



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 010

# Maladie de Niemann Pick

## Expérience de service d'hématologie : HMA Marrakech

---

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/01/2022

PAR

Mlle. **HALBAOUI Majda**

Née 22 Aout 1995 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES :

Niemann Pick – Consanguinité – Myélogramme – Sphingomyélinase acide

---

JURY

M. **M. AIT AMEUR**

Professeur d'Hématologie biologique

PRESIDENT

M. **M. CHAKOUR**

Professeur d'Hématologie biologique

RAPPORTEUR

M. **S. KADDOURI**

Professeur de Médecine interne

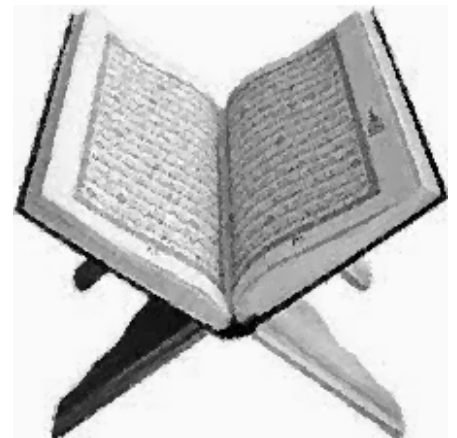
M. **H. QACIF**

Professeur de Médecine interne

} JUGES

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝١ خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ۝٢ أَقْرَأْ  
وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝٣ الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝٤ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ  
مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝٥ كَلَّا إِنَّ الْإِنْسَانَ لِرَبِّهِ لَإِطْغَىٰ ۝٦ أَن رَّاهُ اسْتَغْنَىٰ  
۝٧ إِنَّ إِلَىٰ رَبِّكَ الرُّجْعَىٰ ۝٨ أَرَأَيْتَ الَّذِي يَنْهَىٰ ۝٩ عَبْدًا  
إِذَا صَلَّىٰ ۝١٠ أَرَأَيْتَ إِنْ كَانَ عَلَى الْهُدَىٰ ۝١١ أَوْ أَمَرَ بِالتَّقْوَىٰ ۝١٢



سُورَةُ الْعَلَقِ

# 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 strictement le respect de la vie humaine dès sa 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.*

Déclaration de Genève 1948





*LISTE DES  
PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

| Nom et Prénom             | Spécialité                              | Nom et Prénom         | Spécialité                  |
|---------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| ABKARI Imad               | Traumato- orthopédie                    | ESSAADOUNI Lamiaa     | Médecine interne            |
| ABOU EL HASSAN<br>Taoufik | Anesthésie- réanimation                 | FADILI Wafaa          | Néphrologie                 |
| ABOUCHADI Abdeljalil      | Stomatologie et chir<br>maxillo faciale | FAKHIR Bouchra        | Gynécologie-<br>obstétrique |
| ABOULFALAH<br>Abderrahim  | Gynécologie-<br>obstétrique             | FOURAIJI Karima       | Chirurgie<br>pédiatrique    |
| ABOUSSAIR Nisrine         | Génétique                               | GHANNANE Houssine     | Neurochirurgie              |
| ADALI Imane               | Psychiatrie                             | GHOUNDALE Omar        | Urologie                    |
| ADMOU Brahim              | Immunologie                             | HACHIMI<br>Abdelhamid | Réanimation<br>médicale     |
| AGHOUTANE EI<br>Mouhtadi  | Chirurgie pédiatrique                   | HAJJI Ibtissam        | Ophtalmologie               |
| AISSAOUI Younes           | Anesthésie -<br>réanimation             | HAROU Karam           | Gynécologie-<br>obstétrique |

|                             |                                         |                               |                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| AIT AMEUR Mustapha          | Hématologie Biologique                  | HOCAR Ouafa                   | Dermatologie                          |
| AIT BENALI Said             | Neurochirurgie                          | JALAL Hicham                  | Radiologie                            |
| AIT BENKADDOUR Yassir       | Gynécologie–obstétrique                 | KAMILI El Ouafi El Aouni      | Chirurgie pédiatrique                 |
| AIT-SAB Imane               | Pédiatrie                               | KHALLOUKI Mohammed            | Anesthésie–réanimation                |
| ALJ Soumaya                 | Radiologie                              | KHATOURI Ali                  | Cardiologie                           |
| AMAL Said                   | Dermatologie                            | KHOUCHANI Mouna               | Radiothérapie                         |
| AMINE Mohamed               | Epidémiologie– clinique                 | KISSANI Najib                 | Neurologie                            |
| AMMAR Haddou                | Oto–rhino–laryngologie                  | KRATI Khadija                 | Gastro– entérologie                   |
| AMRO Lamyae                 | Pneumo– phtisiologie                    | KRIET Mohamed                 | Ophtalmologie                         |
| ANIBA Khalid                | Neurochirurgie                          | LAGHMARI Mehdi                | Neurochirurgie                        |
| ARSALANE Lamiae             | Microbiologie –Virologie                | LAKMICHI Mohamed Amine        | Urologie                              |
| ASMOUKI Hamid               | Gynécologie–obstétrique                 | LAOUAD Inass                  | Néphrologie                           |
| ATMANE El Mehdi             | Radiologie                              | LOUHAB Nisrine                | Neurologie                            |
| BAIZRI Hicham               | Endocrinologie et maladies métaboliques | LOUZI Abdelouahed             | Chirurgie – générale                  |
| BASRAOUI Dounia             | Radiologie                              | MADHAR Si Mohamed             | Traumato–orthopédie                   |
| BASSIR Ahlam                | Gynécologie–obstétrique                 | MANOUDI Fatiha                | Psychiatrie                           |
| BELBARAKA Rhizlane          | Oncologie médicale                      | MANSOURI Nadia                | Stomatologie et chiru maxillo faciale |
| BELKHOU Ahlam               | Rhumatologie                            | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Neonatalogie)              |
| BEN DRISS Laila             | Cardiologie                             | MATRANE Aboubakr              | Médecine nucléaire                    |
| BENALI Abdeslam             | Psychiatrie                             | MOUAFFAK Youssef              | Anesthésie –réanimation               |
| BENCHAMKHA Yassine          | Chirurgie réparatrice et plastique      | MOUDOUNI Said Mohammed        | Urologie                              |
| BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie – générale                    | MOUFID Kamal                  | Urologie                              |
| BENHIMA Mohamed Amine       | Traumatologie – orthopédie              | MOUTAJ Redouane               | Parasitologie                         |
| BENJILALI Laila             | Médecine interne                        | MOUTAOUAKIL                   | Ophtalmologie                         |

|                                    |                                            |                                |                              |
|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|                                    |                                            | Abdeljalil                     |                              |
| BENZAROUEL Dounia                  | Cardiologie                                | MSOUGGAR Yassine               | Chirurgie thoracique         |
| BOUCHENTOUF Rachid                 | Pneumo- phtisiologie                       | NAJEB Youssef                  | Traumato-<br>orthopédie      |
| BOUKHANNI Lahcen                   | Gynécologie-<br>obstétrique                | NARJISS Youssef                | Chirurgie générale           |
| BOUKHIRA<br>Abderrahman            | Biochimie - chimie                         | NEJMI Hicham                   | Anesthésie-<br>réanimation   |
| BOUMZEBRA Drissi                   | Chirurgie Cardio-<br>Vasculaire            | NIAMANE Radouane               | Rhumatologie                 |
| BOURRAHOUAT Aicha                  | Pédiatrie                                  | OUALI IDRISSE<br>Mariem        | Radiologie                   |
| BOURROUS Monir                     | Pédiatrie                                  | OUBAHA Sofia                   | Physiologie                  |
| BOUSKRAOUI<br>Mohammed             | Pédiatrie                                  | OULAD SAIAD<br>Mohamed         | Chirurgie pédiatrique        |
| CHAFIK Rachid                      | Traumato- orthopédie                       | QACIF Hassan                   | Médecine interne             |
| CHAKOUR Mohamed                    | Hématologie Biologique                     | QAMOUSS Youssef                | Anesthésie-<br>réanimation   |
| CHELLAK Saliha                     | Biochimie- chimie                          | RABBANI Khalid                 | Chirurgie générale           |
| CHERIF IDRISSE EL<br>GANOUNI Najat | Radiologie                                 | RADA Nouredine                 | Pédiatrie                    |
| CHOULLI Mohamed<br>Khaled          | Neuro pharmacologie                        | RAIS Hanane                    | Anatomie<br>pathologique     |
| DAHAMI Zakaria                     | Urologie                                   | RAJI Abdelaziz                 | Oto-rhino-laryngologie       |
| DRAISS Ghizlane                    | Pédiatrie                                  | ROCHDI Youssef                 | Oto-rhino-<br>laryngologie   |
| EL ADIB Ahmed<br>Rhassane          | Anesthésie- réanimation                    | SAMKAOUI Mohamed<br>Abdenasser | Anesthésie-<br>réanimation   |
| EL AMRANI Moulay<br>Driss          | Anatomie                                   | SAMLANI Zouhour                | Gastro- entérologie          |
| EL ANSARI Nawal                    | Endocrinologie et<br>maladies métaboliques | SARF Ismail                    | Urologie                     |
| EL BARNI Rachid                    | Chirurgie- générale                        | SORAA Nabila                   | Microbiologie -<br>Virologie |
| EL BOUCHTI Imane                   | Rhumatologie                               | SOUMMANI<br>Abderraouf         | Gynécologie-<br>obstétrique  |
| EL BOUIHI Mohamed                  | Stomatologie et chir                       | TASSI Noura                    | Maladies infectieuses        |

|                          |                                         |                     |                           |
|--------------------------|-----------------------------------------|---------------------|---------------------------|
|                          | maxillo faciale                         |                     |                           |
| EL FEZZAZI Redouane      | Chirurgie pédiatrique                   | TAZI Mohamed Illias | Hématologie– clinique     |
| EL HAOURY Hanane         | Traumato– orthopédie                    | YOUNOUS Said        | Anesthésie– réanimation   |
| EL HATTAOUI Mustapha     | Cardiologie                             | ZAHLANE Kawtar      | Microbiologie – virologie |
| EL HOUDZI Jamila         | Pédiatrie                               | ZAHLANE Mouna       | Médecine interne          |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie                               | ZAOUI Sanaa         | Pharmacologie             |
| EL KARIMI Saloua         | Cardiologie                             | ZIADI Amra          | Anesthésie – réanimation  |
| EL KHAYARI Mina          | Réanimation médicale                    | ZOUHAIR Said        | Microbiologie             |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | ZYANI Mohammed      | Médecine interne          |
| ELFIKRI Abdelghani       | Radiologie                              |                     |                           |

#### Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom     | Spécialité                                                              | Nom et Prénom          | Spécialité                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|
| ABIR Badreddine   | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale                               | GHAZI Miriame          | Rhumatologie                              |
| ADARMOUCH Latifa  | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie–embyologie cytogénétique       |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo– phtisiologie                                                    | IHBIBANE fatima        | Maladies Infectieuses                     |
| ARABI Hafid       | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle                         | KADDOURI Said          | Médecine interne                          |
| ARSALANE Adil     | Chirurgie Thoracique                                                    | LAHKIM Mohammed        | Chirurgie générale                        |
| BELBACHIR Anass   | Anatomie– pathologique                                                  | LAKOUICHMI Mohammed    | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |
| BELHADJ Ayoub     | Anesthésie –Réanimation                                                 | MARGAD Omar            | Traumatologie – orthopédie                |

|                             |                                         |                              |                                       |
|-----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| BENJELLOUN HARZIMI<br>Amine | Pneumo- phtisiologie                    | MLIHA TOUATI<br>Mohammed     | Oto-Rhino –<br>Laryngologie           |
| BOUZERDA<br>Abdelmajid      | Cardiologie                             | MOUHSINE Abdelilah           | Radiologie                            |
| BSISS Mohamed Aziz          | Biophysique                             | NADER Youssef                | Traumatologie –<br>orthopédie         |
| CHRAA Mohamed               | Physiologie                             | SALAMA Tarik                 | Chirurgie pédiatrique                 |
| DAROUASSI Youssef           | Oto-Rhino –<br>Laryngologie             | SEDDIKI Rachid               | Anesthésie –<br>Réanimation           |
| EL HAOUATI Rachid           | Chirurgie Cardio-<br>vasculaire         | SERGHINI Issam               | Anesthésie –<br>Réanimation           |
| EL KAMOUNI Youssef          | Microbiologie Virologie                 | TOURABI Khalid               | Chirurgie réparatrice<br>et plastique |
| EL KHADER Ahmed             | Chirurgie générale                      | ZARROUKI Youssef             | Anesthésie –<br>Réanimation           |
| EL MEZOUARI El<br>Moustafa  | Parasitologie Mycologie                 | ZEMRAOUI Nadir               | Néphrologie                           |
| EL OMRANI<br>Abdelhamid     | Radiothérapie                           | ZIDANE Moulay<br>Abdelfettah | Chirurgie thoracique                  |
| FAKHRI Anass                | Histologie- embyologie<br>cytogénétique |                              |                                       |

