti-convulsivantes classiques. Quand il existe une prédominance myoclonique des crises, les

molécules type vigabatrin, ou carbamazépine doivent être évitées. La dystonie, quant à elle, est surtout observée dans les formes juvéniles ; elle peut être focale ou généralisée. Le traitement fera appel aux anticholinergiques, benzodiazépines, bloqueurs dopaminergiques post-synaptiques (neuroleptiques) ou pré-synaptiques (tétrabénazine) (72).

Les benzodiazépines (diazépam, clonazépam) sont indiquées seules ou en association avec les anticholinergiques, surtout devant des spasmes douloureux ou des myoclonies associées.

En cas de dystonie focale gênante dans la vie quotidienne, des injections de toxine botulique peuvent rendre de grands services.

Le traitement de la spasticité, lorsqu'elle est associée, ne devra pas être négligé. Lorsqu'il existe des troubles du sommeil importants, la mélatonine peut être indiquée à des doses variant entre 2,5 à 10 mg chez l'enfant. La mélatonine est donnée 20 à 30 minutes avant l'heure souhaitée du coucher, en dehors du repas et au moins 1 heure après les autres traitements requis par la pathologie de l'enfant, notamment les anticonvulsivants (72).

Une prise en charge pédopsychiatrique est souvent nécessaire du fait des troubles du comportement à type d'hyperactivité, d'hallucinations. Au cours de l'évolution, une prise en charge en kinésithérapie est le plus souvent indiquée avec rééducation de la marche et des 4 membres, essentielle pour conserver le plus longtemps l'autonomie et éviter les rétractions.

De même une prise en charge en orthophonie du fait des troubles de l'élocution fréquente, mais également pour améliorer la mastication et la déglutition, sera souvent prescrite (72).

1.2. Au niveau nutritionnel :

A fur et à mesure que les troubles de déglutition progressent, les patients deviennent dénutris. L'alimentation et la déglutition doivent être surveillées en raison du risque de fausse route. L'alimentation mixée, épaissie est souvent nécessaire en cas de dysphagie. La plupart des patients nécessitent la pose d'une sonde de gastrostomie afin de maintenir une hydratation et un apport calorique suffisants.

- L'hyper salivation peut être traitée par des petites doses d'atropine orale ou par des injections de toxine botulique dans les parotides ou les glandes sous maxillaires.
- Les troubles gastro-intestinaux, notamment la diarrhée, peuvent s'observer chez les patients traités ou non. Les anti-diarrhéiques et un régime adapté peuvent être prescrits ainsi qu'un programme de rééducation intestinale pour lutter contre la constipation (73).

1.3. Au niveau pulmonaire :

Du fait des fausses routes alimentaires ou salivaires, des pneumopathies d'inhalation sont possibles, ainsi qu'un encombrement chronique. Une kinésithérapie avec aspiration nasopharyngée sera alors indiquée. Une antibiothérapie sera prescrite à la demande en cas de surinfection bronchique, mais elle peut aussi être systématique en particulier l'hiver sous forme d'antibiothérapie alternée (par cycle de 10 jours en utilisant trois familles d'antibiotiques différentes à demi-dose). Il peut exister une hypersalivation avec bavage qui nécessite une prise en charge particulière, le traitement fait appel à de l'atropine PO ou sous forme de patch de scopolamine. L'utilisation d'amitriptyline PO (1 goutte/kg/j) est également possible dans cette indication. Dans certains cas, l'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires peut rendre de grands services. Une atteinte plus spécifique sous forme de pneumopathie interstitielle est possible au cours de l'évolution, parfois très tôt dans les formes plurisystémiques du petit enfant (74, 75).

Ce type d'atteinte peut être très important et responsable d'une insuffisance respiratoire sévère suggérant alors l'indication d'un lavage bronchoalvéolaire qui permet dans quelques cas d'entraîner une amélioration certaine (74, 75).

2. TRAITEMENT SPECIFIQUES DE LA MALADIE DE NPC

2.1- Objectifs des traitements spécifiques :

Les traitements spécifiques de la maladie de NPC sont fondés sur la physiopathologie présumée de la maladie.

Les fonctions neurologiques peuvent être considérées comme la somme des réseaux de neurones restant fonctionnels au cours de la progression de la maladie. Ces réseaux fonctionnels constituent la cible thérapeutique principale dans une maladie neurodégénérative progressive comme la maladie de NPC.

- En raison de la probable perte irréversible de nombreux neurones au moment du diagnostic de la maladie et au moment de la mise en route du traitement spécifique, la stabilisation ou le ralentissement du cours évolutif constituent les buts à atteindre pour un traitement à long terme.

- En raison des profils évolutifs différents en fonction de l'âge de début des symptômes, les buts thérapeutiques doivent être déterminés au cas par cas (39).

2.2- Approches thérapeutiques découlant d'expériences in vitro ou dans des modèles animaux

- La mobilisation de transporteurs des endosomes pourrait constituer une cible potentielle pour les petites molécules capables de pénétrer dans les compartiments intracellulaires. L'hyper expression de la GTPase Rab 9 permet d'inverser le phénotype cellulaire de la maladie de NPC en restaurant un transport cellulaire lipidique normal en culture. Des expériences récentes ont montré que l'hyper expression de Rab9 diminue la surcharge lipidique et prolonge la survie dans un modèle murin de la maladie de NPC.

- D'autres résultats montrent que le blocage de l'apoptose ou des autres voies de mort cellulaire sont des approches thérapeutiques utilisables dans la maladie de NPC.

Des travaux sont néanmoins nécessaires afin de confirmer la faisabilité de ces approches (47, 76).

2.2.1- Les neurostéroïdes

Les neurostéroïdes régulent la croissance, la différenciation neuronale et modulent de nombreux récepteurs aux neurotransmetteurs. Dans un modèle murin de NPC1, l'administration précoce, intrapéritonéale, d'allopregnanolone associée à de la β cyclodextrine a permis de retarder l'apparition des anomalies neuropathologiques, des symptômes neurologiques et de prolonger la survie.

D'autres travaux sont cependant nécessaires pour confirmer l'utilisation des neurostéroïdes comme traitement de la maladie de NPC (77).

2.2.2- La 2-hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HPBCD)

C'est un oligosaccharide cyclique avec un extérieur hydrophile et un intérieur hydrophobe, améliorant la solubilité de composés peu solubles dans l'eau (tels que le cholestérol) via la formation de complexes composés-cyclodextrine. Grâce à cette structure, il agit comme un excipient, en aidant les molécules à traverser les membranes.

Initialement, l'allopregnanolone, complexée avec l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HPBCD), a été jugée bénéfique chez les souris NPC1. Cependant, des études ultérieures ont montré que l' HPBCD seule était efficace pour réduire la neurodégénérescence, le cholestérol et le stockage de gangliosides et prolonger la durée de vie. Par conséquent, les cyclodextrines apparaissent comme des traitements possibles pour la NPC, comme cela a été montré dans des systèmes à base de cellules pour médier l'efflux de cholestérol à partir de la cellule. Le mécanisme par lequel HPBCD ralentit le processus neurodégénératif n'est pas clair. HPBCD ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, et elle est plus active dans le ralentissement

de la progression de la maladie et l'élimination du cholestérol du cerveau si elle est injectée par voie intraventriculaire chez la souris (78, 79).

Dernièrement, les études sur un modèle félin ont montré que l'administration sous-cutanée de HPBCD a amélioré la maladie hépatique, mais des doses suffisantes pour affecter le système nerveux central ont entraîné une toxicité pulmonaire. En revanche, lorsque elle est administrée dans la cisterna magna, HPBCD a empêché l'apparition du dysfonctionnement cérébelleux chez les chats présymptomatiques pendant plus de 12 mois et a entraîné une réduction de la perte de cellules de Purkinje, et des concentrations presque normales de cholestérol et de sphingolipides. L'administration intracisternale de HPBCD à des chats NP-C présentant une dysfonction cérébelleuse continue; ralentit la progression de la maladie, augmente le temps de survie et diminue l'accumulation de gangliosides cérébraux. Une augmentation du seuil auditif a été identifiée comme effet indésirable (80).

La HPBCD intraveineuse a été testée sur deux patients NP-C et avait peu ou pas d'effet dans le contrôle ou le retard des symptômes neurologiques, alors qu'elle a entraîné une amélioration de la taille et de la fonction hépatique.

Un patient de 12 ans avec NPC1 a récemment reçu HPBCD par voie intrathécale toutes les 2 semaines et la réponse a été évaluée après 27 injections.

Le score d'échelle de sévérité du NP-C s'est amélioré sur 18 mois, toutes les fonctions neurologiques restant stables et une amélioration de 1 point a été observée dans les mouvements oculaires.

La perte auditive à haute fréquence a été observée bilatéralement, les chercheurs l'attribuant au médicament de l'étude plutôt que la progression de la maladie. D'autres études pour évaluer davantage l'innocuité et l'efficacité du HPBCD chez les patients NP-C sont en cours (81).

2.2.3- *Le curcumin*

Le curcumin a un effet bénéfique sur l'homéostasie calcique et, secondairement, sur le métabolisme lipidique chez les souris mutantes NPC1.

L'élévation de la concentration calcique cytoplasmique à l'aide du curcumin permet de normaliser certaines anomalies cellulaires dans le modèle de souris NPC1 et de prolonger la survie de ces animaux.

Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser ces effets (82).

2.2.4- *Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) :*

Les HDAC se sont révélés prometteurs dans la correction des défauts de stockage du cholestérol dans les cellules mutantes NPC1 humaines en augmentant l'expression de la protéine NPC1 mutante à faible activité.

Les HDAC font partie d'une vaste famille d'enzymes qui jouent un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques, en grande partie par leur influence répressive sur la transcription; par conséquent, les inhibiteurs HDAC ont longtemps été utilisés en psychiatrie et divers troubles cérébraux et sont étudiés comme des traitements possibles pour plusieurs maladies neurologiques.

Le LBH589 (panobinostat) et le vorinostat, inhibiteurs HDAC disponibles par voie orale qui traversent la barrière hémato-encéphalique et ont été testés pour des troubles oncologiques, semblent rétablir l'homéostasie du cholestérol chez les fibroblastes mutants NPC1 cultivés. Encore une fois, aucune donnée découlant des études chez l'homme n'est actuellement disponible; Cependant un essai clinique phase I / II de vorinostat est actuellement en cours (83).

2.2.5- L'arimoclomol :

Induit l'expression d'un groupe de protéines chaperon appelées protéines de choc thermique (HSPs). La réponse au choc thermique est un mécanisme cytoprotecteur endogène responsable de l'induction de la synthèse des HSP. Dans des conditions de stress, on a montré que la régulation positive de certaines classes de HSP protégeait les cellules des dommages cellulaires excessifs, fournissant ainsi un système de protection cellulaire naturel. On a trouvé que la prévention du repliement des protéines, de l'agrégation et de la dégradation anormale de HSP était neuroprotectrice dans un certain nombre de modèles de maladies neurodégénératives comprenant la sclérose latérale amyotrophique. La régulation positive du HSP a également été observée pour améliorer l'accumulation de lipides intracellulaires dans les cellules NP-C. Une étude d'observation prospective non thérapeutique chez des patients atteints de NP-C est actuellement en cours et sera suivie d'une inscription à une étude de phase II / III (83).

2.2.6- Le réapprovisionnement en GSH mitochondrial comme approche thérapeutique potentielle.

La caractéristique biochimique principale de la maladie de NPC est l'accumulation de cholestérol libre, principalement dans les endolysosomes. L'augmentation du cholestérol mitochondrial dans les organes atteints chez les souris NPC1 est également décrite mais mal caractérisée. Comme l'accumulation du cholestérol mitochondrial épuise le pool GSHm, l'impact de la reconstitution GSHm dans la maladie NPC a été examiné pour la première fois. Les résultats montrent une différence entre NAC et GSH-EE dans la compartimentalisation de GSH dans la maladie NPC.

L'incubation d'hépatocytes à partir de souris NPC1 et de fibroblastes des patients NPC avec NAC et GSH - EE entraîne une augmentation significative des taux totaux de GSH. En outre, en cohérence avec la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, le traitement in vivo avec les deux précurseurs augmente les niveaux totaux de GSH dans les homogénats hépatiques et cérébraux de souris NPC1, en accord avec les résultats précédents.

Cependant, contrairement au GSH-EE, le NAC n'a pas rétabli le pool GSHm malgré l'augmentation significative des niveaux totaux de GSH. Ainsi, la compétence de NAC pour restaurer les niveaux totaux de GSH, mais pas le pool GSHm avait peu d'impact sur la survie des souris NPC1 ou la pathologie NPC, à la suite d'études antérieures (84).

Les résultats montrent que la restauration sélective de GSHm après la thérapie par le GSH-EE a un impact thérapeutique prometteur dans la maladie du NPC, en préservant de manière significative les niveaux de calbindine, en améliorant la coordination motrice et en augmentant la survie des souris NPC1.

Alors que le traitement par GSH-EE a augmenté les niveaux de GSHm dans le foie et le cervelet, la normalisation de la fonction mitochondriale n'a été observée que dans ce dernier, parallèlement à l'amélioration de la survie des cellules de Purkinje et à la protection contre le stress oxydatif.

Étant donné les effets prometteurs du GSH-EE et exploitant le fait qu'il traverse la barrière hémato-encéphalique, il peut être intéressant d'explorer son utilisation clinique seule ou en combinaison avec d'autres thérapies qui ont montré des effets bénéfiques dans la pathologie NPC (84).

2.3- Approches ayant donné lieu à des essais cliniques

2.3.1-Transplantation de tissus et d'organes

Il n'existe pas d'évidence que la protéine NPC1 puisse être transférée d'une cellule à l'autre. A l'inverse, il a été montré que la protéine NPC2 pouvait être sécrétée et capturée.

Il existe donc des arguments permettant de penser que la greffe de moelle osseuse pourrait être efficace chez les patients ayant des mutations de NPC2. L'expérience de ce type de traitement reste toutefois très limitée.

Des études précliniques et cliniques chez des patients ayant des mutations de NPC1 ont montré que la greffe de moelle osseuse ou la greffe hépatique pouvaient diminuer la

surcharge en cholestérol et en sphingomyéline. Par contre il n'y avait pas d'effet sur l'atteinte neurologique (39).

2.3.2- Médicaments hypocholestérolémiants

Des stratégies visant à diminuer la concentration de cholestérol ont été essayées, fondées sur l'hypothèse que le cholestérol était un métabolite toxique au cours de la maladie de NPC. Bien que des combinaisons d'agents hypocholestérolémiants permettent de diminuer de façon significative les concentrations de cholestérol plasmatique et hépatique, aucun effet ne fut observé concernant l'évolution des troubles neurologiques (39).

2.3.3- Acétyl-DL-leucine

Acétyl-DL-leucine, un acide aminé modifié a été administré à 12 patients NP-C âgés de 13 à 32 ans dans une récente étude prospective ouverte. Un mois après le traitement, l'échelle d'évaluation et d'évaluation de l'ataxie (SARA), ainsi que la dextérité dans la main dominante, ont montré une amélioration de la signification statistique. Cette amélioration des signes et symptômes cérébelleux a conduit à une réduction du score de gravité de la maladie composite utilisé, mais aussi l'amélioration de la qualité de vie des patients et des membres de leur famille, évaluée au moyen d'un questionnaire. Les effets indésirables sous forme de vertiges transitoires ont été signalés chez 1/12 patients.

Par conséquent, l'acétyl-DL-leucine a le potentiel d'être une thérapie adjuvante bien tolérée pour les signes cérébelleux et les symptômes dans NP-C (85).

2.3.4- Miglustat

Le principal progrès dans le traitement de la maladie de NPC a consisté à montrer l'effet du miglustat (N-butyldeoxynojirimycin; NB-DNJ; Zavesca®) pour réduire ou stabiliser la progression de la maladie.

Le miglustat est un petit imino-sucres qui agit en inhibant de façon compétitive l'enzyme glycosyl céramide synthétase qui catalyse la première étape de synthèse des glycosphingolipides (GSL). Le miglustat diminue l'accumulation potentiellement neurotoxique des gangliosides GM2 et GM3, du lactosyl céramide et du glucosyl céramide. Le miglustat n'inhibe pas la synthèse de la sphingomyéline (un sphingolipide ubiquitaire d'importance considérable) ni celle du galactosyl céramide (un composant clé de la myéline). Le traitement par miglustat ne conduit pas à la l'accumulation de céramide.

Le miglustat pourrait aussi moduler de façon indirecte l'homéostasie calcique intracellulaire par le biais de la réduction des taux de glucosylcéramide.

En effet, les anomalies de l'homéostasie calcique secondaire à une surcharge en sphingosine pourraient être un facteur initial dans la pathogénie de la maladie de NPC 1.

Le miglustat est capable de traverser la barrière hémato encéphalique, de diminuer la concentration des GSL dans le cerveau, de diminuer les anomalies neuropathologiques, de retarder l'apparition des symptômes neurologiques et de prolonger la survie au cours d'essais précliniques (48, 86, 87, 88, 89).

Le miglustat a reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1, en Europe, aux Etats Unis et dans d'autres pays, dans les formes modérées à légères de la maladie lorsque l'enzymothérapie n'est pas utilisable.

Le miglustat a obtenu la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la maladie de NPC en Europe et aux Etats Unis en 2006 et 2008 respectivement. En Janvier 2009, la commission européenne a étendu l'indication au traitement des manifestations neurologiques progressives chez les enfants et les adultes atteints de maladie de NPC (90).

Un essai randomisé et contrôlé (OGT-918-007) a permis de montrer l'efficacité, la tolérance et l'innocuité du miglustat à la dose de 200 mg trois fois/jour chez des patients adolescents et adultes (âge >12 ans, n=29) en comparaison à un traitement symptomatique standard.

Une étude ouverte a étudié l'effet du Zavesca chez des enfants (n=12) âgés de 4 à 12 ans. Une extension de l'étude, en ouvert avec suivi au long terme (jusqu'à 66 mois) a aussi été rapportée. La vitesse des saccades oculaires horizontales (HSEM- α) était améliorée par rapport au groupe contrôle après 12 mois de traitement et stabilisée après 24 mois chez les enfants, les adolescents et les adultes.

Des bénéfices étaient également notés concernant la déglutition, la marche et les fonctions cognitives.

Au total, 72,4% des patients traités pendant plus de 12 mois étaient stabilisés d'après un score composite tenant compte de l'HSEM- α , de la marche, de la déglutition et de la cognition (39).

Une étude de cohorte internationale a permis d'évaluer rétrospectivement l'évolution de la maladie chez des patients traités par miglustat en pratique courante (n=66) en utilisant un score composite spécifique de la maladie (voir score fonctionnel évaluant la détérioration neurologique globale).

Alors que la plupart des patients avaient présenté une évolution de leur maladie avant le début du traitement par le miglustat, la majorité avait présenté une stabilisation voire une amélioration durant le traitement et il existait une diminution significative du taux de progression annuel du score composite pour un suivi médian de 533 jours (18-1646 jours). 75,4 % des patients étaient considérés comme « bon répondeurs » et cette proportion augmentait dans les formes tardives.

Les effets du miglustat sur les signes systémiques n'ont pas été évalués dans ces études. Aucun effet n'a été rapporté à ce jour sur ce type de signes cliniques (39, 91).

La tolérance du miglustat était semblable à celle observée au cours de la maladie de Gaucher de type 1, et était similaire entre les cas pédiatriques et les cas tardifs (adolescents/adultes). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée, les

flatulences, l'amaigrissement et les tremblements. Les effets gastro intestinaux et la perte de poids légère à modérée (notée chez 50% des patients) tendaient à diminuer avec le temps et ont pu être minimisés par des mesures spécifiques (voir modifications et arrêt des traitements). Les courbes de croissances n'étaient pas altérées chez les enfants et les adolescents. Une diminution modérée des plaquettes, non associée à des saignements, était observée chez certains patients, nécessitant un contrôle régulier. Comme recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit, le miglustat ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou allaitant (39).

Chez l'homme, une étude pilote n'a pas montré d'effet du miglustat sur la concentration, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes, après 6 semaines de traitement (92). En absence d'information complémentaire, les hommes sous miglustat doivent cependant arrêter le traitement avant la conception et doivent utiliser des méthodes contraceptives fiables sous traitement (39).

Le miglustat est commercialisé sous le nom de Zavesca® 100 mg sous forme de gélules (boîte de 84), son prix de vente est aux alentours de 80 euros et non remboursé par la sécurité sociale.

La dose recommandée de miglustat chez les adolescents et les adultes atteints de la maladie de NPC est de 200 mg trois fois par jour. Chez les enfants entre 4 et 12 ans, la posologie doit être adaptée à la surface corporelle.

- > 1,25 m² : 200 mg trois fois par jour.
- > 0,88-1,25 m² : 200 mg deux fois par jour.
- > 0,73-0,88 m² : 100 mg trois fois par jour.
- > 0,47-0,73 m² : 100 mg deux fois par jour.
- < ou = 0,47 m² : 100 mg une fois par jour.