#### Professeurs Assistants

| Nom et Prénom          | Spécialité                                        | Nom et Prénom                | Spécialité                               |
|------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|
| AABBASSI Bouchra       | Pédopsychiatrie                                   | ESSADI Ismail                | Oncologie Médicale                       |
| ABALLA Najoua          | Chirurgie pédiatrique                             | FASSI FIHRI<br>Mohamed jawad | Chirurgie générale                       |
| ABDELFETTAH<br>Youness | Rééducation et<br>Réhabilitation<br>Fonctionnelle | FDIL Naima                   | Chimie de Coordination<br>Bio- organique |
| ABDOU Abdessamad       | Chiru Cardio vasculaire                           | FENNANE Hicham               | Chirurgie Thoracique                     |
| ABOULMAKARIM<br>Siham  | Biochimie                                         | HAJHOUI Farouk               | Neurochirurgie                           |
| ACHKOUN<br>Abdessalam  | Anatomie                                          | HAJJI Fouad                  | Urologie                                 |

|                        |                                              |                           |                                                  |
|------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|
| AIT ERRAMI Adil        | Gastro-entérologie                           | HAMMI Salah Eddine        | Médecine interne                                 |
| AKKA Rachid            | Gastro - entérologie                         | Hammoune Nabil            | Radiologie                                       |
| ALAOUI Hassan          | Anesthésie -<br>Réanimation                  | HAMRI Asma                | Chirurgie Générale                               |
| ALJALIL Abdelfattah    | Oto-rhino-laryngologie                       | HAZIME Raja               | Immunologie                                      |
| AMINE Abdellah         | Cardiologie                                  | JALLAL Hamid              | Cardiologie                                      |
| ARROB Adil             | Chirurgie réparatrice et<br>plastique        | JANAH Hicham              | Pneumo- phtisiologie                             |
| ASSERRAJI<br>Mohammed  | Néphrologie                                  | LAFFINTI Mahmoud<br>Amine | Psychiatrie                                      |
| AZAMI Mohamed<br>Amine | Anatomie pathologique                        | LAHLIMI Fatima<br>Ezzahra | Hématologie clinique                             |
| AZIZ Zakaria           | Stomatologie et<br>chirurgie maxillo faciale | LAHMINI Widad             | Pédiatrie                                        |
| BAALLAL Hassan         | Neurochirurgie                               | LALYA Issam               | Radiothérapie                                    |
| BABA Hicham            | Chirurgie générale                           | LAMRANI HANCH<br>Asmae    | Microbiologie-virologie                          |
| BELARBI Marouane       | Néphrologie                                  | LOQMAN Souad              | Microbiologie et toxicologie<br>environnementale |
| BELFQUIH Hatim         | Neurochirurgie                               | MAOUJOUD Omar             | Néphrologie                                      |
| BELGHMAIDI Sarah       | Ophtalmologie                                | MEFTAH Azzelarab          | Endocrinologie et<br>maladies métaboliques       |
| BELLASRI Salah         | Radiologie                                   | MESSAOUDI<br>Redouane     | Ophtalmologie                                    |
| BENANTAR Lamia         | Neurochirurgie                               | MILOUDI Mohcine           | Microbiologie -<br>Virologie                     |
| BENCHAFAI Ilias        | Oto-rhino-laryngologie                       | MOUGUI Ahmed              | Rhumatologie                                     |
| BENNAOUI Fatiha        | Pédiatrie                                    | NASSIH Houda              | Pédiatrie                                        |
| BENZALIM Meriam        | Radiologie                                   | NASSIM SABAH<br>Taoufik   | Chirurgie Réparatrice et<br>Plastique            |
| BOUTAKIOUTE Badr       | Radiologie                                   | OUEIAGLI NABIH<br>Fadoua  | Psychiatrie                                      |
| CHAHBI Zakaria         | Maladies infectieuses                        | OUMERZOUK Jawad           | Neurologie                                       |
| CHEGGOUR Mouna         | Biochimie                                    | RAGGABI Amine             | Neurologie                                       |
| CHETOUI Abdelkhalek    | Cardiologie                                  | RAISSI Abderrahim         | Hématologie clinique                             |
| CHETTATI Mariam        | Néphrologie                                  | REBAHI Houssam            | Anesthésie - Réanimation                         |
| DAMI Abdallah          | Médecine Légale                              | RHARRASSI Isam            | Anatomie-patologique                             |

|                        |                                            |                            |                                                                               |
|------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| DARFAOUI Mouna         | Radiothérapie                              | RHEZALI Manal              | Anesthésie-réanimation                                                        |
| DOUIREK Fouzia         | Anesthésie- réanimation                    | ROUKHSI Redouane           | Radiologie                                                                    |
| EL- AKHIRI<br>Mohammed | Oto- rhino- laryngologie                   | SAHRAOUI Houssam<br>Eddine | Anesthésie-réanimation                                                        |
| EL AMIRI My Ahmed      | Chimie de Coordination<br>bio-organnique   | SALLAHI Hicham             | Traumatologie-<br>orthopédie                                                  |
| EL FADLI Mohammed      | Oncologie médicale                         | SAYAGH Sanae               | Hématologie                                                                   |
| EL FAKIRI Karima       | Pédiatrie                                  | SBAAI Mohammed             | Parasitologie-mycologie                                                       |
| EL GAMRANI Younes      | Gastro-entérologie                         | SBAI Asma                  | Informatique                                                                  |
| EL HAKKOUNI Awatif     | Parasitologie mycologie                    | SEBBANI Majda              | Médecine Communautaire<br>(médecine préventive,<br>santé publique et hygiène) |
| EL JADI Hamza          | Endocrinologie et<br>maladies métaboliques | SIRBOU Rachid              | Médecine d'urgence et<br>de catastrophe                                       |
| EL KHASSOUI Amine      | Chirurgie pédiatrique                      | SLIOUI Badr                | Radiologie                                                                    |
| ELATIQUI Oumkeltoum    | Chirurgie réparatrice et<br>plastique      | WARDA Karima               | Microbiologie                                                                 |
| ELBAZ Meriem           | Pédiatrie                                  | YAHYAOUI Hicham            | Hématologie                                                                   |
| ELJAMILI Mohammed      | Cardiologie                                | ZBITOU Mohamed<br>Anas     | Cardiologie                                                                   |
| ELOUARDI Youssef       | Anesthésie réanimation                     | ZOUITA Btissam             | Radiologie                                                                    |
| EL-QADIRY Rabiyy       | Pédiatrie                                  | ZOUIZRA Zahira             | Chirurgie Cardio-<br>vasculaire                                               |

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021



# *DEDICACES*



## **Merci ...**

C'est un mot joli qui vient de l'enfance,

Un mot ennemi de l'indifférence,

C'est un mot très court que l'on nous a appris,

Qui mêle à la fois le cœur et l'esprit,

Bien qu'il soit le passé dans nos habitudes,

Il est le reflet de nos gratitude,

Il sait être doux tout en étant fort,

Et il est reçu tel un réconfort.

J'ai le grand plaisir, pour vous aujourd'hui de le prononcer, ce seul  
mot : **Merci...**

**Merci** à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon  
parcours,

**Merci** aux personnes qui ont su me hisser vers le haut pour  
atteindre mon objectif,

**Merci** aux mains et cœurs derrière cette naissance.

C'est avec amour, respect, gratitude et reconnaissance que...

**Je vous dédie cette thèse à**



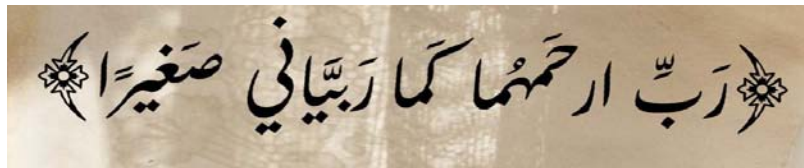
### A mes chers parents,

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurés pour mon éducation et mon bien être.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

Veuillez, cher père, chère mère, accepter cet humble travail qui n'égale en rien vos sacrifices mais qui témoignera de mon grand amour et reconnaissance.

Puisse Allah Le Tout Puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde longue et heureuse vie.



### A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans Nadira

Mama, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Tu as consacré toute ta vie pour notre bien-être.

Merci pour la force de l'amour que tu m'as donnée sans compter.

Merci pour tous ces moments pendant lesquels tu m'as supporté et épaulé sans cesse, sans jamais te plaindre.

Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue.

En ce jour, j'espère réaliser chère mère un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi.

Ces quelques mots ne sauront te prouver mama combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

### A mon papa chéri, mon ami et confident Mohamed

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Grâce à tes prières j'ai pu surmonter tous les obstacles. Ta présence à mes côtés était pour moi source de courage et de confiance.

J'espère être ta fierté comme tu l'es à mes yeux, et que Dieu tout puissant te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois et pour que tu puisses me guider vers d'autres pas si sereinement et affectueusement.

Je te dédie ce travail qui n'égale en rien tes sacrifices mais qui témoignera de mon grand amour et reconnaissance. Je souhaite que tu trouves le fruit de tes longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.

### **A mes sœurs Amina, Meryem et Layla**

Puissions-nous rester unies dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Je ne vous remercierais jamais assez pour ce que vous faites pour moi ainsi que pour notre famille.

#### **Amina**

Malgré la distance, tu étais à mes côtés pendant toutes les étapes de ma vie. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse Dieu te protéger, garde et renforce notre fraternité et notre amour inconditionnel.

Je t'aime

#### **Meryem**

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements. Tu as toujours cru en moi, et tu m'as sans cesse motivée pour aller de l'avant. Tu sais comme personne me remonter le moral. Merci énormément pour ta présence toujours à mes côtés. J'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon amour et mon affection. J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur, longue vie et t'aide à réaliser tous tes vœux.

Je t'aime

#### **Layla**

Mon adorable et talentueuse sœur, ces quelques mots ne sauraient exprimer ce que tu représentes pour moi. Nos moments de taquineries et de plaisanteries me sont très précieux. Tu es une source de bonheur et d'allégresse. Merci pour ta générosité et ta serviabilité. Je te dédie cette thèse en témoignage de l'amour que j'ai pour toi. Que Dieu te guide vers le bon chemin, te préserve de tout mal, et te procure santé, bonheur et réussite.

Je t'aime.

### **A mon fiancé Rabie**

Une spéciale dédicace à une personne qui m'a soutenue. Je ne remercierai jamais Dieu assez pour ta présence dans ma vie que je vois plus embellie depuis que tu y es. Tu as été une source continue d'encouragement et d'amour pendant toutes les phases de réalisation de ce travail et ton soutien a été sans égal.

En témoignage de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime, mon respect et mon sincère attachement.

Que nos liens restent toujours solides et que Dieu nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos rêves ensemble. Que Dieu te protège, te préserve du mal et t'accorde santé et réussite.

**Tu fais de moi quelqu'un de meilleur ♥**

### **A mes neveux Majd et Ayden**

Depuis le jour où vous êtes nés, vous êtes devenus une source de bonheur et de douceur. Je remercie le bon Dieu et je le prie de vous protéger, vous m'avez rendu la Tata la plus heureuse du monde... Sachez bien que je serais toujours là pour vous.

### **Aux membres de ma famille, petits et grands, grand-mère, tantes, oncles, cousins et cousines,**

...

Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. Je vous dédie ce travail en reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour vous exprimer toute la gratitude et l'amour que je vous porte.

### **A mes beaux-frères Badr EL KOSTANE et Ahmed ZRIKEM,**

Je vous dédie ce travail avec tout mon respect et ma gratitude. Je prie Dieu de vous protéger et de vous procurer bonheur, réussite et prospérité.

### **A ma chère tante, Sabah SOUFI DERKAOUI**

Merci d'avoir toujours été présente et de m'avoir très souvent aidé à faire face à toutes les épreuves imposées par ce long parcours. Je te souhaite tout le bonheur du monde parce que tu mérites le meilleur. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et respect que j'ai pour toi ma tante.

### **A mes amies qui me rendent la vie plus belle par leur présence**

**A la généreuse, talentueuse JARNI Bahya**

**A la sensible, rationnelle MALEK Oumaima**

**A l'inspirante au cœur d'or HAIJ Khaoula**

**A la belle, intelligente HAIDAR Chaimae**

**A l'honnête, déterminée HOUGGA Yasmine**

**A la douce, courageuse HAJJAM Salma**

Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie et de folie qui ont su faire face à toutes les épreuves imposées par ce parcours en médecine. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

Merci de m'avoir épaulé dans les instants les plus difficiles. Votre place dans mon cœur est irremplaçable.

En témoignage de l'amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

### **A mon amie et ma Binôme khaoula HAKIMI**

Pour nos années d'études, pour nos premiers pas à l'hôpital, nos premières gardes et tout un tas de souvenirs, pour tout ça et tout le reste je te remercie. Je te dédie ce travail, en témoignage de tout mon amour et ma gratitude. Je prie Dieu pour qu'il te protège de tous les malheurs, et qu'il t'accorde tout le bonheur que tu mérites.