Il existe peu d'expérience du traitement par miglustat chez les enfants avant 4 ans (90).

❖ **Miglustat et insuffisance rénale :**

Chez les patients dont la clairance de la créatinine ajustée est comprise :

- entre 50 et 70 ml/min/1,73 m², l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose de 200 mg deux fois par jour (ajustée à la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans).
- entre 30 et 50 ml/min/1,73 m², l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour (adaptée en fonction de la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans).
- < 30 ml/min/1,73 m², son utilisation est déconseillée.

❖ **Qui traiter ?**

Les traitements symptomatiques visant à améliorer certains symptômes neurologiques ou gastro-intestinaux sont utilisés au cas par cas.

A ce jour, le miglustat est le seul traitement approuvé capable d'enrayer le cours évolutif de la maladie.

Le traitement doit être débuté immédiatement chez les patients présentant une atteinte neurologique quelle qu'elle soit. Chez les patients n'ayant pas d'atteinte neurologique mais chez lesquels il existe un autre cas familial pour lequel on connaît le profil évolutif de la maladie, le traitement peut être débuté à l'âge présumé du début des troubles neurologiques voire un peu avant.

Les patients atteints d'une forme infantile précoce et ceux présentant une démence sévère à un stade terminal de la maladie sont moins susceptibles de bénéficier du traitement par le miglustat et la décision de débiter le traitement doit être prise au cas par cas (39).

❖ **Quand débute l'effet du traitement ?**

- Les mesures symptomatiques doivent être débutées au cas par cas dès qu'apparaissent les signes neurologiques (voir « traitements symptomatiques ».)

- Chez les patients atteints d'une forme infantile, les effets cliniques du traitement peuvent ne se faire sentir qu'après 6 mois à un an. Dans les formes plus tardives, cet effet n'est parfois visible qu'après 2-3 ans (39).

❖ **Modifications du traitement et arrêt**

Les traitements symptomatiques doivent être arrêtés en fonction de l'avis du médecin prenant en charge le patient.

En général, le traitement par miglustat doit être poursuivi tant que des effets bénéfiques sont observés et tant que le rapport bénéfice/effets secondaires est acceptable.

En raison de la grande variabilité des symptômes et de la vitesse d'évolution de la maladie, la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement doit être prise au cas par cas après discussion avec le patient et sa famille.

Les troubles gastro intestinaux représentent l'effet indésirable principal du traitement par miglustat et peuvent en général être limités grâce à la prescription d'anti-diarrhéiques (Type Lopéramide) ; par un régime pauvre en hydrates de carbone et en lactose, voire en diminuant transitoirement la dose du miglustat dans certains cas.

En absence d'effet bénéfique perceptible du traitement, la posologie peut être modifiée prudemment en prenant en considération le rapport bénéfice/risque et la tolérance du patient (90).

❖ **Associations médicamenteuses**

En pratique, la plupart des patients atteints de la maladie de NPC reçoivent des traitements multiples et des suppléments alimentaires. Le miglustat n'est pas inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450.

Les interactions pharmacocinétiques avec les médicaments métabolisées par le cytochrome P450 hépatique sont donc improbables (39).

V- SUIVI DE LA MALADIE

1. EVALUATION CLINIQUE EUROLOGIQUE :

1.1- Score fonctionnel évaluant la détérioration neurologique globale

Afin d'évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement il est important d'évaluer le degré de handicap lié à l'atteinte neurologique.

Itturiaga et al ont établi une échelle basée sur l'atteinte de 4 paramètres neurologiques clés : la marche, la manipulation, le langage et la déglutition.

Aux déficits dans chacune de ces fonctions sont assignés des scores numériques allant du plus léger au plus sévère. Ces scores ont été pondérés pour développer un score fonctionnel global qui correspond à la somme des sous-scores obtenus pour chacune des 4 fonctions (29).

Tableau 3 : Échelle de sévérité NPC (29)

Ambulation	Score	Language	Score
Normal	1	Normal	1
Autonomous ataxic gait	2	Mild dysarthria ^d	2
Outdoor assisted ambulation	3	Severe dysarthria ^e	3
Indoor assisted ambulation	4	Non-verbal communication	4
Wheelchair bound	5	Absence of communication	5
Manipulation		Swallowing	
Normal	1	Normal	1
Slight dysmetria/dystonia ^a	2	Occasional dysphagia	2
Mild dysmetria/dystonia ^b	3	Daily dysphagia	3
Severe dysmetria/dystonia ^c	4	NG tube or gastric button feeding	4

^a autonomous manipulation; ^b requires help for tasks but able to feed self; ^c requires help for all activities; ^d understandable; ^e only comprehensible to certain family members

L'utilisation de ce score fonctionnel est très utile pour le suivi longitudinal des patients de la maladie de NPC au long cours. Bien que ce score nécessite encore une validation formelle, il a été utilisé pour démontrer les différences de sévérité et de vitesse d'évolution de la maladie en fonction des différentes formes cliniques.

Comme tous les scores fonctionnels, celui-ci est sujet à des variations journalières. Il faut donc tenir compte des meilleures performances observées au cours de la semaine ou du mois précédent l'évaluation (39).

1.2- Autres moyens d'évaluation des fonctions neurologiques

Bien que le score fonctionnel global permette une évaluation de la progression de la maladie, plusieurs autres tests fonctionnels permettant d'évaluer en détail des domaines particuliers peuvent être utilisés. Les examens neurologiques doivent, si possible, être filmés, ce qui permet d'avoir ensuite des points de repère objectifs.

1.2.1- Marche :

Le test de marche standardisé de Hauser, qui mesure la capacité du patient à marcher 7,6 mètres est considéré comme une mesure utile. La performance du patient est cotée de 0 (asymptomatique), 5 (nécessité d'une aide bilatérale pour faire la distance en plus de 20 secondes) jusqu'à 9 (utilisation d'un fauteuil roulant, incapacité de se déplacer seul) (39).

1.2.2- Fonctions motrices/contrôle :

Des tests optionnels (dépendant des possibilités locales) comme la mesure cinématique du tremblement par un accéléromètre ou l'électromyographie de surface pour la mesure des mouvements anormaux peuvent apporter des informations complémentaires (39).

1.2.3- Déglutition :

Les troubles de déglutition qui surviennent tardivement au cours de l'évolution, chez tous les patients, peuvent être mesurés en utilisant des tests simples (avec des aliments de différentes textures comme l'eau, la purée, des pâtes molles, des solides) ou à l'aide d'études radiographiques telles que la vidéo-fluoroscopie (39).

1.2.4- Protocole d'enregistrement vidéo standardisé de l'examen clinique :

Un protocole de vidéo standardisé enregistrant l'examen clinique et évaluant la parole, la marche, la dysmétrie, l'écriture, la dystonie et les mouvements oculaires est très utile pour suivre l'évolution de la maladie (39) (voir ANNEXE 4).

1.2.5- Echelles psychométriques :

Les troubles cognitifs (démence) sont très fréquents chez les patients atteints de la maladie de NPC.

Plusieurs échelles cognitives peuvent être utilisées en fonction des habitudes et des pays :

- Le Mini Mental Status (MMS) est un test générique couramment utilisé qui a également été validé chez l'enfant. Bien qu'il soit relativement peu sensible pour saisir les troubles cognitifs de la maladie de NPC, il a été utilisé dans les études évaluant le déclin cognitif associé à la maladie (93).

- La Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF) évalue le syndrome dysexécutif habituellement associé à la maladie de NPC, en particulier dans les formes de début tardif qui peuvent se présenter sous forme d'une démence frontale.

- Des échelles développementales peuvent être utilisées chez l'enfant (39).

2. EVALUATION PARACLINIQUE :

2.1- Imagerie :

2.1.1-L'IRM :

Bien qu'il s'agisse d'un examen optionnel de suivi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer, à un stade avancé de la maladie, une atrophie cérébrale et de la partie antéro-supérieure du vermis cérébelleux. On peut aussi observer une atrophie du corps calleux et une augmentation de signal du centre semi-ovale témoignant d'une atteinte myélinique discrète.

Les patients ayant une forme infantile précoce peuvent présenter une atteinte sévère de la substance blanche visible sous forme d'un hypersignal net en séquence T2 (52).

2.1.2- La spectroscopie proton par résonance magnétique :

La spectroscopie proton par résonance magnétique (HMRSI), en évaluant le ratio choline/créatine, a été proposée comme une technique d'imagerie plus sensible afin de suivre l'évolution de la maladie, à partir d'observations non contrôlées. Chez les patients atteints de la maladie de NPC, le rapport N-acétyl aspartate/créatine est diminué dans le cortex frontal et pariétal, le centre semi-ovale et les noyaux caudés alors que le rapport choline/créatine augmente dans le cortex frontal et le centre semi ovale. L'utilisation de l'HMRSI a été établie pour le diagnostic et le suivi de plusieurs maladies métaboliques héréditaires et a l'intérêt d'apporter des résultats objectifs et quantitatifs.

Des études préliminaires utilisant l'HMRSI chez 3 patients traités par le miglustat suggèrent un effet bénéfique du traitement sur les paramètres chimiques cérébraux mais ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études (94).

2.1.3- Imagerie du tenseur de diffusion :

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) qui permet une mesure de l'intégrité de la substance blanche en fonction des paramètres de diffusion de l'eau pourrait également être utilisée pour suivre les modifications de la substance blanche au cours de la maladie de NPC (95).

2.2- Marqueurs biochimiques :

A l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur biochimique permettant d'évaluer le degré d'atteinte neurologique ou la progression de la maladie de NPC.

Bien que non spécifique de la maladie de NPC, les dosages biologiques de routine sont néanmoins importants pour surveiller la tolérance du traitement.

Le dosage de la chitotriosidase plasmatique peut constituer un élément d'orientation pour le diagnostic de la maladie de NPC mais ne peut pas être utilisé comme test de suivi dans la mesure où il n'existe pas de corrélation démontrée entre le taux de chitotriosidase et la progression des troubles neurologiques (39).

3. RYTHME DE SURVEILLANCE :

L'évaluation clinique initiale de référence dans la maladie de NPC doit permettre d'évaluer chaque symptôme neurologique typique en gardant en mémoire les phénotypes décrits en fonction de l'âge.

Le tableau ci-dessous résume les évaluations pouvant être réalisées lors du bilan de départ et durant le suivi.

Tableau 4 : Bilan initial et suivi évolutif de la maladie de NPC (39).

EXAMENS	BILAN INITIAL	FREQUENCE DU SUIVI
Suivi général *Examen clinique (dont poids, taille ^a , périmètre crânien ^a)	✓	Tous les 6 mois
Paramètres neurologiques cliniques *Score de handicap fonctionnel de la maladie de NPC ^b *Enregistrement vidéo ^c *Crises d'épilepsie ^d	✓ ✓ ✓	Tous les 6 mois Tous les 6-12 mois Tous les 6-12 mois
Autres paramètres de suivi - Evaluations neuropsychologiques ^e - Audition ^f - Potentiels évoqués auditifs - Evaluation des saccades oculaires ^g	✓ ✓ ✓ ✓	Tous les 6-12 mois Tous les 6-12 mois Tous les 6-12 mois Tous les 6-12 mois
Paramètres biologiques^h - Biologie standard (ASAT, ALAT) - Hématologie (numération) - Chitotriosidase plasmatique ⁱ (optionnel) - Echographie abdominale ^j	✓ ✓ ✓ ✓	Tous les 6-12 mois Tous les 6-12 mois Tous les 12 mois Tous les 12 mois
Imagerie cérébrale^k - IRM ou SRM (optionnel)	✓	Tous les 12 mois

a: Seulement chez les enfants et les adolescents

b: Le score de handicap fonctionnel de la maladie de NPC

c : Film des capacités fonctionnelles globales par des parents ou la personne en charge et avec le consentement du patient.

d : Type de crises, intensité et fréquence.

e : Examen neurologique complet avec évaluation psychiatrique sommaire fondée sur l'interrogatoire et le MMS ou équivalent.

f : Evaluation de l'audition par un audiogramme ou des potentiels évoqués auditifs.

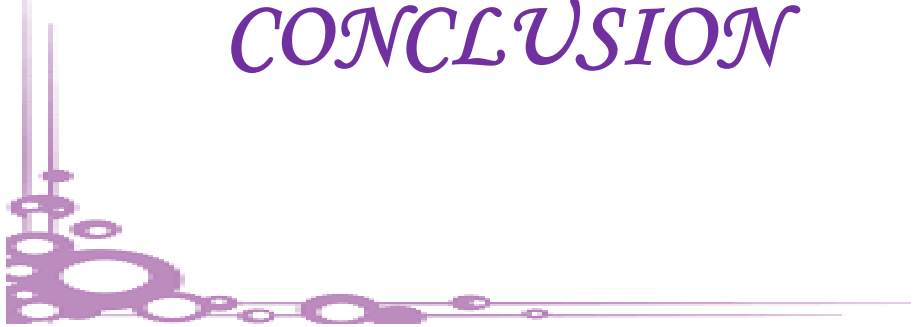
g : En suivant un protocole d'examen ophtalmologique standardisé

h : Important chez les patients ayant des manifestations systémiques (ictère cholestatique, osplénomégalie importante).

i : Il n'a pas été démontré que l'activité de la chitotriosidase plasmatique (optionnelle) est corrélée à la progression des troubles neurologiques.

j : L'organomégalie détectée par l'échographie abdominale n'est pas corrélée au profil évolutif de la maladie.

k : En fonction des disponibilités locales, chez les patients ayant une maladie lentement progressive, avec nécessité d'une anesthésie générale selon le jugement du clinicien et les ressources disponibles.



CONCLUSION

Le cas clinique rapporté dans cette étude est celui de la maladie de Niemann Pick de type C avec atteinte rénale diagnostiquée chez une fille de 14 ans.

Les maladies de NP sont des maladies de surcharge lysosomale faisant intégrante des maladies métaboliques de transmission autosomique récessive. Elles se caractérisent par des manifestations variables qui varient en sévérité.

Actuellement ce groupe de maladie est divisé en 2 entités distinctes sur le plan génétique et métabolique :

- Les types A et B par déficit en sphingomyélinase acide.
- Le type C par mutation des gènes NPC1 et NPC2 impliquant des anomalies de transport du cholestérol.

La maladie de Niemann Pick type C est une maladie neuroviscérale pan-ethnique dont l'incidence demeure sous estimée.

La présentation clinique de la maladie de NPC est extrêmement hétérogène. La symptomatologie, la vitesse d'évolution et l'espérance de vie sont variables et dépendent étroitement de l'âge de début des signes neurologiques qui conditionnent le pronostic.

Le diagnostic de la maladie de NPC est orienté par la clinique, et confirmé par le test à la filipine sur culture de fibroblastes cutanés et la biologie moléculaire. De nouveaux marqueurs biochimiques peuvent être potentiellement puissants dans le diagnostic et le dépistage de la maladie, mais restent à développer.

L'analyse moléculaire des gènes NPC1 et NPC2 est essentielle avant de proposer un diagnostic prénatal fiable et un éventuel conseil génétique.

Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de NPC. Depuis l'approbation du miglustat, la stabilisation de l'atteinte neurologique constitue l'objectif thérapeutique. Autres approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

L'atteinte rénale est très rarement observée dans la maladie de NP, elle est plus fréquemment retrouvée dans d'autres sphingolipidoses.

Notre étude montre que la maladie de NP peut toucher le rein de manière extensive. De ce fait; l'implication rénale dans la maladie de NP doit être envisagée chez tous les patients atteints de cette affection, en particulier chez les insuffisants rénaux.

Ainsi l'évaluation de la fonction rénale et la recherche des anomalies du sédiment urinaire s'avèrent systématiques.

RECOMMANDATIONS

La maladie de Niemann Pick type C est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive favorisée par la consanguinité.

Même si elle reste rare, cette sphingolipidose constitue pour les patients et leurs familles un fardeau émotionnel et économique considérable du fait de la prise en charge coûteuse et multidisciplinaire.

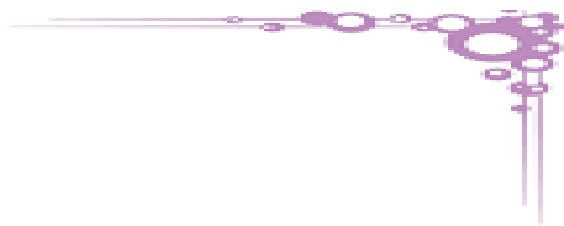
La présentation clinique est variable allant d'un ictère cholestatique prolongé à la détérioration neurologique globale.

Une HSM, une surdité, des troubles visuels ou encore un simple infléchissement scolaire peuvent constituer les premiers signes révélateurs.

Le rein est un organe exposé à cette maladie et dont l'atteinte évolutive peut aboutir à un stade d'insuffisance rénale terminale.

Ainsi dans cette étude nous sortons par les recommandations suivantes :

- Eviter le mariage consanguin.
- Etablir un conseil génétique chez tout couple ayant un cas index détecté.
- Rechercher les prodromes cliniques avant l'installation d'une défaillance neurologique et multiviscérale globale mettant en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient.
- Le dépistage de l'atteinte rénale doit être systématique chez tout patient diagnostiqué ou suspect d'être atteint de cette affection.



RESUMES

RESUME

TITRE : Maladie de Niemann Pick à propos d'un cas avec atteinte rénale.

MOTS CLES : enfant, Niemann Pick, sphingolipidoses, atteinte rénale.

RAPPORTEUR : Pr Ait Ouamar. H.

AUTEUR : M'hamdi Alaoui Aziza.

L'enfant est susceptible d'être atteint par des maladies métaboliques héréditaires en particulier la maladie de Niemann Pick qui heureusement reste rare.

Notre travail de thèse représente les aspects cliniques, paracliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la maladie de Niemann Pick type C à la lumière d'un cas clinique d'une fille de 14 ans hospitalisée au service PIV à l'Hôpital d'enfants de RABAT pour régression psychomotrice, infléchissement scolaire et retard de croissance.

Les manifestations cliniques chez notre patiente regroupaient des signes systémiques avec atteintes hépatique, splénique, hématologique, rénale et des signes neurologiques.

Le diagnostic était retenu sur des critères cliniques, histologiques, et biologiques.

L'aggravation des symptômes en particulier de l'insuffisance rénale devenue terminale au stade d'hémodialyse ainsi que la détérioration neurologique importante a aboutit au décès de notre patiente dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Au terme de notre étude, nous insistons sur la nécessité de raccourcir le délai diagnostique dans la maladie de Niemann Pick en particulier le type C dont la prise en charge justifie une collaboration multidisciplinaire, ainsi que sur le dépistage de l'atteinte rénale chez tout patient diagnostiqué ou suspect d'être atteint de cette affection.

ABSTRACT

TITLE: Niemann Pick disease about a case with renal involvement.

KEYWORDS: child, Niemann Pick, sphingolipidosis, renal involvement.

REPORTER: Pr. Ait Ouamar.H.

AUTHOR: M'hamdi Alaoui Aziza.

The child is likely to be affected by hereditary metabolic diseases in particular Niemann Pick disease which fortunately remains rare.

Our thesis work represents the clinical, paraclinical, and therapeutic aspects of Niemann Pick disease type C in the light of a clinical case of a 14-years-old girl hospitalized in the PIV department at the RABAT Children's Hospital For psychomotor regression, school inflection and stunting.

Clinical manifestations in our patient included systemic signs with liver, splenic, hematological, renal affection and neurological signs.

The diagnosis was based on clinical, histological and biological criteria.

The worsening of the symptoms, in particular of renal failure, which became terminal at the hemodialysis stage, as well as the important neurological deterioration, led to the death of our patient in a multi-organ failure chart.

At the end of our study, we insist on the need to shorten the diagnostic delay in Niemann Pick disease, in particular type C, whose management justifies multidisciplinary collaboration, as well as on the detection of renal disease in any patient Diagnosed or suspected of having this condition.

ملخص

العنوان: مرض نيمان بيك مصحوب بإصابة على مستوى الكلي حول حالة سريرية واحدة.

الكلمات الأساسية: طفل، نيمان بيك، شحامات سفينغولية، إصابة الكلي.

المقرر: الأستاذ أيت أو عمر .ح.

الكاتب: محمدي علوي عزيزة.

الطفل معرض للإصابة بالأمراض الأيضية منها مرض نيمان بيك الذي لا يزال و لحسن الحظ مرضا نادرا.

أطروحتنا تبرز الجوانب السريرية، الشبه سريرية، والعلاجية لداء نيمان بيك نوع س في ضوء حالة سريرية لفتاة تبلغ من العمر 14 عاما تم استشفائها في مصلحة طب الأطفال رقم 4 بمستشفى الأطفال في الرباط إثر انحدار نفسي، تراجع دراسي وتأخر في النمو.

تضمنت الأعراض لدى مريضتنا علامات جهازية مع تلف على مستوى الكبد، الطحال، الدم، الكلي بالإضافة إلى علامات عصبية.

استند التشخيص على المعايير السريرية والنسجية، والبيولوجية.