### **A mon amie d'enfance Sofia MEGHRAOUI**

Voilà déjà 18 ans qu'on s'est connu. Tu étais et tu resteras pour jamais ma sœur et ma confidente. Nous avons traversé beaucoup de moments ensemble, les bons comme les plus difficiles. Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre amour et complicité .... Je te remercie de m'avoir soutenu. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

### **A mon ami, le meilleur hématologue, Dr Mohamed Amine AZNAG**

Je suis très ravie de ta connaissance, et je te souhaite un très bon courage dans ta vie professionnelle ainsi que familiale. Merci de toujours être là au bon moment. Je dédie ce travail à notre grande amitié, qui je l'espère sera éternelle.

### **A Hajar EL KAHLAOUI,**

Celle qui trouve toujours les mots justes et qui pose les bonnes questions. Merci d'avoir toujours été là pour apporter ton inépuisable énergie et ton infinie bonté. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

### **A BELCAID khaoula**

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés, ces petits moments qui sont devenus inoubliables, ce sont souvent les petits moments qui paraissent banals qui créent les meilleurs souvenirs. Avec toute mon affection, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur. Je te dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié.

### **A tous mes amis avec qui j'ai partagé mes années d'externat : Ayoub, Amine, Es sebbar, Khaoula, Jihane, Sara, Rim, Fati, Imane, Hassani, Hamadi, Asmae, Hasna, Houssam, Ismail, ...**

Nos premiers pas, gardes et observations sont inoubliables. Je vous souhaite tous l'épanouissement et la réussite que vous méritez.

### **A MON MAITRE PROFESSEUR RAISSI ABDERAHIM**

Je suis reconnaissante de l'aide apportée tout au long de ce travail, ainsi que de votre disponibilité et votre gentillesse.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu m'aider dans ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma profonde reconnaissance. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

### **A MON MAITRE PROFESSEUR YEHYAOUI HICHAM**

Je vous remercie infiniment, cher Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.

Veillez trouver, cher Maître, à travers ce modeste travail le témoignage de ma plus haute estime et de mes sentiments les plus respectueux.

### **A toutes ma promotion 2014/2015**

**A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail**

**A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.**



# *REMERCIEMENTS*



***Louange à DIEU tout puissant,  
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu ...***

**A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE PROFESSEUR AIT AMEUR MUSTAPHA**

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables.

Vous m'avez réservé le meilleur accueil avec sympathie, sourire et bienveillance malgré vos obligations professionnelles.

J'ai toujours admiré la simplicité, l'étendu de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques.

Votre humanisme, votre générosité et votre sagesse m'ont énormément marqué.

Veuillez recevoir, mon cher Maître, l'expression de mon respect et de ma considération les plus distingués.

**A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE PROFESSEUR MOHAMED CHAKOUR**

Je ne saurai vous remercier assez pour la confiance que vous m'avez accordée en me confiant cet excellent sujet de travail, pour tout le temps que vous m'avez consacré, et pour tous les efforts que vous avez fournis pour mener à bien ce travail, en dépit de toutes vos responsabilités et contraintes.

Si j'ai pu l'accomplir, c'est grâce à votre soutien inestimable. Vos compétences, votre bonté et votre modestie n'ont point d'égal.

Il m'est impossible de dire en quelques mots ce que je vous dois. J'ai pu découvrir vos nombreuses qualités.

Vous étiez toujours présent pour me guider, me corriger, m'apprendre et m'éclairer sur tous les aspects de notre travail.

J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.

J'éprouve pour vous le plus grand respect et la plus profonde admiration. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma sincère reconnaissance.

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR KADDOURI SAID**

Je vous remercie, cher professeur pour avoir accepté d'être présent pour juger ce travail.  
Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne  
peuvent que susciter ma grande estime.  
Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma grande admiration et ma sincère  
gratitude

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR QACIF HASSAN**

C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi cet honorable jury.  
L'accueil que vous m'avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger  
dans ce jury me sont allés droit au cœur.  
Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre  
compréhension à l'égard des étudiants, m'inspirent une grande admiration et un profond  
respect.  
Veuillez recevoir, cher Maître, l'expression de mon respect et de mes plus profonds  
remerciements.



*LISTE DES  
ILLUSTRATIONS*



## Liste des abréviations

|               |   |                                               |
|---------------|---|-----------------------------------------------|
| <b>ABR</b>    | : | Auditory Brainstem Response                   |
| <b>AEG</b>    | : | Altération de l'état général                  |
| <b>ALAT</b>   | : | Alanine aminotransférase                      |
| <b>ASAT</b>   | : | Aspartate aminotransférase                    |
| <b>ASM</b>    | : | Sphingomyélinase acide                        |
| <b>GM2</b>    | : | Disialotetrahexosylganglioside                |
| <b>GM3</b>    | : | Trisialotetrahexosylganglioside               |
| <b>HDL</b>    | : | Cholestérol à lipoprotéines de haute densité  |
| <b>HMA</b>    | : | Hôpital Militaire Avicenne                    |
| <b>HPB-CD</b> | : | 2-hydroxylprpyl-beta-cyclodextrine            |
| <b>LDL</b>    | : | Cholestérol à lipoprotéines de faible densité |
| <b>MGG</b>    | : | May Grunwald Giemsa                           |
| <b>MPS</b>    | : | Mucopolysaccharidoses                         |
| <b>MSL</b>    | : | Maladies de surcharges lysosomales            |
| <b>MTB</b>    | : | Mycobacterium tuberculosis                    |
| <b>NP</b>     | : | Niemann Pick                                  |
| <b>NPC1</b>   | : | Protéine transmembranaire Niemann Pick C      |
| <b>NPC2</b>   | : | Protéine soluble Niemann Pick C               |
| <b>RE</b>     | : | Réticulum endoplasmique                       |
| <b>ROS</b>    | : | Espèces réactives d'oxygène                   |
| <b>SMPD1</b>  | : | Gène de la sphingomyéline phosphodiesterase 1 |
| <b>VSGP</b>   | : | Paralysie supra nucléaire verticale           |
| <b>7-KC</b>   | : | 7-ketocholesterol                             |

## Liste des figures

- Figure 1** : Myélogramme 1 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.
- Figure 2** : Myélogramme 2 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.
- Figure 3** : Myélogramme 3 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.
- Figure 4** : Myélogramme 4 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.
- Figure 5** : Myélogramme 5 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.
- Figure 6** : Coupe longitudinale d'échographie abdominale faite en décubitus dorsal, montrant une rate homogène augmentée de taille avec siège de lésions nodulaires
- Figure 7** : Coupe longitudinale d'échographie abdominale faite en décubitus dorsal, montrant une rate augmentée de taille
- Figure 8** : Formation des lysosomes et médiation par les récepteurs
- Figure 9** : Les sphingolipides, après avoir été synthétisés dans le réticulum endoplasmique, le noyau et l'appareil de Golgi, sont transportés vers la membrane cellulaire
- Figure 10** : Accumulation de cholestérol et de sphingosine dans la maladie de NPC
- Figure 11** : Un modèle pour la relation entre les anomalies cellulaires et axonales survenant dans la maladie de NP de type C et les symptômes psychiatriques qui en résultent
- Figure 12** : Lymphocyte vacuolé
- Figure 13** : Anomalie d'Alder dans un polynucléaire neutrophile
- Figure 14** : Histocyte de Gasser
- Figure 15** : Plasmocyte de Buhot
- Figure 16** : Histocytes vacuolés
- Figure 17** : Histocyte de Gaucher

- Figure 18** : Histiocyte bleu mer de NP B ou C
- Figure 19** : Atteinte de NP A au myélogramme coloré à l'MGG
- Figure 20** : Atteinte de NP B au myélogramme coloré à l'MGG
- Figure 21** : Atteinte de NP B au myélogramme coloré à l'MGG
- Figure 22** : Atteinte de NP B au myélogramme coloré à l'MGG
- Figure 23** : Atteinte de NP C au myélogramme coloré à l'MGG
- Figure 24** : Biopsie splénique de NP A
- Figure 25** : Biopsie ostéomédullaire chez un enfant de 3 ans atteint de NP A

## Liste des tableaux

|                      |   |                                                                                                                             |
|----------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tableau I</b>     | : | Numération formule sanguine du patient (faite par l'automate XT 4 000i) chez notre patient.                                 |
| <b>Tableau II</b>    | : | Résultat du bilan d'hémostase chez notre patient.                                                                           |
| <b>Tableau III</b>   | : | Résultat du bilan lipidique du patient chez notre patient.                                                                  |
| <b>Tableau IV</b>    | : | Résultat des sérologies du syphilis, l'hépatite B/C et HIV chez notre patient.                                              |
| <b>Tableau V</b>     | : | Résultat du bilan des connectivites chez notre patient.                                                                     |
| <b>Tableau VI</b>    | : | Résultat de la recherche MTB chez notre patient.                                                                            |
| <b>Tableau VII</b>   | : | Résultat de l'étude histologique de la biopsie ostéo-médullaire et la biopsie splénique chez notre patient.                 |
| <b>Tableau VIII</b>  | : | Résultat du dosage enzymatique : fait par la méthode « tandem mass spectrometry from dried blood spot » chez notre patient. |
| <b>Tableau IX</b>    | : | Signes cliniques et symptômes caractéristiques de la maladie NP C en fonction de l'âge.                                     |
| <b>Tableau X</b>     | : | Classification de la maladie Niemann Pick.                                                                                  |
| <b>Tableau XI</b>    | : | Population décrite dans la littérature chez les patients atteints de Niemann Pick                                           |
| <b>Tableau XII</b>   | : | Organes et cellules affectés par l'accumulation de sphingomyéline                                                           |
| <b>Tableau XIII</b>  | : | Atteintes hépatospléniques au cours de la maladie NP en fonction de l'âge                                                   |
| <b>Tableau XIV</b>   | : | Orientations du phénotype clinique de la maladie Niemann Pick                                                               |
| <b>Tableau XV</b>    | : | Différents aspects du myélogramme dans maladie Niemann Pick                                                                 |
| <b>Tableau XVI</b>   | : | Anomalies hématologiques et Niemann Pick                                                                                    |
| <b>Tableau XVII</b>  | : | Anomalies biochimiques et Niemann Pick                                                                                      |
| <b>Tableau XVIII</b> | : | Grands éléments d'orientation diagnostique chez notre patient                                                               |



# *PLAN*



|                                             |           |
|---------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b>                         | <b>1</b>  |
| <b>OBSERVATION CLINIQUE</b>                 | <b>4</b>  |
| <b>DISCUSSION</b>                           | <b>17</b> |
| <b>I. Etat de connaissances</b>             | <b>18</b> |
| 1. Epidémiologie                            | 18        |
| 2. Classification                           | 19        |
| 3. Pathogénie                               | 20        |
| 4. Génétique et diagnostic prénatal         | 24        |
| 4.1. NP type A et B                         | 24        |
| 4.2. NP type C                              | 25        |
| 5. La clinique                              | 26        |
| 6. Diagnostic différentiel                  | 35        |
| 7. Diagnostic                               | 41        |
| 8. Traitement                               | 44        |
| 8.1 Traitement symptomatique                | 44        |
| 8.2 Traitement spécifique de NP type A et B | 45        |
| 8.3 Traitement NP type C                    | 45        |
| <b>II. Discussion de notre travail</b>      | <b>47</b> |
| 1. Clinique                                 | 47        |
| 1.1. Age et consanguinité                   | 47        |
| 1.2. Antécédents                            | 50        |
| 1.3. Atteinte hépatosplénique               | 53        |
| 1.4. Atteinte ostéoarticulaire              | 54        |
| 2. Biologie                                 | 56        |
| 2.1. Hématologie                            | 56        |
| a. Hémogramme                               | 56        |
| b. Myélogramme                              | 57        |
| 2.2. Biochimie                              | 63        |
| a. Dosage de la sphingomyélinase acide      | 63        |
| b. Bilan lipidique                          | 64        |
| c. Bilan hépatique                          | 65        |

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| 3. Histologie               | 66            |
| 1.1 Biopsie splénique       | 66            |
| 1.2 Biopsie ostéomédullaire | 68            |
| 2. Radiologie               | 69            |
| 3. Synthèse globale         | 70            |
| <br><b>RECOMMANDATIONS</b>  | <br><b>72</b> |
| <br><b>CONCLUSION</b>       | <br><b>75</b> |
| <br><b>RESUMES</b>          | <br><b>77</b> |
| <br><b>BIBLIOGRAPHIE</b>    | <br><b>84</b> |



La maladie de Niemann Pick (NP) est une entité rare de maladies héréditaires de transmission autosomique récessive, dont la prévalence à la naissance est estimée à 1/100.000. Elle peut être considérée comme la plus caractéristique des sphingolipidoses et peut apparaître dans n'importe quelle population [1].

Depuis 1980, grâce au travail de Roscoe Brady et ses collègues, la maladie de NP a été divisée en deux entités distinctes : la maladie de NP type A/ B et le type C. La maladie NP type A (la forme neuropathique rapidement progressive) et B (la forme non neuropathique d'âge d'apparition variable) sont causées par une déficience de l'enzyme lysosomale sphingomyélinase acide (ASM). Tandis que le type C, peut survenir en raison de défauts dans une protéine transmembranaire Niemann Pick C1 (NPC1) ou soluble Niemann Pick C2 (NPC2)[2-4]. Au niveau cellulaire, ces mutations entraînent des anomalies caractéristiques du transport des lipides, responsables d'un certain nombre de réponses cellulaires [5-7].