تدهور الأعراض على وجه الخصوص الفشل الكلوي الذي أصبح حادا في مراحل تصفية الدم بالإضافة إلى تراجع الحالة العصبية أدى إلى وفاة المريضة نتيجة فشل عضوي شامل.

في نهاية دراستنا، نؤكد على ضرورة اختصار فترة التشخيص لمرض نيمان بيك خاصة النوع س، و الذي يستلزم تعاون متعدد التخصصات؛ بالإضافة إلى ضرورة التشخيص المبكر لأمراض الكلي لدى كل مريض مصاب أو مشتبه بإصابته بهذا الداء.



ANNEXES

ANNEXE 1 :

❖ MALADIES METABOLIQUES

Les maladies métaboliques héréditaires sont des maladies génétiques particulières dues à des mutations dans des gènes codant, le plus souvent, pour des enzymes ou, parfois, d'autres protéines du métabolisme cellulaire. Le déficit enzymatique est pathogène soit à cause de l'accumulation d'un substrat toxique en amont du bloc métabolique, soit à cause du défaut de synthèse d'un composé indispensable en aval. Contrairement aux maladies génétiques diagnostiquées directement par l'analyse moléculaire d'un gène, les maladies métaboliques héréditaires sont diagnostiquées par des tests biochimiques spécifiques qui cherchent à mettre en évidence l'accumulation ou le défaut de synthèse d'un composé biochimique, ou bien à mesurer l'activité d'une enzyme donnée. Ces maladies sont souvent accessibles à des traitements tels qu'un régime spécial ou un médicament visant à stimuler la voie métabolique perturbée ou une voie parallèle, à remplacer un composé biochimique déficient, à inhiber la synthèse d'un composé toxique ou encore à remplacer l'enzyme elle-même (enzymothérapie).

QUAND SUSPECTER UNE MALADIE MÉTABOLIQUE ?

Il est difficile d'établir un tableau clinique commun aux maladies métaboliques tant celles-ci diffèrent les unes des autres. Les circonstances de leur découverte peuvent être un aspect de leucodystrophie en IRM, un tableau neurologique paraissant inhabituel ou une encéphalopathie aiguë. Les signes neurologiques d'appel sont peu spécifiques et peuvent être isolés au début : mouvements anormaux, aspect de leucoencéphalopathie en IRM, troubles psychiatriques, ataxie cérébelleuse, polyneuropathie, paraparésie spastique, troubles visuels, épilepsie. Les épisodes d'encéphalopathie associent souvent des troubles de la vigilance, des signes généraux (signes digestifs, céphalées, hyperpnée en cas d'acidose métabolique), parfois des crises convulsives, voire des signes neurologiques focaux.

D'une façon générale, plusieurs éléments de l'anamnèse et de l'examen clinique doivent faire suspecter une maladie métabolique :

- Une affection neurologique pour laquelle les étiologies habituelles (vasculaires, infectieuses, dysimmunitaires, inflammatoires, tumorales, dégénératives classiques, métaboliques acquises, toxiques, etc.) ont été recherchées et éliminées.
- Le caractère hétéroclite, parfois multisystémique, du tableau clinique est un bon élément d'orientation. Par exemple, il est fréquent d'observer chez un même patient une atteinte du système nerveux central, une atteinte oculaire, une atteinte du système nerveux périphérique, une organomégalie, des signes cutanés tels que des angiokératomes.
- Ces maladies peuvent évoluer de façon chronique mais parfois – et dans ce cas il s'agit d'un élément très évocateur –, il existe des épisodes aigus isolés ou apparaissant sur un fond de détérioration neurologique chronique.

COMMENT RAISONNER DEVANT UNE SUSPICION DE MALADIE MÉTABOLIQUE ?

Étant donné le nombre très important de maladies métaboliques, il serait illusoire d'envisager un bilan systématique. On peut proposer toutefois quelques schémas généraux. L'existence d'épisodes aigus nécessite de réaliser des examens à la recherche d'un trouble du métabolisme intermédiaire [métabolisme des sucres, des acides gras, des acides aminés, voies de production d'ATP, métabolisme des neurotransmetteurs, porphyries].

Nous insistons sur la nécessité de doser l'ammoniémie devant une encéphalopathie aiguë inexpliquée. Cet examen simple permet de dépister les troubles du cycle de l'urée.

À l'inverse, une détérioration neurologique chronique sans à-coups oriente plutôt vers un trouble du métabolisme des molécules complexes. En effet, plus que l'atteinte neurologique centrale, souvent peu spécifique, les signes extraneurologiques, les anomalies oculaires, neuroradiologiques, électrophysiologiques ont une meilleure valeur d'orientation diagnostique.

Du fait de la complexité de l'approche diagnostique, le médecin traitant doit le plus souvent s'entourer d'avis de généticiens, métaboliciens, neuropédiatres, neuroradiologues... L'approche de ces maladies ne peut se concevoir que dans un travail pluridisciplinaire, en réseau (7).

Tableau 5 : principales maladies neurométaboliques

Troubles du métabolisme des molécules complexes	Principaux signes cliniques et radiologiques	Anomalies biologiques	Traitement	Test de dépistage
<i>Maladies lysosomales</i>				
Leucodystrophie métachromatique	Troubles psychiatriques, troubles cognitifs, paraparésie, ataxie cérébelleuse, crises d'épilepsie, polyneuropathie démyélinisante. IRM : leucoencéphalopathie diffuse périventriculaire.	Activité arylsulfatase A effondrée, sulfatidurie positive.	Discuter l'allogreffe de moelle osseuse.	Dosage de l'arylsulfatase A (sang).
Maladie de Krabbe	Paraparésie spastique, ataxie, syndrome bulbaire, troubles vésicosphinctériens, neuropathie périphérique, pieds creux. IRM : leucoencéphalopathie postérieure touchant les faisceaux pyramidaux.	Déficit en galactocérébrosidase.	Discuter l'allogreffe de moelle osseuse.	Dosage de la galactocérébrosidase (sang).
Maladie de Fabry (liée à l'X)	Douleurs/paresthésies des extrémités survenant par crises. AVC, polyneuropathie, hypohydrose, cornée verticillée, cataracte, insuffisance rénale, cardiomyopathie, angiokératomes, surdité.	Déficit en α -galactosidase.	Enzymothérapie (Fabrazyme®, Réplagal®).	Dosage de l' α -galactosidase (sang).
Maladie de Niemann-Pick de type C	Troubles psychiatriques, troubles cognitifs, dystonie, syndrome parkinsonien, syndrome cérébelleux, paralysie oculomotrice supranucléaire verticale, splénomégalie. IRM : atrophie.	Test à la filipine (sur fibroblastes) : accumulation anormale de cholestérol libre.	Miglustat (Zavesca®) ?	Test à la filipine sur fibroblastes.
Gangliosidose à GM1	Dystonie généralisée, syndrome parkinsonien, dysarthrie, retard mental modéré, cyphoscoliose, tassements vertébraux. IRM : hypersignal des putamens.	Activité effondrée de la β -galactosidase.	Miglustat (Zavesca®) ?	Dosage de la β -galactosidase (sang).
Gangliosidose à GM2	Syndrome cérébelleux, atteinte du motoneurone, dystonie, syndrome pyramidal, démence, troubles psychiatriques, paralysie oculomotrice supranucléaire, dysautonomie, polyneuropathie. IRM : atrophie cérébelleuse et corticale.	Déficit en hexosaminidase A (maladie de Tay-Sachs) ou A+B (maladie de Sandhoff).	Miglustat (Zavesca®) ?	Dosage des hexosaminidases (sang).
Maladie de Gaucher de type I	Syndrome parkinsonien peu DOPA-sensible, syndrome du canal carpien, compression médullaire, tremblement d'attitude, splénomégalie, cytopénies, douleurs osseuses, fractures pathologiques, hypertension artérielle pulmonaire.	Déficit en β -glucosidase.	Enzymothérapie (Cerezyme®), Miglustat (Zavesca®).	Dosage de la β -glucosidase (sang).
Maladie de Gaucher de type III	Épilepsie myoclonique, ataxie cérébelleuse, démence, paralysie supranucléaire horizontale, hépatosplénomégalie, troubles hématologiques et osseux.	Déficit en β -glucosidase.	Enzymothérapie (Cerezyme®), Miglustat (Zavesca®).	Dosage de la β -glucosidase (sang).
Maladie de Sanfilippo (mucopolysacchari-dose de type III)	Troubles du comportement, démence, retard mental (inconstant), dysmorphie, surdité.	Excrétion urinaire d'héparane sulfate, mesures des activités enzymatiques.	Aucun.	Dosage des mucopolysaccharides urinaires.
Déficit en α -mannosidase	Retard mental (inconstant), ataxie cérébelleuse, surdité, syndrome pyramidal, $\pm$ (peuvent manquer) infections ORL à répétition, splénomégalie, dysmorphie, anomalies squelettiques.	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, déficit en α -mannosidase.	Discuter l'allogreffe de moelle osseuse.	Recherche d'oligosaccharides urinaires. .../...

.../...				
Déficit en β -mannosidase	Retard mental, troubles du comportement, tics, surdité, angiokératomes, infections ORL à répétition, polyneuropathie démyélinisante.	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides, déficit en β -mannosidase.	Non connu.	Recherche d'oligosaccharides urinaires.
Sialidase (déficit en neuraminidase)	Myoclonies, épilepsie, ataxie, macula rouge cerise.	Excrétion urinaire anormale d'oligosaccharides sialylés, déficit en neuraminidase.	Aucun.	Recherche d'oligosaccharides urinaires.
Céride-lipofuscinose (maladie de Kufs) (parfois autosomique dominant)	Démence, syndrome extrapyramidal, épilepsie, syndrome cérébelleux. IRM : atrophie cérébrale diffuse.	Dépôts de lipofuscine (aggrégats lipido-protéiques) en forme d'empreintes digitales en microscopie électronique.	Aucun.	Biopsies de peau et de rectum.
<i>Maladies péroxysomales</i>				
Adrénoleuco-dystrophie (liée à l'X)	Adrénomyéleuropathie (hommes) : paraparésie spastique, troubles sensitifs, polyneuropathie, insuffisance surrénale. IRM : normale ou hypersignaux touchant les faisceaux pyramidaux et/ou la SB postérieure. Adrénoleucodystrophie cérébrale (hommes) : troubles psychiatriques, troubles visuels, déficit moteur, démence, surdité. Femmes hétérozygotes, dans 20 % des cas, paraparésie spastique, troubles sphinctériens, troubles sensitifs de début tardif. IRM le plus souvent normale.	Augmentation des acides gras à très longue chaîne, mutations du gène de l'ALDP.	Discuter un régime à base d'huile de Lorenzo.	Dosage des acides gras à très longues chaînes.
Maladie de Refsum	Rétinite pigmentaire, polyneuropathie, ataxie cérébelleuse, surdité, anosmie, ichtyose, hyperprotéinorachie.	Augmentation de l'acide phytanique, acidité effondrée de la phytanoyl-CoA hydroxylase.	Régime pauvre en acide phytanique, LDL aphasées.	Dosage de l'acide phytanique.
Déficit en α -méthylacyl-CoA racémase (AMACR)	Rétinite pigmentaire, polyneuropathie, crises d'épilepsie, paraparésie spastique, atrophie optique, épisodes d'encéphalopathie aiguë. IRM : normale ou hypersignal thalamique, protubérantielle et des péduncules cérébelleux.	Augmentation acide pristanique et acides biliaires (DHCA et THCA).	Régime pauvre en acide phytanique.	Dosage de l'acide pristanique.
<i>Métabolisme du glycogène</i>				
Maladie à dépôts de polyglucosans	Atteinte progressive des premiers et seconds motoneurones, troubles sensitifs, polyneuropathie, troubles vésicaux, démence, syndrome parkinsonien. IRM : leucoencéphalopathie diffuse, atrophie cérébrale, cérébelleuse et du tronc cérébral.	Biopsie de creux axillaire : mise en évidence de polyglucosans. Parfois, mutations de l'enzyme branchante du glycogène.	Aucun.	Biopsie de creux axillaire.
<i>Métabolisme du cuivre</i>				
Maladie de Wilson	Syndrome parkinsonien, tremblement d'action, dystonie, troubles psychiatriques, dépôts cornéens, atteinte hépatique, crises hémolytiques. IRM (T2) : hypersignal putamen, thalami, protubérance, noyaux dentelés.	Céruloplasmine plasmatique et cuprémie basses, cuprurie des 24 heures augmentée.	Zinc, D-pénicillamine, trientine.	Dosage cuprurie, cuprémie, céruléo-plasmine.
<i>Métabolisme du fer</i>				
Hypocéruloplasminémie	Syndrome parkinsonien, mouvements choréiques, dégénérescence rétinienne, démence, ataxie cérébelleuse, diabète. IRM : hyposignaux des noyaux gris centraux.	Céruloplasmine plasmatique et cuprémie basses, ferritinémie élevée, fer sérique bas, anémie microcytaire.	Déféroxamine (Desferal®).	Céruléo-plasmine.
<i>Troubles du métabolisme des acides biliaires</i>				
Xanthomatose cérébrotendineuse	Retard mental, syndrome pyramidal, ataxie cérébelleuse, démence, polyneuropathie, épilepsie, cataracte, xanthomes tendineux, diarrhée chronique. IRM : hypersignaux des noyaux dentelés, de la substance blanche périventriculaire, des pallidums.	Élévation du cholestérol plasmatique et des alcools biliaires.	Acide chénodésoxy-cholique, statines.	Dosage du cholestérol.
<i>Troubles du métabolisme du cholestérol</i>				
Maladie de Tangier	Mononeuropathie multiple à rechute ou neuropathie touchant les petites fibres (syndrome pseudo-syringomyélique), diplogie faciale, amygdales oranges, splénomégalie $\pm$ hépatomégalie, dépôts orangés cutanés et cornéens, cataracte.	Cholestérol-HDL effondré, élévation des triglycérides, diminution de l'ApoA1.	Régime pauvre en cholestérol.	Dosage HDL-cholestérol.

ANNEXE 2

❖ TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE (97)

L'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'enfant comme chez l'adulte se définit par une diminution prolongée, souvent définitive, des fonctions rénales exocrines et endocrines qui s'exprime essentiellement par une diminution de la filtration glomérulaire (FG) avec diminution de la clairance de la créatinine calculée par La formule de Schwartz. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) quand le DFG (débit de filtration glomérulaire) devient en dessous de 15 ml/min/1.73m² avec nécessité vitale d'un traitement de suppléance.

Les moyens thérapeutiques de l'IRCT :

1. Le traitement médicamenteux :

A coté de la diététique, la calcithérapie, les chélateurs de potassium, la vaccination, l'hormone de croissance ; les moyens médicamenteux regroupent le traitement des désordres suivants :

a) Traitement de HTA :

Comprend :

- . Un inhibiteur calcique en 1ère intention : La nifédipine, l'amlodipine, ou la nicardipine.
- . Un bêtabloquant si l'inhibiteur calcique ne suffit pas,
- . Un IEC ou ARA II en 3ème intention, à arrêter quand l'insuffisance rénale chronique devient terminale ou que la kaliémie s'élève.

b) Le traitement du trouble phosphocalcique :

La prise en charge de l'équilibre phosphocalcique est primordiale en pédiatrie afin d'assurer un bon état vasculaire et une bonne perméabilité de l'abord vasculaire. Il repose sur deux moyens convergents:

- . La correction de l'hypocalcémie par les sels de calcium et la vitamine D
- . La correction de l'hyperphosphorémie est basée sur la chélation du phosphore.

c) Le traitement de l'anémie :

Est basé sur l'érythropoïétine, et sur la supplémentation ferrique par voie orale ou par voie veineuse.

2. L'épuration extra-rénale :

Un traitement de suppléance se voit vital lorsque l'enfant arrive au stade d'insuffisance rénale terminale, ou les reins deviennent détruits et incapables d'assurer leur fonction d'épuration.

a) L'hémodialyse (HD) :

L'hémodialyse est une méthode classique d'épuration extra-rénale comportant une circulation sanguine extracorporelle mettant en relation le « milieu intérieur » du patient et le « milieu extérieur » avec une solution électrolytique d'échange produite par un générateur de dialysat au travers d'une membrane semi-perméable synthétique.

L'hémodialyse pédiatrique a bénéficié de nombreux progrès au cours de ces dernières décennies, non seulement dans la qualité de la réalisation de la voie d'abord, sous microchirurgie, mais aussi dans les techniques et tout particulièrement les membranes biocompatibles utilisées.

Il n'existe aucun obstacle matériel ou technique empêchant de réaliser une séance d'hémodialyse dans une large gamme de poids allant de 3 à 60 kg.

Le traitement corrige de façon efficace les anomalies métaboliques de l'urémie et restaure l'homéostasie. Une épuration de douze heures par semaine réparties en 3 séances de 4 heures, assure un débit sanguin de l'ordre de 5 à 10 ml/kg/min dans le circuit extracorporel, se répétant lors de chaque séance de dialyse.

b) La dialyse péritonéale (DP) :

Elle est proposée en cas d'impossibilité d'accès aux vaisseaux (petit nourrisson) ou par choix familial pour la dialyse à domicile (DP automatique avec cycleur).

Ces techniques encore relativement peu utilisées dans nos pays, sont en expansion.

Elles restent délicates chez l'enfant en l'absence de diurèse résiduelle, ne permettant pas une ultra filtration efficace.

L'HD et la DP sont des moyens de suppléance utilisés en attente d'une greffe rénale.

c) La transplantation rénale :

C'est le but thérapeutique. Seule une transplantation rénale réussie est en effet capable de restaurer une fonction normale et permettre chez l'enfant, une réhabilitation de bonne qualité. Les résultats sont en progrès constant, mais le problème réside surtout dans la pénurie d'organes au regard du nombre de patients en attente.

ANNEXE 3 :

L'indice de suspicion de la maladie a été déterminé par un examen rétrospectif qui a comparé les caractéristiques cliniques des patients atteints de NPC confirmés par coloration par filipine (n = 71) ; les cas non exclus du diagnostic de NPC par coloration négative par filipine (n = 64) et les patients témoins qui présentaient au moins un symptôme caractéristique de NPD-C (n = 81).

Les signes et symptômes individuels ont été analysés par régression logistique pour développer les scores de prédiction pour NPC.

Les caractéristiques cliniques les plus fortement associées au NPC étaient la paralysie verticale du regard supranucléaire, la cataplexie gélastique, la splénomégalie isolée non expliquée, la jaunisse néonatale prolongée ou la cholestase, et la prématurité Le déclin cognitif ou la démence. La cataplexie gélastique avait une spécificité élevée mais une faible sensibilité pour le NPC et était rare chez les adultes. Le déclin cognitif prématuré ou la démence étaient fréquents dans le NPC mais n'étaient pas très spécifiques (57).

Signs and symptoms						
Indicators	Visceral	Score	Neurological	Score	Psychiatric	Score
Very strong 40 points per item			• Vertical supranuclear gaze palsy ☐ • Gelastic cataplexy ☐			
Strong 20 points per item	• Prolonged unexplained neonatal jaundice or cholestasis ☐ • Isolated unexplained splenomegaly (historical and/or current) with/without hepatomegaly ☐				• Pre-senile cognitive decline and/or dementia ☐	
Moderate 10 points per item			• Ataxia, clumsiness or frequent falls ☐ • Dysarthria and/or dysphagia ☐ • Dystonia ☐		• Psychotic symptoms (hallucinations, delusions and/or thought disorder) ☐	
Weak 5 points per item			• Acquired and progressive spasticity ☐		• Treatment-resistant psychiatric symptoms ☐ • Other psychiatric disorders ☐	
Ancillary 1 point per item	• Hydrops fetalis ☐ • Siblings with fetal ascites ☐		• Hypotonia ☐ • Delayed developmental milestones ☐ • Seizure (partial or generalized) ☐ • Myoclonus ☐		• Disruptive or aggressive behavior in adolescence and childhood ☐	
Category scores			+		+	
Category combination 40 points: Visceral & psychiatric 40 points: Visceral & neurological 20 points: Neurological & psychiatric	Visceral & psychiatric		+	Visceral & neurological	+	Neurological & psychiatric
NP-C family relationship 40 points: Parent/sibling 10 points: Cousin	Parent or sibling with NP-C		+	Cousin with NP-C		
Risk prediction score = Sum of all scores						

Figure 16 : indice de suspicion de la maladie de Niemann Pick (57)

ANNEXE 4 :

Protocole d'enregistrement Vidéo standardisé de l'examen clinique (39)

▪ Parole

- Dire une phrase, si possible « Bonjour, aujourd'hui est une belle journée »
(Trois fois)

▪ Assis

- Sur un lit, les pieds ne touchant pas le sol, bras étendus vers l'avant, position du serment (45 sec)

▪ Mains

- Pour la suite des exercices, le patient doit être assis confortablement (appui des pieds et du tronc autorisé si nécessaire)
- Mouvements de tapping (pince pouce index) (5-10 fois chaque)
- Ouverture fermeture des mains (5-10 fois)
- Marionnettes (5-10 fois) les deux mains en même temps
- Mouvement d'opposition du pouce avec chaque doigt
- Pointage doigt nez yeux ouverts: 5 à 10 fois de chaque côté

▪ Pieds

- Tapping pied sur le sol (10 fois)
- Talon genou (5 fois de chaque côté)

▪ Marche/station debout

- Position debout spontanée (15 sec)
- Debout pieds joints (15 sec)
- Debout pieds en tandem (15 sec)
- Marche normale avec demi-tour (15 secondes)
- Marche en tandem (15 sec)

▪ Epreuve graphique

- Ecrire : « Aujourd'hui est une belle journée » (main dominante). Pour les enfants, demander un dessin.