Bien qu'il y ait une hétérogénéité étiologique, il existe un chevauchement important des manifestations cliniques, des âges de début et des vitesses d'évolution variables selon le type [1].

Le diagnostic est retenu par la présentation clinique et biologique notamment le myélogramme et une faible activité enzymatique de la ASM pour les types A et B. Tandis que pour le type C, le test à la filipine sur culture de fibroblastes cutanés n'est plus considéré comme étant le GOLD standard, des nouvelles approches diagnostiques sont en cours d'essais [8]. La génétique reste hautement préférée pour le diagnostic [9].

Dans les trois dernières décennies, beaucoup de progrès significatifs ont été obtenus ; des options thérapeutiques ont été proposées et activement poursuivies à visée symptomatique, qui retardent les symptômes et prolonge la survie. Ainsi, en cherchant à comprendre cette maladie, sa physiopathologie et la relation entre ces symptômes, des études novatrices et

prometteuses suggèrent dans les années à venir certaines mesures pouvant être appliquées pour cibler ces caractéristiques [10].

Nous présentons dans notre travail réalisé au sein du service d'hématologie à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, le cas d'un patient adulte de 57 ans ayant une histoire clinique de deux ans consistant en une splénomégalie, douleurs ostéoarticulaires et des troubles hématologiques.

Le peu de données disponibles dans la littérature sur la prévalence de cette pathologie dans une population de patients adultes, donne beaucoup d'intérêt à notre travail de thèse.

Cet ouvrage a pour objectif d'actualiser tous les aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques et radiologiques de la maladie de NP.

Parmi les questions intrigantes auxquelles il fallait répondre :

-  Pourquoi la maladie de NP est toujours sous diagnostiquée ?
-  Quelles sont les limites diagnostiques de la maladie NP ?
-  Quelle aide pourrait porter l'hématologie dans le diagnostic de la maladie NP ?



*OBSERVATION  
CLINIQUE*



Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 57 ans, issu d'un mariage consanguin. Il est marié et père de trois enfants bien portants. Le patient avait comme antécédents personnels : une appendicectomie en Juillet 2019, familiaux : un frère traité et décédé par tuberculose il y a un an. Le patient n'est pas connu tabagique ni alcoolique. Il est mutualiste, originaire et demeurant à Laâyoune.

Il a été admis à l'hôpital Militaire Avicenne Marrakech (HMA), le mois de Mai 2020 pour des douleurs abdominales et une pesanteur du quadrant supérieur gauche d'installation progressive, irradiant vers l'ombilic, associées à des sueurs nocturnes. Ce tableau clinique évoluait dans un contexte de sueurs nocturnes et d'altération de l'état général (AEG) fait d'amaigrissement (perte de 17 kilogrammes pendant 5 mois) et d'asthénie.

A l'examen général, nous avons trouvé un patient conscient, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, apyrétique, une tension artérielle à 130/60 mmHg, une fréquence cardiaque à 76 battements par minute et une fréquence respiratoire à 17 cycles par minute ; avec des conjonctives normo colorées, un poids à 68 kilogrammes, sans signes associés à l'inspection, notamment pas d'ictère ni de dysmorphie faciale.

L'examen abdominal a objectivé un abdomen légèrement distendu qui respire normalement, une cicatrice au niveau de la fosse iliaque droite en rapport avec son appendicectomie. A la palpation, nous avons trouvé une sensibilité de l'hypochondre gauche avec une rate palpable de 4 cm sous le rebord costal gauche, en absence de tout signes d'hypertension portale notamment : une ascite, une circulation veineuse collatérale et/ou une hépatomégalie. Le toucher rectal était normal avec des orifices herniaires libres.

Le patient se plaignait d'arthralgies d'allure mécaniques, principalement ressenties la nuit et qui surviennent tout au long de la journée. L'inspection locomotrice était normale, pas de gonflement, ni de déformation ou d'amyotrophie. La palpation osseuse était légèrement

douloureuse et la mobilité passive et active faiblement limitées. Il présentait une raideur cervicale associée à un syndrome rachidien à la percussion de C4–C5.

La marche et la station debout étaient normales, les forces musculaires globales montraient une tenue du barré pour le membre supérieur (bras tendu à l'horizontal) et du mingazzini pour le membre inférieur (décubitus dorsal, cuisses fléchies, jambe maintenue à l'horizontal), les forces segmentaires étaient comparatives des deux membres avec un tonus normal. Les réflexes ostéotendineux, la sensibilité, la coordination, ainsi que l'examen des paires crâniennes étaient normaux. A la lumière de notre examen, la fonction cognitive n'a montré aucun déclin ni troubles de mémoire ou d'organisation et planification.

A l'examen cardio-vasculaire et pleuro-pulmonaire, le thorax était symétrique, les bruits de cœur b1 et b2 bien perçus avec un rythme régulier, pas de bruits surajoutés ni de souffles à l'auscultation. Le patient ne présentait pas de signes d'insuffisance cardiaque.

A l'examen pulmonaire, les murmures vésiculaires étaient bien perçus avec des vibrations vocales bien transmises en absence de râles à l'auscultation.

Quand à l'examen otorhinolaryngé et stomatologique, l'inspection et la palpation ne présentaient aucune anomalies. A l'otoscopie, l'état des conduits auditifs et des tympons était normal. Les aires ganglionnaires étaient libres.

Les fosses lombaires étaient dépressibles avec une palpation indolore. Un examen des organes génitaux externes ainsi qu'un examen cutanéomuqueux étaient sans anomalies.

Nous n'avons pas trouvé de données à propos de l'examen ophtalmologique.

### **En résumé**

Il s'agissait d'un patient de **57 ans**, issu d'un **mariage consanguin**. Il présentait comme antécédents personnels une **appendicectomie** et familiaux **un frère traité et décédé par tuberculose**. Le patient a été admis pour des douleurs abdominales et une pesanteur de l'hypochondre gauche d'installation progressive, irradiant vers l'ombilic. L'examen clinique a

objectivé une **splénomégalie et des douleurs ostéoarticulaires**, associées à des sueurs nocturnes évoluant dans un contexte d'AEG.

Devant ce tableau clinique, les principales situations à évoquer étaient :

- Infectieuses : bactériennes (syphilis, tuberculose), virales (hépatite virale, HIV)
- Inflammatoires : maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus, Gougerot Sjögren, ...)
- Tumorales
- Maladies de surcharge

Afin de pouvoir retenir et confirmer un diagnostic chez notre patient, notre démarche diagnostique a nécessité des examens d'orientation biologique, anatomopathologique et radiologique.

En hématologie, l'hémogramme a objectivé une thrombopénie à 70 G/L sans autres signes associés

**Tableau I : Numération formule sanguine du patient (faite par l'automate XT 4 000i).**

| Tests                                     | Résultats | Unités             |
|-------------------------------------------|-----------|--------------------|
| Globules Blancs                           | 3, 4      | G/L                |
| Neutrophiles                              | 1, 9      | G/L                |
| Lymphocytes                               | 1, 1      | G/L                |
| Monocytes                                 | 0, 3      | G/L                |
| Eosinophiles                              | 0, 1      | G/L                |
| Basophiles                                | 0,02      | G/L                |
| Globules Rouges                           | 3, 92     | $10^6/\mu\text{L}$ |
| Hémoglobine                               | 13, 6     | g/dL               |
| Hématocrite                               | 37, 4     | %                  |
| Volume Moyen Corpusculaire                | 95, 3     | fL                 |
| Teneur Corpusculaire Moyen en Hémoglobine | 32        | Pg                 |

|                                                  |       |      |
|--------------------------------------------------|-------|------|
| Concentration Corpusculaire Moyen en Hémoglobine | 33, 6 | G/dl |
| Plaquettes                                       | 70    | G/L  |

Devant la thrombopénie, un frottis sanguin a été réalisé et n'a pas objectivé d'agrégats plaquettaires ni d'autres anomalies.

Cependant, un myélogramme a été réalisé et a mis en évidence des nombreux mégacaryocytes avec des lignées érythroblastiques et granulocytaires normales. En examinant ce myélogramme, de nombreuses cellules spumeuses de type Niemann Pick ont été découvertes fortuitement. Il s'agissait de cellules de grande taille avec un cytoplasme rempli de granulations colorées en bleu par coloration de May Grunwald Giemsa (MGG) donnant un aspect « bleu mer » caractéristique la maladie Niemann Pick. (Voir figures 1,2,3,4 et 5)

**Résultat du myélogramme :**

- Moelle très riche montrant de très nombreux mégacaryocytes présents à tous les stades de maturations y compris le stade paquettoène.
- Présence de cellules spumeuses de très grande taille en aspect bleu mer, pouvant cadrer avec la maladie de Niemann Pick.
- Légère hyperplasie de la lignée érythrocytaire sans signes de dysplasie notable.
- Les autres lignées sont bien représentées sans signes de dysmyélopoïèse.

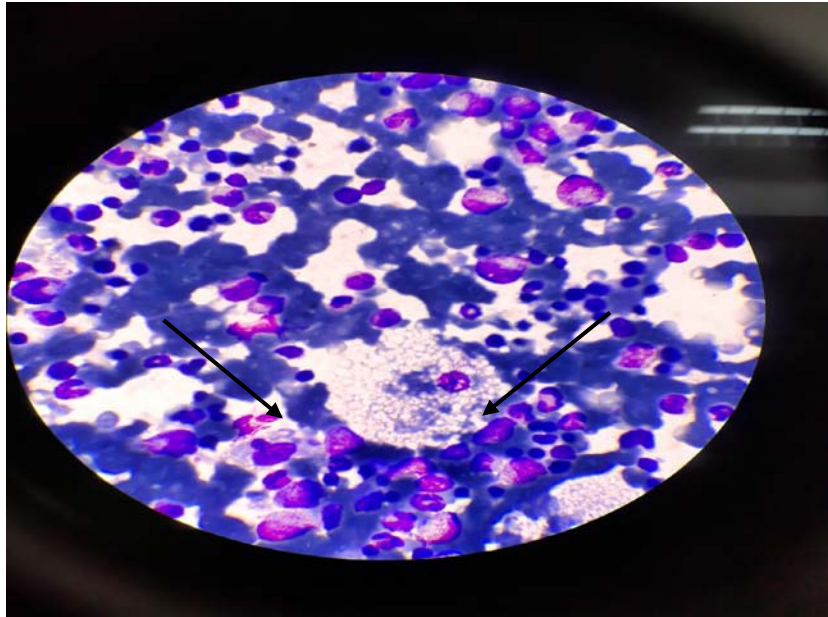


Figure 1 : Myélogramme 1 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.

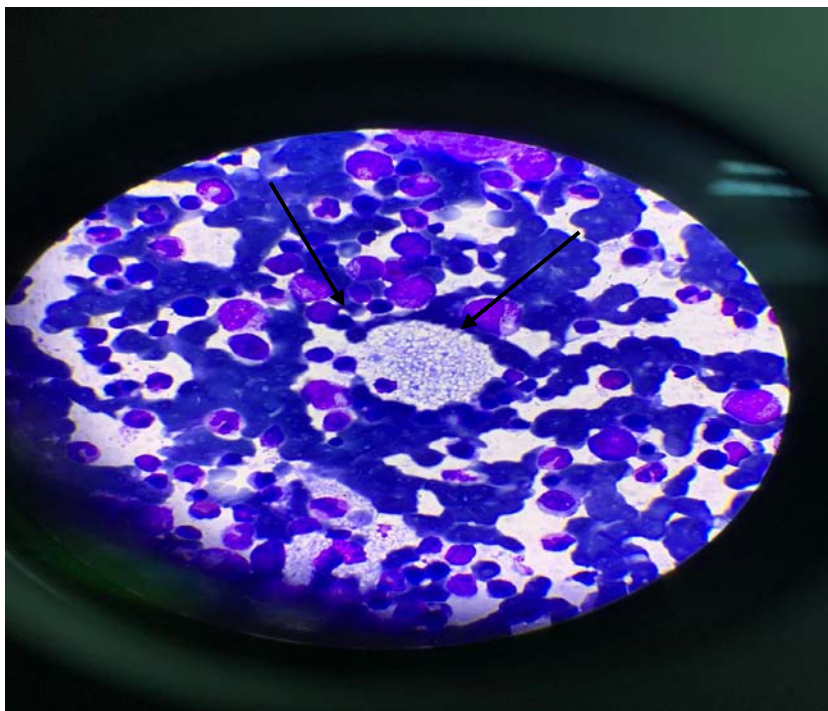


Figure 2 : Myélogramme 2 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.

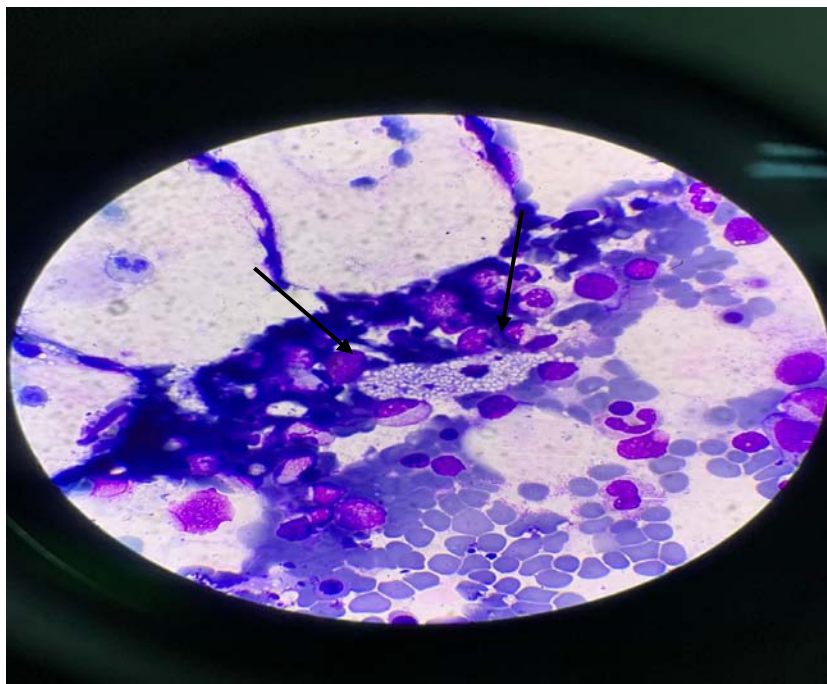


Figure 3 : Myélogramme 3 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.

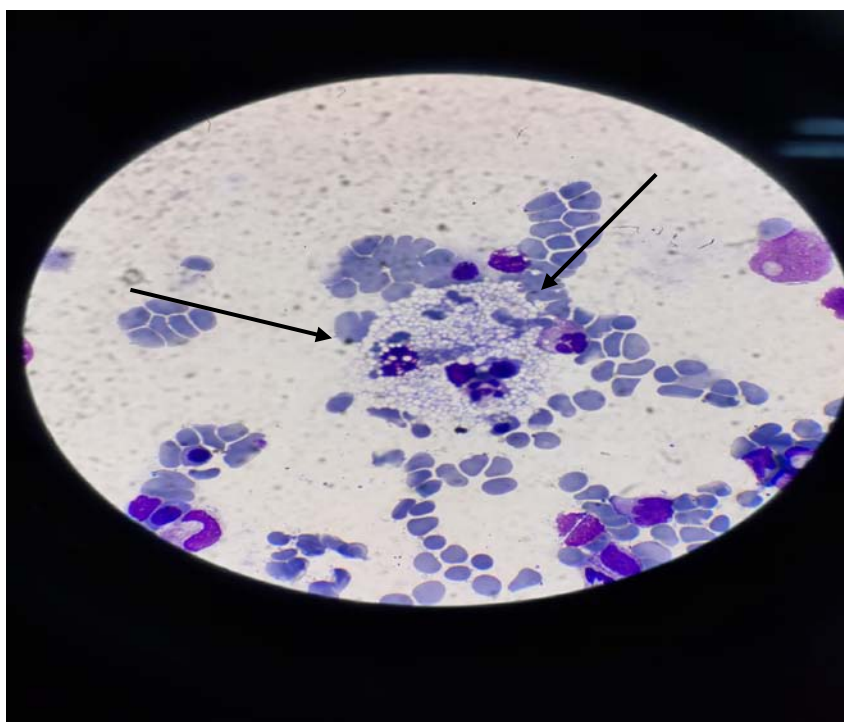
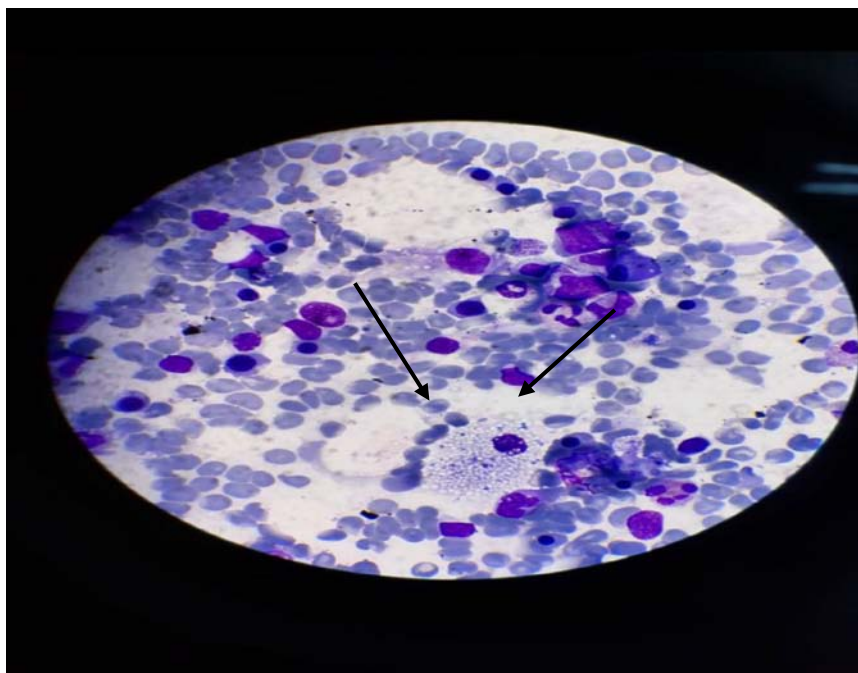


Figure 4 : Myélogramme 4 fait au Laboratoire d'hématologie HMA



**Figure 5 : Myélogramme 5 fait au Laboratoire d'hématologie HMA.**

Le bilan d'hémostase s'est révélé sans anomalies.

**Tableau II : Résultat du bilan d'hémostase.**

| Analyses                  | Résultat      |
|---------------------------|---------------|
| TP                        | 68%           |
| INR                       | 1.32          |
| Temps de céphaline activé | 64.6 secondes |
| Fibrinogène               | 2.50 g/l      |

Le bilan lipidique a objectivé un cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) effondré avec un cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL) et des triglycérides élevés (Tableau III).

Pour la fonction hépatique, une hyperbilirubinémie totale à 26, 8 mg/L a été notée, l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT) étaient sans anomalies.

Le reste du bilan biochimique, notamment le bilan rénal, la calcémie et la protéine C réactive, étaient normaux.

**Tableau III : Résultat du bilan lipidique chez notre patient.**

|                   | Valeur | Unité |
|-------------------|--------|-------|
| Cholestérol Total | 1.20   | g/L   |
| Cholestérol HDL   | <0.05  | g/L   |
| Cholestérol LDL   | 0,58   | g/L   |
| Triglycérides     | 1.88   | g/L   |

Le bilan immunologique n'a révélé aucune anomalie. (**Tableaux IV, V**)

**Tableau IV : Résultat des sérologies du syphilis, l'hépatite B / C et HIV chez notre patient.**

| Tests       | Résultats | Techniques             |
|-------------|-----------|------------------------|
| V.D.R.L     | Négative  | Micro-hémagglutination |
| T.P.H.A     | Négative  | Micro-hémagglutination |
| Ag HBs      | Négative  | C.L IMMUNOASSAY        |
| AC anti-HBs | Négative  | C.L IMMUNOASSAY        |
| AC anti-HBc | Négative  | C.L IMMUNOASSAY        |
| AC anti-VHC | Négative  | C.L IMMUNOASSAY        |
| AC anti-HIV | Négative  | C.L IMMUNOASSAY        |

**Tableau V : Résultat du bilan des connectivites chez notre patient.**

| Anticorps  | Résultats |
|------------|-----------|
| Nucléosome | Négatif   |
| Ds DNA     | Négatif   |
| Histones   | Négatif   |
| Sm         | Négatif   |
| Sm/RNP     | Négatif   |
| SSA        | Négatif   |
| SSB        | Négatif   |
| Scl-70     | Négatif   |
| Jo-1       | Négatif   |

En microbiologie, la recherche *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) s'est révélée négative.

**Tableau VI : Résultat de la recherche MTB chez notre patient.**

| Nature du prélèvement | Analyse                    | Résultats |
|-----------------------|----------------------------|-----------|
| Crâchat/expectoration | Examen direct coloré Ziehl | Négatif   |
| Crâchat/expectoration | PCR GeneXpert              | Négatif   |
| Biopsie               | PCR GeneXpert              | Négatif   |

L'examen histologique a porté sur une biopsie ostéo-médullaire et une biopsie splénique qui ont mis en évidence des histiocytes vacuolés à cytoplasme spumeux cadrant avec une maladie de surcharge lipidique. En revanche, la biopsie des glandes salivaires accessoires s'est révélée sans anomalies.

**Tableau VII : Résultats de l'étude histologique de la biopsie ostéo-médullaire et la biopsie splénique chez notre patient.**

| Résultat de la biopsie ostéo-médullaire                                                                                                                                                                                                                                                                             | Résultat de la biopsie splénique                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le tissu interstitiel est siège d'un infiltrat inflammatoire riche en histiocytes vacuolés spumeux agencés en nappes diffuses de siège centro-médullaire et paratrabéculaire. Ces histiocytes sont pourvus d'un cytoplasme bourré de lipides et de granulations colorées en bleu à MGG, donnant un aspect bleu mer. | Le parenchyme splénique est siège d'une réaction inflammatoire riche en macrophage à cytoplasme spumeux pouvant cadrer avec une maladie de surcharge lipidique. |

Une échographie abdominale a été faite et qui a discernée une rate homogène augmentée de taille avec sièges de deux lésions nodulaires échogènes mesurant 20 et 15 mm. (Voir Figure 6 et 7)

Résultat de l'échographie abdominale :

- La rate est homogène augmentée de taille, siège de trois lésions nodulaires échogènes mesurant 22,20 et 15 mm.
- Le foie est de taille normale, de contours réguliers et d'échostructure homogène.
- Vésicule biliaire alithiasique à paroi fine.
- Tronc Portal de calibre normal et perméable.
- Les voies biliaires intra et extra-hépatiques sont de calibre normal.
- Le pancréas est sans anomalie échographique.
- Reins de situation normale, de contours réguliers et de dimensions normale. Ils présentent une bonne différenciation parenchymato-sinusale.
- Absence d'épanchement intra-péritonéal.
- Absence d'adénomégalie abdominale.



**Figure 6 : Coupe longitudinale d'échographie abdominale faite en décubitus dorsal, montrant une rate homogène augmentée de taille avec siège de lésions nodulaires.**



**Figure 7 : Coupe longitudinale d'échographie abdominale faite en décubitus dorsal, montrant une rate augmentée de taille.**

Le bilan radiologique a été complété par une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne qui a conforté le résultat de l'échographie, montrant une splénomégalie nodulaire avec un foie de taille normale, sans autres anomalies associées.

Une tomodensitométrie cervicale a été demandée, car le patient présentait une raideur cervicale avec un syndrome rachidien et qui a objectivé une sténose foraminale serrée.

**En conclusion :**

- Il s'agissait d'un patient de **57 ans** issu d'un **mariage consanguin**, ayant comme antécédents personnels une **appendicectomie** et familiaux un **frère traité et décédé par tuberculose**. Il a été admis pour des douleurs abdominales. L'examen clinique a objectivé une **splénomégalie et des douleurs ostéoarticulaires**, associées à des sueurs nocturnes évoluant dans un contexte d'AEG.
- La biologie a montré une **thrombopénie**, de **nombreuses cellules spumeuses de type Niemann Pick** d'aspect « bleu mer » ont été mises en évidence au myélogramme, un profil

lipidique athérogène fait d'un **HDL effondré** et une **hypertriglycémie**, ainsi qu'une **hyperbilirubinémie** ont été notés.

- L'histologie a révélé une **surcharge macrophagique à cytoplasme spumeux en aspect bleu mer**, pouvant cadrer avec une certaine maladie de surcharge lipidique qui n'a pas été précisée.
- L'imagerie a objectivé une **splénomégalie** nodulaire.

Devant ces données cliniques, biologiques, anatomopathologique et radiologiques, nous sommes orientés vers le diagnostic de la maladie **Niemann Pick** ou la maladie de **Gaucher**.

Dans ce cadre, l'état cardiopulmonaire a été évalué par un électrocardiogramme, une échocardiographie et des tests de la fonction pulmonaire et sont révélés sans anomalies. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne a montré la splénomégalie nodulaire sans autres anomalies associées, notamment absence d'un syndrome pulmonaire interstitiel.

Par la suite, un dosage enzymatique de la sphingomyélinase acide et du  $\beta$ -glucocerebrosidase a été donc demandé et s'est révélé normal.

**Tableau VIII : Résultat du dosage enzymatique : fait par la méthode « tandem mass spectrometry from dried blood spot »**

|                                              | Résultats | Unité    | Valeur limite |
|----------------------------------------------|-----------|----------|---------------|
| <b><math>\beta</math>-glucocerebrosidase</b> | 5,1       | umol/L/h | >1,5          |
| <b>Acide sphingomyélinase</b>                | 6,3       | Umol/L/h | >1,2          |

L'étude génétique est en cours.