- Filmer la page

- **Oculomotricité**

- Mouvements volontaires oculaires : en haut, en bas, à gauche, à droite (2 cycles complets)

- Poursuite oculaire (au doigt) en haut, en bas, à gauche, à droite (2 cycles complets en tentant d'évaluer la vitesse maximale de déplacement).



BIBLIOGRAPHIE

- (1) Vanier MT Niemann-Pick diseases (PMID:23622394) *Handbook of Clinical Neurology* [2013, 113:1717-1721]
- (2) Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 2003 ; 64 : 269-81.
- (3) Schuchman EH, Desnick RJ. Niemann-Pick disease type A and B: acid sphingomyelinase deficiencies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3589e610.
- (4) Stephen L. Sturleya,b, *, Marc C. Pattersonb,c , William Balchd , Laura Liscume The pathophysiology and mechanisms of NP-C disease *Biochimica et Biophysica Acta* 1685 (2004) 83 – 87
- (5) Marc C Patterson, MD, FRACP Overview of Niemann-Pick disease UpToDate Aug 02, 2016
- (6) Alejandro Santos-Lozano^{1,2*}, Diana Villamandos García^{3*}, Fabian Sanchis-Gomar¹, Carmen Fiuza-Luces¹, Helios Pareja-Galeano¹, Nuria Garatachea^{1,4,5}, Gisela Nogales Gadea⁶, Alejandro Lucial^{1,7} Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials Submitted Oct 30, 2015. Accepted for publication Nov 18, 2015
- (7) Wraith JE, Imrie J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustat. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:877-87.
- (8) Carrie A. Grafft¹, Fernando C. Fervenza¹, Merfak H. Semret¹, Sheldon Orloff² and Sanjeev Sethi³ Renal involvement in Neimann-Pick Disease Advance Access publication 10 August 2009
- (9) Elleder M¹ Niemann-Pick disease *Pathol Res Pract*. 1989 Sep;185(3):293-328
- (10) Marie T. Vanier^{1,2} Maladie de Niemann-Pick type C : aspects historiques et actuels, diagnostic biochimique et génétique 2010 Elsevier Masson SAS.
- (11) Zhenda Zheng¹, Cailian Cheng², Wenbo Zhao², Qiqi Feng², Canming Li², Tanqi Lou² Renal failure and ascites in a patient with Niemann-Pick disease: case report and literature review Published February 29, 2016
- (12) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249.

(13) E. Haddad, C. Joukhadar, N. Chehata, G. Saliba, R. Nasnas, J. Choucair Service des maladies infectieuses, Hôtel-Dieu de France ; Faculté de médecine, Université Saint-Joseph. Beyrouth, Liban À propos d'un cas de maladie de Niemann-Pick type C : revue de la littérature Médecine des maladies Métaboliques - Décembre 2014

(14) Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr* 2006;149:554e9

(15) McGovern MM, Aron A, Brodie SE, et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* 2006;66:228-32.

(16) McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2008;122:e341-9.

(17) T. Levade (février 2005). MAJ VML OCT 2008 Niemann-Pick par déficit en sphingomyélinase (types A ou B et intermédiaires)

(18) Harzer K1, Rolfs A, Bauer P, Zschiesche M, Mengel E, Backes J, Kustermann-Kuhn B, Bruchelt G, van Diggelen OP, Mayrhofer H, Krägeloh-Mann I Niemann-Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics*. 2003 Dec;34(6):301-6

(19) Edward H. Schuchman, PhD, Genetic Disease Foundation ; Francis Crick Professor & Vice Chair for Research a, *, Melissa P. Wasserstein, MD, Associate Professor & Director of Program for Metabolic Diseases b, 1 Types A and B Niemann-Pick disease Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism xxx (2014)

(20) Schuchman EH, Wasserstein MP Types A and B Niemann-Pick Disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016 Jun;13 Suppl 1:674-81.

(21) Caroline Fasano ;Abel Hiol ;Jean-Pierre Miolan ;Jean-Pierre Niel Les sphingolipides : vecteurs d'agents pathogènes et cause de maladies génétiques Volume 22, numéro 4, avril 2006

- (22) Fasano, C., Hiol, A., Miolan, J.P., and Niel, J.P. [Sphingolipids, vehicle for pathogenic agents and cause of genetic diseases]. *Med Sci (Paris)* (2006) 22, 411-415.
- (23) Thomas Kolter, Konrad Sandhoff *Sphingolipid metabolism diseases Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes Volume 1758, Issue 12, December 2006, Pages 2057–2079*
- (24) E. H. Schuchman : *The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease # SSIEM and Springer 2007*
- (25) McGovern MM1, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, Simpson W, Mendelson D, Desnick RJ, Schuchman EH, Wasserstein MP. Lipid abnormalities in children with type A and B Niemann Pick disease. *The journal of pediatrics* 2004; 145: 77- 81
- (26) Lynne Ierardi-Curto, MD, PhD : *Sphingomyelinase Deficiency Updated: Aug 18,2016*
- (27) Gregory M. Pastores *Lysosomal Storage Diseases 13/04/2015*
- (28) Iturriaga C1, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci.* 2006 Nov 1;249 (1):1-6. Epub 2006 Jun 30.
- (29) Marie T Vanier Niemann-Pick disease type C ORPHANET; licensee BioMed Central Ltd. 2010
- (30) Mark L. Schultz^{1,4}, Luis Tecedor¹, Michael Chang² and Beverly L. Davidson^{1,2,3,4} Clarifying lysosomal storage diseases *Trends In Neurosciences Volume 34, Issue 8, p401–410, August 2011*
- (31) Llyod-Evans E, Platt FM. Lipids on trial : the search for the offending metabolite in Niemann-Pick type C disease. *Traffic* 2010; 11:419-28.
- (32) Burlina A. Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features.

J Neurol 2014;261(Suppl 2):S525-S527.

(33) C. Tranchant. *La maladie de Niemann-Pick de type C Pratique Neurologique – FMC* 2011 ; 2 : 229-236

(34) Davidson C, Walkley S. *Niemann-Pick Type C Disease – Pathophysiology and Future Perspectives for Treatment. J Inherit Metab Dis* 2010; 3(2):22-8

(35) M.G. Pittis, V. Ricci, V. I. Guerci, C. Marçais, G. Ciana, A. Dardis, F. Gerin, M. Stroppiano, M.T. Vanier, M. Filocamo, B. Bembi *Acid sphingomyelinase: Identification of nine novel mutations among Italian Niemann Pick type B patients and characterization of in vivo functional in-frame start codon Human Mutation Volume 24, Issue 2 August 2004 Pages 186–187*

(36) Cooper DN, Ball EV, Stenson PD, Philips QD, Howelles K. *The human gene mutation. Dtabase at the institute of medical genetics in Cardiff. Biobase* 2007

(37) Levran OI, Desnick RJ, Schuchman EH *Niemann-Pick type B disease. Identification of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/phenotype correlations in type A and B patients. J Clin Invest. 1991 Sep;88(3):806-10.*

(38) Harzer K, Beck-Wödl S, Bauer P. *Niemann-Pick Disease Type C: New Aspects in a Long Published Family – Partial Manifestations in Heterozygotes. JIMD Rep* 2014; 12:25-9.

(39) James E. Wraith a,*, Matthias R. Baumgartner b , Bruno Bembi c , Athanasios Covanis d , Thierry Levade e , Eugen Mengel f , Mercè Pineda g , Frédéric Sedel h , Meral Topçu Marie T. Vanier j , Hakan Widner k , Frits A. Wijburg l , Marc C. Patterson m *Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C The NP-C Guidelines Working Group Molecular Genetics and Metabolism* 98 (2009) 152–165

(40) Vanier MTI *Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. Prenat Diagn* 2002; 22: 630–632.

(41) Webber D, Klünemann HH. *Psychiatric Manifestations of Niemann-Pick Disease. J Inherit Metab Dis* 2011; 4(1):25-31

(42) L.Chabraoui *les maladies de Niemann Pick : étude Clinique et biologique (thèse)* Rabat ; faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2007 N°163

(43) Sévin M, Lesca G, Baumann N, et al. *The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain* 2007; 130(Pt 1):120-33

- (44) Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98(3):250-4.
- (45) Bonnot O, Leroy A, Lucanto R, et al. Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann-Pick de type C quand est psychiatre d'enfant et d'adolescent ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2011; 59:385-91.
- (46) Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, et al. The National History of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis* 30 2007; 51-59
- (47) Wraith JE, Imrie J. *Understanding Niemann-Pick disease type C and its potential treatment*. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2007.
- (48) Walterfang M, Chien YH, Imrie J, et al. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7-76.
- (49) Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V, Bargal R, Sury V, Meir K, Nadjari M, Hermann G, Iancu TC, Shalev SA, Zeigler M: The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A*. 2009, 149A: 446-450. 10.1002/ajmg.a.32642.
- (50) Griesse M, Brasch F, Aldana VR, Cabrera MM, Goelnitz U, Ikonen E, Karam BJ, Liebisch G, Linder MD, Lohse P, Meyer W, Schmitz G, Pamir A, Ripper J, Rolfs A, Schams A, Lezana FJ: Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet*. 2010, 77: 119-130. 10.1111/j.1399-0004.2009.01325.x.
- (51) Sedel F. Diagnostic clinique des formes de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C. *Arch Pediatr* 2010; 17 (Suppl. 2):S50-3.
- (52) Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (3): 330-44.