*DISCUSSION*



## I. Etat de connaissances :

### 1. Epidémiologie :

La maladie de Niemann Pick est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. Cette maladie a été révélée pour la première fois par l'allemand pédiatre Albert **Niemann** en 1914, puis par Ludwig **Pick** qui a poursuivi la caractérisation pathologique de la maladie dans les années 1920. Elle a été décrite par un nouveau syndrome d'histiocytose lipoïdique pour devenir au cours de ses années connue par la maladie de surcharge des sphingolipides [11]. Dans les années 60, Crocker et Farber ont montré qu'il y avait une grande variabilité dans l'âge d'apparition et l'expression clinique, ainsi que dans le niveau de stockage des lipides dans les tissus [12]. Cela a conduit Crocker à proposer une classification en cinq sous-groupes : A, B, C, D et E (dont les types D et E ne sont plus utilisés) [13]. En 1966, Brady et ses associés ont démontré une carence grave en sphingomyélinase activité dans les tissus des patients atteints de la maladie NP type A et B, mais pas en type C, indiquant que ce dernier type constituait une entité distincte. Ce travail et d'autres recherches antérieures ont mené à la reclassification du type C en tant que trouble du trafic de lipides cellulaires, impliquant plus particulièrement, mais pas seulement, le cholestérol endocytosé [12]. Cependant, comment ce problème cellulaire bien défini à première vue peut-il causer des ravages chez l'homme, présentant une énorme variabilité dans l'apparition de la maladie, les symptômes et la durée de vie ?

Depuis les années 80, cette maladie a fait l'objet d'études et de recherches multiples afin de pouvoir classer et distinguer entre deux entités totalement distinctes sur le plan métabolique, biochimique et génétique : NP de type A/B et NP de type C [14].

La véritable prévalence de NP est difficile à évaluer. Son incidence dans la population générale est estimée à 1/500.000 pour le type A, 1/200.000 pour le type B, quand au

type C, la prévalence publiée est variable [7,13]. Une des raisons qui explique le sous-diagnostic est la méconnaissance par les médecins des pathologies neuro-métaboliques dont le nombre ne fait pourtant qu'augmenter ces dernières années du fait des nouvelles découvertes [15].

La majorité des cas de Niemann Pick déficients en ASM étaient originaires d'Amérique du Nord et d'Europe occidentale, bien que cela puisse refléter une grande sensibilisation des troubles lysosomaux dans ces régions. Un nombre significatif d'entre elles étaient également originaires d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, ce qui suggère que le déficit en ASM est peut-être plus fréquent que nous ne le pensions auparavant [16].

Au Maroc, il n'existe pas d'enquête épidémiologique évaluant l'incidence annuelle de la maladie de Niemann Pick. Le peu de données disponibles dans la littérature sur cette pathologie au Maroc nous a amené à proposer ce travail de thèse.

## **2. Classifications :**

La maladie de Niemann Pick de type A et B est une enzymopathie due à un déficit de ASM [3]. Cette enzyme défectueuse conduit à une accumulation progressive en sphingomyéline au niveau des organes systémiques ainsi que le cerveau dans les formes neuropathiques [11]. Le déficit en ASM a été classé d'une part, en une forme infantile fatale, neuropathique sévère, ou type A. D'autre part, en une forme tardive associée à une survie à l'âge adulte, non neuropathique, ou type B [17].

Tandis que la maladie de Niemann Pick type C, est une entité métabolique neuro-viscérale rare. La maladie est reclassée en tant que pathologie du trafic intracellulaire des lipides, résultant de mutations des gènes NPC1 ou NPC2 [14] [18]. Dans les deux cas, la lésion métabolique est similaire et implique la séquestration du cholestérol non estérifié dans les lysosomes et les endosomes tardifs, ce qui explique le stockage lipidique complexe observé dans les tissus [19].

### 3. Pathogénie :

Le lysosome est un organe cellulaire présent dans tous les tissus à l'exception des globules rouges. Il est constitué d'une membrane faite d'une couche lipidique, issu du bourgeonnement de la membrane trans-golgiennne. Le lysosome est situé dans le cytoplasme et joue un rôle essentiel par son contenu en enzymes hydrolytiques (phosphatases, protéases, glycosidases, lipases, sulfatases, nucléases) et son Ph acide. De plus, une centaine de protéines structurales ou de transport ont été identifiées au sein de cet organe [20]. Ces enzymes hydrolytiques sont des glycoprotéines synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Les maladies de NP rentrent dans le cadre des maladies lysosomales [21]. Par conséquent, il s'agit d'un dysfonctionnement, soit d'une enzyme lysosomale, soit d'une protéine de transport au sein de ce lysosome. Ce dernier est considéré comme le site d'acheminement final des molécules à dégrader. Il exerce aussi d'autres fonctions physiologiques comme le stockage des neuromédiateurs ou d'ions de calcium. Il participe également à la réparation de la membrane plasmique et à la régulation de la mort cellulaire [22,23]. **(Voir figure 8)** La perturbation de l'activité physiologique du lysosome est à l'origine de certaines maladies qualifiées de « pathologie de digestion cellulaire », dont les maladies NP font parties. Ces affections, sont caractérisées par l'accumulation délétère au niveau intracellulaire de composés de nature endogène et/ou exogène, non ou partiellement dégradés.

Chez les patients atteints de NP A et B, l'enzyme défectueuse est la sphingomyélinase acide, responsable de l'accumulation du sphingolipide [24]. Ce lipide est une molécule ubiquitaire présente chez les cellules eucaryotes et certaines bactéries, dérivé de la molécule de sphingosine, un composant majeur des membranes cellulaires de différentes cellules et des tissus du système nerveux périphérique (la gaine de myéline) [13]. **(Voir figure 9)**

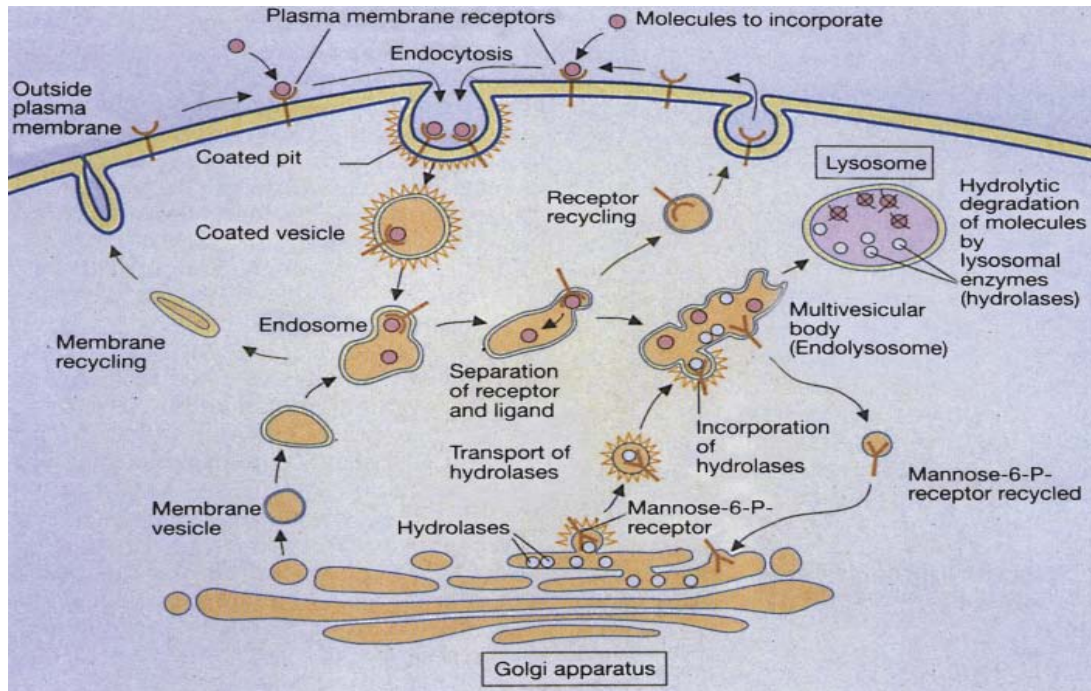
Contrairement aux maladies de Niemann Pick de type A et B, causées par un déficit enzymatique. La maladie de NP C est considérée comme étant une pathologie du trafic

intracellulaire des lipides [14], c'est l'incapacité du cholestérol non estérifié à être transporté hors du lysosome [25].

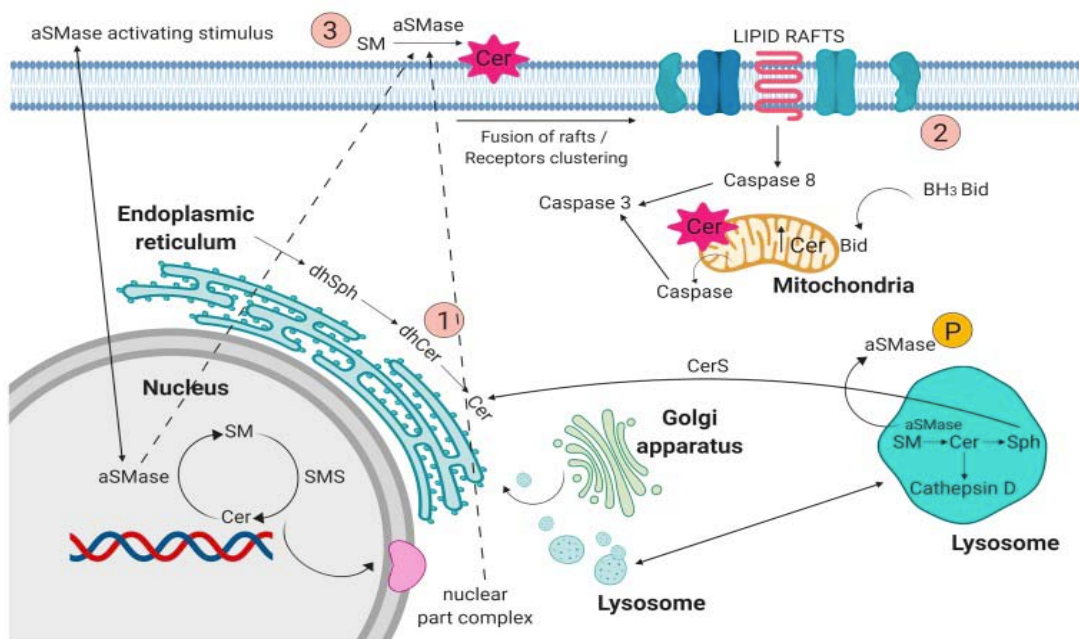
Le cholestérol est un stéroïde qui possède une structure assez différente des phospholipides et qui a deux origines. D'une part alimentaire, qui est absorbé dans l'intestin et transporté par la circulation sanguine vers le foie. D'autre part, le cholestérol endogène qui se fait au niveau du cytosol des cellules à partir d'un précurseur qui est l'acétylCoenzyme A. La molécule de cholestérol libre est l'union de quatre cycles hydrocarbonés. Ce stéroïde est une molécule amphiphile [26]. Lorsque la fonction OH hydroxyle du cholestérol se lie à un groupe carboxylate d'un acide gras grâce à l'Acyl CoA cholestérol Acyl transférase (ACAT), ils forment un ester de cholestérol. Cela rend la molécule totalement insoluble dans l'eau (hydrophobe), c'est le processus d'estérification.

Dans la maladie de NP C, les anomalies étaient dues à un blocage dans le transport intracellulaire du cholestérol [27]. Les cellules déficitaires accumulent le cholestérol dérivé non estérifié des LDL dans leurs lysosomes et ne sont plus capables de l'exporter. Il n'est donc pas distribué normalement aux autres compartiments cellulaires, en particulier au RE. Les autres voies de transport d'internalisation et d'hydrolyse lysosomale n'étant apparemment pas touchées [28]. En conséquence, les trois réactions d'homéostasie à savoir : la formation d'esters du cholestérol, la répression de la synthèse de novo via l'HydroxyMéthylGlutaryl CoA réductase et la biosynthèse des récepteurs des LDL sont considérablement retardées. La surcharge en sphingomyéline est secondaire à celle du cholestérol (**Voir figure 10**). Cette accumulation est responsable d'une toxicité qui affecte presque toutes les cellules et provoque une variété de symptômes [14,18]. Tandis que la pathogenèse du dysfonctionnement neuronal apparaît beaucoup plus complexe, puisque le cholestérol cérébral est synthétisé localement par les cellules oligodendrocytes, les astrocytes et les neurones [9,16]. Ces structures sont particulièrement affectées par la formation de sphéroïdes axonaux, l'hypomyélinisation et finalement la démyélinisation [29]. Les régions de la substance grise sont les premières touchées, les régions hippocampiques et corticales l'étant ensuite [30]. Des altérations

significatives de glycosphingolipides se produisent pour les glucosylcéramides, le lactosylcéramide et surtout les gangliosides de type GM2 et GM3. La cascade d'événements à l'origine de la dysfonction cérébrale et même des anomalies neuropathologies reste largement inexpliquée [31].



**Figure 8 : Formation des lysosomes et médiation par les récepteurs [32].**



**Figure 9 : Les sphingolipides, après avoir été synthétisés dans le RE, le noyau et l'appareil de Golgi, sont transportés vers la membrane cellulaire [33].**

Pendant l'endocytose, les sphingolipides de la membrane plasmique sont internalisés. Les sphingolipides qui ne sont pas destinés à être recyclés doivent être catabolisés normalement dans le lysosome, d'abord en céramides, puis en sphingosine, au cours de leur déplacement dans la voie endolysosomale. La sphingosine est exportée hors de l'endosome tardif/lysosome où elle est phosphorylée par des sphingosine-kinases en sphingosine-1-phosphate (S1P). Dans le réticulum endoplasmique, la S1P peut être dégradée de manière irréversible par la S1P lyase ou déphosphorylée en sphingosine et réutilisée dans la voie de récupération des sphingolipides. Dans les NPC, cependant, en plus de l'accumulation caractéristique de cholestérol, on observe une accumulation de sphingosine qui contribue à la biologie cellulaire et à la pathologie de la maladie de la NPC.

Abréviations : GSL, glycosphingolipide ; LDL, lipoprotéine de basse densité ; LDLR, récepteur de lipoprotéine de basse densité ; SM, sphingomyéline ; Cer, céramide ; Sph, sphingosine ; SphK1, sphingosine kinase 1 ; S1P, sphingosine-1-phosphate ; S1PR, récepteurs S1P ; CE, esters de cholestérol ; FC, cholestérol libre ; ACAT, cholestérol acyltransférase ; SPL, sphingosine-1-phosphate lyase ; PE, phosphatidyléthanolamine ; Hex, hexadécénal.

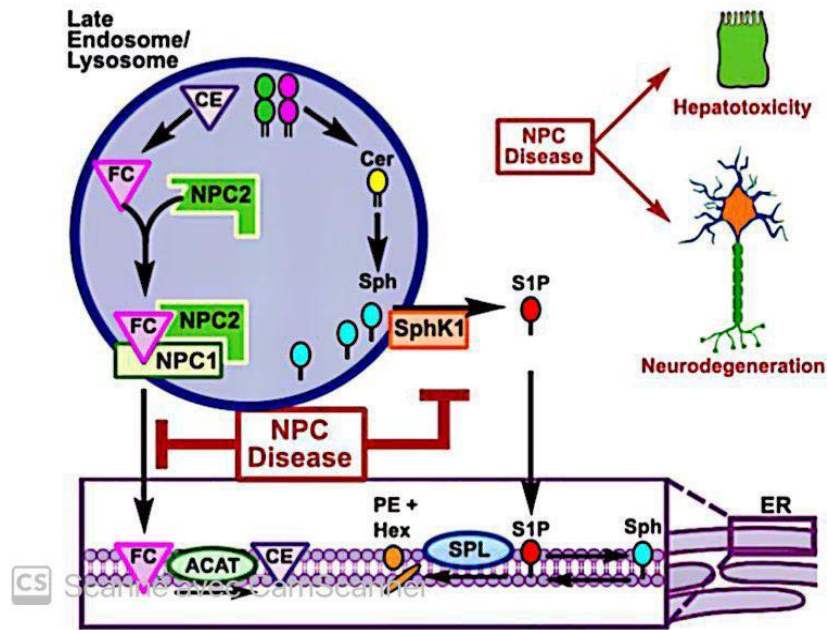


Figure 10 : Accumulation de cholestérol et de sphingosine dans la maladie de NP C [27].

#### 4. Génétique et diagnostic prénatal :

La maladie de Niemann Pick est un trouble génétique de transmission autosomique récessif. Si les deux parents sont hétérozygotes pour une variante pathogène, chaque membre de la fratrie d'un individu atteint a : 25% de chances d'être homozygote de la variante pathogène (atteint), 50% de chances d'être hétérozygote et 25% de chances d'être homozygote avec absence de la variante pathogène (non atteint).

##### 4.1. Types A et B :

La maladie de Niemann Pick A et B résulte d'un déficit de ASM. Elle touche 1 personne sur 250.000 [34]. Cette enzyme est codée par le gène de la sphingomyéline phosphodiesterase 1 (SMPD1) [33], localisé sur le bras court du chromosome 11 dans la région 11P15.1 à 11P15.4 [35]. Il contient six exons codant pour 629 acides aminés. Actuellement, plus de 133 mutations faux-sens et non-sens ont été signalées dans le monde entier dans le gène SMPD1 lié à la maladie de Niemann Pick [34]. L'exon 2 est exceptionnellement grand et code 258 acides aminés, soit environ 44% des polypeptides ASM matures [36].

Des études ont montré que le gène SMPD1 est préférentiellement exprimé à partir du chromosome maternel [14]. L'isolement de l'ADN complémentaire de l'ASM en 1989 est à l'origine de l'identification du gène et de ses mutations [37,38].

Plus de 50 mutations ASM sont connues pour cette maladie autosomique récessive, dont trois : R496L, L302P, et fsP330 représentent 92% de tous les allèles mutants de patients atteints de NP de type A. La mutation la plus fréquente dans ce type est la mutation R496L à l'état homozygote (R496L/R496L), les patients présentent une activité enzymatique très basse, ce qui explique la présence des signes neurologiques et la sévérité des symptômes cliniques [39].

Levrin et al en 1991, ont identifié une mutation ponctuelle dans le gène SMPD1 qui correspond à la délétion de trois bases au niveau des nucléotides, c'est la mutation R608delta qui a été la première décrite, pour le type B [25,39]. Une analyse plus poussée a démontré que les patients atteints de la maladie NP de type B homozygotes pour la mutation R608delta (R608delta/R608delta) ont une activité enzymatique suffisante, ce qui explique l'absence de manifestations neurologiques. Cependant la maladie semble être moins sévère dans les formes homozygotes (R608delta/R608delta) que dans les formes hétérozygotes R608/R496L, car le déficit en sphingomyélinase est moins profond dans la maladie de NP type 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 des petits échantillons de villosités chorales non cultivées et permet une réponse rapide [40].

#### **4.2. Type C :**

La maladie de NP C est transmise sur un mode autosomique récessif [41]. En 1994, Des études ont démontré que deux gènes pouvaient être en cause de la maladie NP C. La grande majorité (95%) des patients atteints de NP C présentent des variantes du gène NPC1 localisé en 18q11, mais dans quelques cas, le gène défectueux est le NPC2 [42]. NPC1 a été identifié par la génétique inverse en 1997, tandis que NPC2 par une approche protéomique [6]. Les deux

protéines de NPC1 et NPC2 ont des propriétés assez différentes, elles sont considérées comme des protéines de transport parce qu'elles coordonnent le transport du cholestérol hors du compartiment endosome/lysosome [12]. Bien que leurs fonctions exactes ne soient pas encore totalement démontrées [43].

Le gène NPC1 code pour une grosse protéine de 142 kD contenant 1278 acides aminés [25], transmembranaire, non sécrétée et non recaptée. Elle se localise dans les endosomes tardifs et les lysosomes. Cette protéine est hautement glycosylée et ses voies de biosynthèse et de trafic comprennent : [44]

- 🧬 La N-glycosylation et le repliement correct dans le RE.
- 🧬 Le transport vers l'appareil de Golgi et la transformation en une protéine mature complexe glycosylée.
- 🧬 Le ciblage vers les lysosomes.

Tandis que, NPC2 est une petite protéine, soluble, sécrétée et recaptée (argumentaire en faveur d'un possible effet d'une greffe de moelle dans NPC2). [8]

Près de 400 mutations pathogènes du gène NPC1 ont déjà été identifiées. La majorité d'entre elles, sont des mutations de substitution pour des allèles faux-sens [45]. Des études ont témoigné l'existence d'une mutation NPC1 fréquente : p.I061T, correspondant à des allèles « classiques » [43,46], elle n'a jamais été retrouvée chez les patients avec la forme neurologique sévère. 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 des symptômes psychiatriques [7]. Tandis que trois mutations faux-sens, C177Y, R978C et P1007A, pouvaient être définies comme des allèles " variants " [47].

L'identification des mutations est parfois difficile, et l'interprétation des résultats peut être délicate. Cette analyse est également proposée en cas de nécessité d'un diagnostic prénatal [8]. Ce dernier devrait être proposé aux couples ayant déjà eu un enfant atteint ou tout couple à

risque [12,48]. Les résultats des tests génétiques positifs pour la NP doivent être communiqués aux conseillers afin de fournir des informations sur la nature, l'hérédité et les implications de la maladie en matière de planification familiale, cela va permettre de détecter les porteurs hétérozygotes chez les membres de la famille. Le meilleur moyen d'y parvenir est le prélèvement de villosités chorales à 10-12 semaines, mais il est également possible sur des cellules amniotiques [41,49,50].

## 5. La clinique :

Ces maladies disposent d'un spectre clinique extrêmement hétérogène qui varie en sévérité et réalise des manifestations viscérales, neurologiques et/ou psychiatriques selon le type [51].

La Niemann Pick A en période néonatale est souvent normale, avec des vomissements ou diarrhées apparaissant le plus souvent au cours des premiers mois de vie, ce qui pousse généralement les parents à consulter. Une hépatosplénomégalie associée à une hypotrophie se développent habituellement au cours de la première année de vie [52]. Certains patients peuvent présenter une dysmorphie faciale mineure et/ou une atteinte pulmonaire interstitielle [3,5]. L'état neurologique est normal jusqu'à un an. A cet âge, l'examen peut objectiver une détérioration intellectuelle, des tâches rétinienne rouge cerise, et parfois des convulsions, une neuropathie périphérique, une hypotonie des membres, une perte progressive des fonctions motrices acquises et des signes extrapyramidaux. Devant la sévérité des symptômes neurologiques, viscérales et pulmonaires, le pronostic reste fâcheux. Ces patients meurent à l'âge de 2 à 3 ans [4,27,47].

Contrairement à la maladie NP A, le type B est une forme chronique, non neuropathique. L'âge de découverte est habituellement l'enfance. Environ 80% des patients présentent au premier lieu une hépatosplénomégalie profonde, une splénomégalie ou une maladie de foie associée à un retard de croissance [53]. D'autres manifestent des symptômes pulmonaires allant d'une dyspnée à une insuffisance respiratoire [5]. A l'examen ophtalmologique, des tâches

maculaires rouges cerises ou une pigmentation grise autour de la fovéa qui ressemble à un halo sont à noter [47]. La majorité des patients survivent jusqu'à l'âge adulte [54]. Les anomalies cellulaires dans le foie et la rate des patients NP déficient en ASM révèlent souvent des anomalies hématologiques et lipidiques plasmatiques [38].

Tandis que dans le type C, le spectre clinique va d'un trouble néonatal rapidement mortel à une maladie neurodégénérative chronique de l'âge adulte [55]. Seulement 6% d'entre elles surviennent dans la population adulte [56]. C'est une affection cliniquement hétérogène qui comprend des maladies viscérales, pulmonaires ainsi qu'une gamme de troubles neuropsychiatriques qui ne sont pas spécifiques à la maladie, et qui surviennent et progressent sur des périodes de temps variées ; cela complique le diagnostic. La maladie systémique précède généralement l'apparition des troubles neurologiques et le déclin cognitif. Les formes les plus sévères sont observées chez l'enfant en bas âge, alors que les formes d'apparition tardive (adulte) sont distinguées d'une mortalité et une morbidité moins importantes [57]. L'ataxie cérébelleuse, la dysarthrie et la paralysie du regard supra nucléaire verticale sont les caractéristiques les plus courantes de la maladie [12,55]. La classification de la maladie Niemann Pick type C dépend de l'âge d'apparition de la symptomatologie neurologique, de la vitesse d'évolution et de l'espérance de vie. Si les symptômes surviennent tôt, la détérioration est généralement plus rapide et la mort prématurée survient plus tôt [6,8].

Des signes viscéraux asymptomatiques et non évolutifs ont souvent été remarqués depuis la petite enfance, suivis de signes corticaux légers dans l'enfance (difficultés d'apprentissage) et au début de l'âge adulte, ainsi que des troubles psychiatriques. En effet, la plupart des patients atteints de la maladie de NP C meurent prématurément avant l'âge adulte [15]. Chez les nouveau-nés et les enfants, la NP C peut initialement se présenter comme une maladie systémique avec des manifestations neurologiques subtiles, mais à des fins pratiques, la NP C est mieux classée en fonction de l'âge d'apparition des manifestations neurologiques comme suit : [12,55]

- Forme viscérale–neurodégénérative périnatale (< 3 mois) Infantile précoce (< 2 ans)
- Forme neurodégénérative Infantile tardive (2 à 6 ans) et Juvénile (6 à 15 ans)
- Forme psychiatrique–neurodégénérative Adulte (> 15 ans)

La variabilité phénotypique complique le diagnostic de la maladie et contribue probablement à un sous diagnostic, et dans certains cas, à des diagnostics erronés [58].

o **La forme périnatale : < 3 mois**

La maladie de NP C se manifeste à l'âge périnatal principalement comme maladie du foie présentant un ictère cholestatique prolongé apparaissant dans les premiers jours ou semaines de vie, et généralement associé à une hépatosplénomégalie progressive avec ou sans maladie pulmonaire pour ceux qui ont des mutations dans le gène NPC2 [57]. La présentation de la maladie NP C pendant la période néonatale varie d'un sujet à l'autre, la présentation la plus courante étant la jaunisse prolongée et l'hépatosplénomégalie légère. 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. Il est important de noter que les patients avec NP C ne montrent pas de manifestations neurologiques pendant la période néonatale [12]. Cependant, dans environ 8 à 9% des cas, les manifestations peuvent évoluer rapidement vers le foie aigu et/ou une défaillance multiviscérale et par la suite entraîner la mort dans 6 mois.

o **La forme infantile précoce : <2 ans**

L'hépatosplénomégalie et/ou un ictère prolongé néonatal sont presque invariablement présents, qui peuvent bien rester isolés pendant de nombreuses années, en dépit de l'apparition précoce. L'hypotonie centrale et le retard de développement moteur à partir de l'âge de 8–9 mois constituent les premiers symptômes neurologiques, qui deviennent évidents entre l'âge de 1 et 2 ans. L'hypotonie peut être due à une lésion cérébrale et/ou une pathologie périphérique nerveuse dans ces formes infantiles précoces. L'évolution clinique comprend une communication

bien préservée, une perte de compétences motrices acquises et 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 supra nucléaire peut être présente, mais elle est difficile à reconnaître. Les crises convulsives sont rares. La survie de ces patients dépasse rarement 5 ans [8].

o **La forme infantile tardive** : entre 2 ans et 6 ans

Pendant cette période, le premier motif qui mène les parents à consulter est l'hépatosplénomégalie ou la splénomégalie isolée. L'hépatosplénomégalie a presque toujours été présente pendant une durée variable. Les troubles de la marche, les chutes fréquentes et la maladresse entre 3 et 5 ans due à l'ataxie, caractérisent cet âge d'apparition de la maladie. Un retard de la parole, des antécédents de cholestase néonatale peuvent être notés. 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 (parfois associée à la narcolepsie) se développe fréquemment et peut parfois être le symptôme de présentation. Les problèmes moteurs s'aggravent et la déficience mentale devient plus évidente [55]. L'épilepsie est assez fréquente dans l'évolution ultérieure de la maladie, elle répond généralement au traitement standard. 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, 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 [59].

o **La forme juvénile** : entre 6 ans et 15 ans

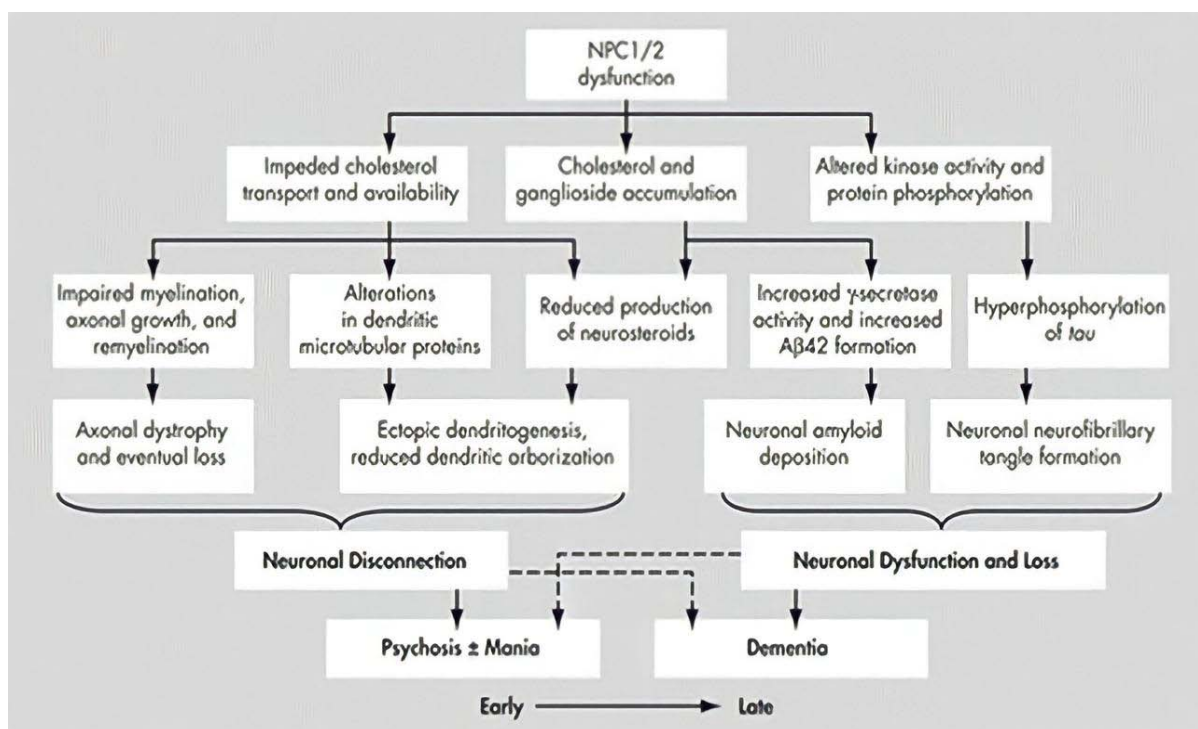
L'apparition juvénile est la forme fréquente de présentation de la maladie NP C et se manifeste comme une déficience cognitive, problèmes de coordination (maladresse, chutes fréquentes, ataxie progressive et dystonie) et VSGP. La splénomégalie isolée (ou rarement, d'une hépatosplénomégalie) est le signe inaugural de la maladie et il peut être détecté à n'importe quel

moment antérieur, y compris la période néonatale. Les Problèmes scolaires avec difficultés d'écriture et altération de l'attention sont très fréquents et peuvent conduire à un diagnostic erroné. La maladie peut également imiter la dyspraxie : 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 est également fréquente, la déficience motrice est majeure et le déclin intellectuel peut être variable. À un stade avancé, la moitié des patients développent des convulsions, des signes pyramidaux et de la spasticité, ainsi que des problèmes prononcés de déglutition, nécessitant une gastrostomie. La durée de vie est assez variable, certains patients étant encore en vie à l'âge de 30 ans ou plus tard.

o **La forme adulte : >15 ans**

Les patients atteints de la maladie NP C d'âge adulte peuvent représenter jusqu'à un tiers de la totalité, mais beaucoup peuvent passer inaperçus et sa prévalence est probablement sous-estimée [60]. Son diagnostic est difficile du fait de sa rareté et de son hétérogénéité clinique caractérisée par un large spectre de symptômes qui ne sont pas spécifiques à la maladie, et qui surviennent et évoluent sur des périodes variées de temps. Elle présente des caractéristiques phénotypiques, biochimiques, génétiques et évolutives distinctes des formes infantiles et juvéniles de la maladie. Le début de la maladie peut être insidieux de progression lente, ou aigu avec des rémissions spontanées et des rechutes. La présentation typique est une histoire d'ataxie, dystonie progressive, et/ou détérioration cognitive associées à des symptômes psychiatriques qui sont fréquemment inauguraux dans cette forme. L'âge d'apparition de la maladie NP C varie considérablement d'un état à l'autre. Bien que de plus en plus de patients soient reconnu présentant des symptômes antérieurs, qui ont commencé plusieurs années avant l'apparition de la maladie neurodégénérative chronique, telle qu'une splénomégalie non diagnostiquée ou hépatomégalie [61] et/ou une présentation psychiatrique. La forme adulte de la maladie est habituellement d'expression neurologique caractérisée par une grande variété de

symptômes neurologiques progressifs et handicapants [51,62–64]. La paralysie du regard saccadique vertical est une caractéristique clinique de la maladie et doit être recherchée systématiquement [48,65]. L'atteinte peut être subtile, et peut manquer au début. Seules les saccades volontaires sont atteintes alors que la poursuite oculaire lente reste normale ou touchée ultérieurement [66]. Généralement, le ralentissement des mouvements, voire la paralysie, débute par la motricité vers le bas puis touche les mouvements vers le haut et par la suite la latéralité [67]. Le diagnostic est souvent retardé, parfois de plusieurs années (un retard diagnostic de 8 ans et demi en moyenne) et n'est posé que lorsque les signes neurologiques sont francs [7]. Cependant, l'association de troubles psychiatriques à un syndrome cérébelleux, à une ophtalmoplégie supra nucléaire de la verticalité et d'une splénomégalie est très évocatrice d'une maladie de NPC [68]. (Voir figure 11)



**Figure 11 : Un modèle pour la relation entre les anomalies cellulaires et axonales survenant dans la maladie de NP de type C et les symptômes psychiatriques qui en résultent [29]**

**Tableau IX : Signes cliniques et symptômes caractéristiques de la maladie NP C en fonction de l'âge [8,55,59].**

| Age de début                                   | Manifestations systémiques                                                                                                                                           | Manifestations neurologiques                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Période pré-périnatale ( $\leq 3$ mois)        | Hydrops foetal<br>Hépto-splénomégalie<br>Ascite foetale parfois persistante<br>Cholestase prolongé (fréquent)<br>Insuffisance respiratoire<br>Insuffisance hépatique | Habituellement aucun                                                                                                                                                                                                                       |
| Période infantile précoce (3 mois à $< 2$ ans) | Hépto-splénomégalie isolée ou non                                                                                                                                    | Retard des acquisitions motrices<br>Hypotonie centrale<br>Surdité<br>PSVR (a) (souvent non détectée)                                                                                                                                       |
| Période infantile tardive (2 à 6 ans)          | Hépto-splénomégalie isolée ou non (habituellement présente)                                                                                                          | Chutes fréquentes et Maladresse<br>Ataxie progressive<br>Dystonie, Dysphagie, Dysarthrie<br>Hypotonie centrale<br>Surdité<br>Crises épileptiques (partielles ou généralisées)<br>Cataplexie<br>PSVR (a) (habituellement présente)          |
| Juvenile (6-15 ans)                            | Hépto-splénomégalie isolée ou non (peut manquer)                                                                                                                     | Echec scolaire et difficultés d'apprentissage<br>Troubles du comportement<br>Chutes fréquentes, maladresse<br>Ataxie<br>Dysarthrie, Dystonie, Dysphagie<br>Myoclonies<br>Cataplexie<br>Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées) |

|                                  |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                                                                | PSVR(a) (habituellement présente)                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Adolescents et adultes (>15 ans) | Hépto-splénomégalie (peut manquer) ou splénomégalie isolée chez l'adulte dans de très rare cas | <p>Maladresse</p> <p>Cataplexie</p> <p>Signes psychiatriques(b)</p> <p>Déclin cognitif et Démence</p> <p>Difficultés d'apprentissage</p> <p>PSVR (a)</p> <p>Progression lente des symptômes moteurs (c)</p> <p>Myoclonies</p> <p>Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées)</p> |

(a) PSVR, paralysie supra-nucléaire verticale du regard – augmentation de la latence des saccades verticales avec ralentissement progressif voire perte de la vitesse.

(b) Schizophrénie (psychose), dépression.

(c) Ataxie, dystonie, dysarthrie, dysphagie.

**Tableau X : Classification de la maladie Niemann Pick.**

| Type de la maladie NP | Age de début                | La clinique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pronostic                               | Complications                |
|-----------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| Type A                | Période néonatale           | <p>Héptosplénomégalie,</p> <p>Splénomégalie</p> <p>Hypotrophie,</p> <p>Dysmorphie faciale,</p> <p>Atteinte pulmonaire interstitielle,</p> <p>Des tâches rétinienne rouge cerise,</p> <p>Des convulsions,</p> <p>Une neuropathie périphérique,</p> <p>Une perte progressive des fonctions motrices acquises,</p> <p>Des signes extrapyramidaux,</p> | Mauvais, décès avant l'âge de 5 ans.    | Principalement neurologiques |
| Type B                | De l'enfance à l'âge adulte | <p>Héptosplénomégalie,</p> <p>Atteinte pulmonaire interstitielle,</p> <p>Tâches maculaires rouges cerises,</p> <p>Insuffisance hépatique,</p>                                                                                                                                                                                                      | Favorable, survie jusqu'à l'âge adulte. | Viscérales et respiratoires  |

|        |          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |                             |
|--------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
|        |          | Retard de croissance, douleurs ostéoarticulaires,<br>Pigmentation grise d'un halo autour de la fovéa,<br>Absence d'atteinte neurologique                                                                                                                                                                                                                                           |                                                           |                             |
| Type C | Variable | Hépatosplénomégalie,<br>Trouble de coordination,<br>Troubles de la marche,<br>Dysarthrie, Dysphagie, Dystonie,<br>Des mouvements anormaux,<br>Troubles de la déglutition,<br>Crises épileptiques,<br>Une cataplexie,<br>Ataxie cérébelleuse,<br>Démence,<br>Troubles psychiatriques,<br>Anomalies des saccades oculaires,<br>Paralysie du regard supra nucléaire verticale (VSGP), | En fonction de l'âge de début des symptômes neurologiques | Neurologiques et viscérales |

## 6. Diagnostic différentiel :