- (53) Mengel E, Klünemann HH, Lourenço C, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Oct 17; 8:166
- (54) Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol* 2014;261(Suppl 2):S559-S568.
- (55) Abel LA, Walterfang M, Fietz M, et al. Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology* 2009; 72(12):1083-6.
- (56) Klünemann HH, Santosh PJ, Sedel F. Treatable metabolic psychoses that go undetected: What Niemann-Pick type C can teach us. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012 Sep; 16(3):162-9.
- (57) Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78:1560-67.
- (58) Tyvaert L, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Troubles psychiatriques révélateurs d'une maladie de Niemann-Pick de type C à l'âge adulte. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (3): 318-22.
- (59) Walterfang M, Fietz M, Abel L, et al. Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(Suppl 1):S221-S226
- (60) Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18(2):158-70.
- (61) Jean-Baptiste Pilit¹, Guillaume Queffeuilou¹, Francine Walker², Marie Claire Gubler³, Emmanuel Dupuis¹, François Vrtovsnik¹ and Franc,oise Mignon¹ Membranoproliferative glomerulonephritis type II and Niemann-Pick disease type C *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 1829–1831
- (62) Robin Fender. Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques : revue de la littérature. *Médecine humaine et pathologie.* 2014.
- (63) Helmschrodt, C., Becker, S., Thiery, J. and Ceglarek, U. Preanalytical standardization for reactive oxygen species derived oxysterol analysis in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biochem Biophys Res Commun* (2014) 446: 726–730.

- (64) Boenzi, S., Deodato, F., Taurisano, R., Martinelli, D., Verrigni, D., Carrozzo, R. et al. A new simple and rapid LC-ESI-MS/MS method for quantification of plasma oxysterols as dimethylaminobutyrate esters. Its successful use for the diagnosis of Niemann-Pick type C disease. *Clin Chim Acta* (2014) 437C: 93–100.
- (65) Klinker, G., Rohrbach, M., Giugliani, R., Burda, P., Baumgartner, M., Tran, C. et al. (2015) LC MS/MS based assay and reference intervals in children and adolescents for oxysterols elevated in Niemann-Pick diseases. *Clin Biochem* 48: 596–602.
- (66) Pajares, S., Arias, A., Garcia-Villoria, J., Macias- Vidal, J., Ros, E., De Las Heras, J. et al. (2015) Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol: high levels in Niemann- Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res* 56: 1926–1935.
- (67) Reunert, J., Kannenberg, F., Fobker, M. and Marquardt, T. (2014) Improved diagnostics of Niemann Pick type C by oxysterol analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 37: 22–185.
- (68) Welford, R., Garzotti, M., Marques Lourenco, C., Mengel, E., Marquardt, T., Reunert, J. et al. (2014) Plasma lysosphingomyelin demonstrates great potential as a diagnostic biomarker for Niemann-Pick disease type C in a retrospective study. *PLoS One* 9: e114669
- (69) Lin, N., Zhang, H., Qiu, W., Ye, J., Han, L., Wang, Y. et al. (2014) Determination of 7-ketocholesterol in plasma by LC-MS for Rapid diagnosis of acid SMase-deficient Niemann-Pick disease. *J Lipid Res* 55: 338–343.
- (70) Giese, A., Mascher, H., Grittner, U., Eichler, S., Kramp, G., Lukas, J. et al. (2015) A Novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 10: 78.
- (71) Maekawa, M., Misawa, Y., Sotoura, A., Yamaguchi, H., Togawa, M., Ohno, K. et al. (2013) LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 β -sulfooxy-7 β - N-acetylglucosaminyl-5-cholen-24-oic acid and its amides: new biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids* 78: 967–972.
- (72) Roubertie A, Roze E, Bahi-Buisson N, et al. Traitement de la dystonie chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2010 ; 17 : 540-53.
- (73) B. Chabrol La maladie de Niemann-Pick type C : aspects thérapeutiques Therapies in the Niemann-Pick type C disease 2010 Elsevier Masson SAS
- (74) Desguerre I. Prise en charge des troubles respiratoires dans les encéphalopathies In Neurologie Pédiatrique, 3ème édition. Chabrol, Dulac, Mancini, Ponsot eds. Flammarion/Médecines Sciences, Paris, 2010 pp 783-5.

- (75) Palmeri S, Tarugi P, Sicurelli F, et al. Lung involvement in Niemann- Pick disease type C1: improvement with bronchoalveolar lavage. *Neurol Sci* 2005 ; 26 : 171-3.
- (76) T. Kaptzan, S.A. West, E.L. Holicky, C.L. Wheatley, D.L. Marks, T. Wang, K.B. Peake, J. Vance, S.U. Walkley, R.E. Pagano, Development of a Rab9 transgenic mouse and its ability to increase the lifespan of a murine model of Niemann- Pick type C disease, *Am. J. Pathol.* 174 (2009) 14–20.
- (77) S.H. Mellon, W. Gong, M.D. Schonemann, Endogenous and synthetic neurosteroids in treatment of Niemann-Pick Type C disease, *Brain Res. Rev.* 57 (2008) 410–420.
- (78) Pontikis, C., Davidson, C., Walkley, S., Platt, F. and Begley, D. (2013) Cyclodextrin alleviates neuronal storage of cholesterol in Niemann-Pick C disease without evidence of detectable blood-brain barrier permeability. *J Inherit Metab Dis* 36: 491–498.
- (79) Loftsson, T. and Brewster, M. (2012) Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. *J Pharm Sci* 101: 3019–3032.
- (80) Vite, C., Bagel, J., Swain, G., Prociuk, M., Sikora, T., Stein, V. et al. (2015) Intracisternal cyclodextrin prevents cerebellar dysfunction and Purkinje cell death in feline Niemann-Pick type C1 disease. *Sci Transl Med* 7: 276ra226.
- (81) Maarup, T., Chen, A., Porter, F., Farhat, N., Ory, D., Sidhu, R. et al. (2015) Intrathecal 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in a single patient with Niemann-Pick C1. *Mol Genet Metab* 116: 75–79.
- (82) E. Lloyd-Evans, A.J. Morgan, X. He, D.A. Smith, E. Elliot-Smith, D.J. Sillence, G.C. Churchill, E.H. Schuchman, A. Galione, F.M. Platt, Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium, *Nat. Med.* 14 (2008) 1247–1255.
- (83) Apostolos Papandreou and Paul Gissen : Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann-Pick type C disease 2016, Vol. 9(3) 216–229
- (84) Sandra Torresab,1, Nuria Matíasab,1, Anna Bauliesab, Susana Nuñezab, Cristina Alarcon-Vilaa,b, Laura Martineza,b, Natalia Nuñoab, Anna Fernandezab, Joan Caballeriab, Thierry Levadec, Alba Gonzalez-Franquesad, Pablo Garcia-Rovésd, Elisa Balboae, Silvana Zanlungoe, Gemma Fabríasf, Josefina Casasf, Carlos Enrichgh, Carmen Garcia-Ruizab,i, , José C. Fernández-Checaa,b,i, Mitochondrial GSH replenishment as a potential therapeutic approach for Niemann Pick type C disease *Redox Biology* 11 (2017) 60–72

- (85) Bremova, T., Malinova, V., Amraoui, Y., Mengel, E., Reinke, J., Kolnikova, M. et al. (2015) Acetyl-DL-leucine in Niemann-Pick type C: a case series. *Neurology* 85: 1368–1375.
- (86) Stein, V., Crooks, A., Ding, W., Prociuk, M., O'Donnell, P., Bryan, C. et al. (2012) Miglustat improves Purkinje cell survival and alters microglial phenotype in feline Niemann-Pick Disease type C. *J Neuropathol Exp Neurol* 71: 434–448.
- (87) Patterson, M., Mengel, E., Vanier, M., Schwierin, B., Muller, A., Cornelisse, P. et al. (2015) Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the International Disease Registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 10: 65.
- (88) Remenova, T., Morand, O., Amato, D., Chadha- Boreham, H., Tsurutani, S. and Marquardt, T. (2015) A double-blind, randomized, placebocontrolled trial studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on the gastrointestinal tolerability, safety, and pharmacokinetics of miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 10: 81
- (89) Belmatoug, N., Burlina, A., Giraldo, P., Hendriksz, C.J., Kuter, D., Mengel, E. et al. (2011) Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis* 34: 991–1001.
- (90) Abian, O., Alfonso, P., Velazquez-Campoy, A., Giraldo, P., Pocovi, M. and Sancho, J. (2011) Therapeutic strategies for Gaucher disease: miglustat (NB-DNJ) as a pharmacological chaperone for glucocerebrosidase and the different thermostability of velaglucerase alfa and imiglucerase. *Mol Pharm* 8: 2390–2397.
- (91) J.E. Wraith, M. Pineda, F. Sedel, W.L. Hwu, M. Rohrbach, B. Bembi, G.C. Korenke, R. Giorgino, P. Schieber, M.C. Patterson, Miglustat in patients with Niemann-Pick Type C disease (NP-C): a multicentre retrospective survey, in: 58th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Philadelphia, USA, 2008.
- (92) J.K. Amory, C.H. Muller, S.T. Page, E. Leifke, E.R. Pagel, A. Bhandari, B. Subramanyam, W. Bone, A. Radlmaier, W.J. Bremner, Miglustat has no apparent effect on spermatogenesis in normal men, *Hum. Reprod.* 22 (2007) 702–707.
- (93) M. Jain, G.R. Passi, Assessment of a modified Mini-Mental Scale for cognitive functions in children, *Indian Pediatr.* 42 (2005) 907–912.
- (94) D. Galanaud, A. Tourbah, S. Lehericy, N. Leveque, B. Heron, B. Billette de Villemeur, N. Guffon, F. Feillet, N. Baumann, M.T. Vanier, F. Sedel, 24 Month treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy, *Mol. Genet. Metab.* (2008), doi: 10.1016/j.ymgme.2008.1010.1002.

(95) T.P. Trouard, R.A. Heidenreich, J.F. Seeger, R.P. Erickson, *Diffusion tensor imaging in Niemann-Pick Type C disease*, *Pediatr. Neurol.* 33 (2005) 325–330.

(96) F. Sedel *Maladies métaboliques : quand y penser, comment raisonner ? Metabolic diseases: when to think of them, how to reason?* *La Lettre du Neurologue* - vol. IX - n° 8 - octobre 2005

(97) Ait Ouamar H. *L'abord vasculaire chez l'enfant hémodialysé chronique à propos de 26 cas (Thèse N°100)* Rabat. Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat. 2016

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله علما أقول، شعد

مرض نيمان بيك مصحوب بإصابة على مستوى
الكلبي حول حالة سريرية واحدة
أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: محمدي علوي عزيزة
المزودة في 11 يونيو 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: .: طفل، نيمان بيك، شحومات سفينغولية، إصابة الكلبي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيسة

مشرف

أعضاء

السيدة : زيتونة الحماني

أستاذة في علم التشريح

السيد: حسن أيت عمر

أستاذ في طب الأطفال

السيد : سعيد الطاير

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: يامنة كريويل

أستاذة في طب الأطفال

السيدة :بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال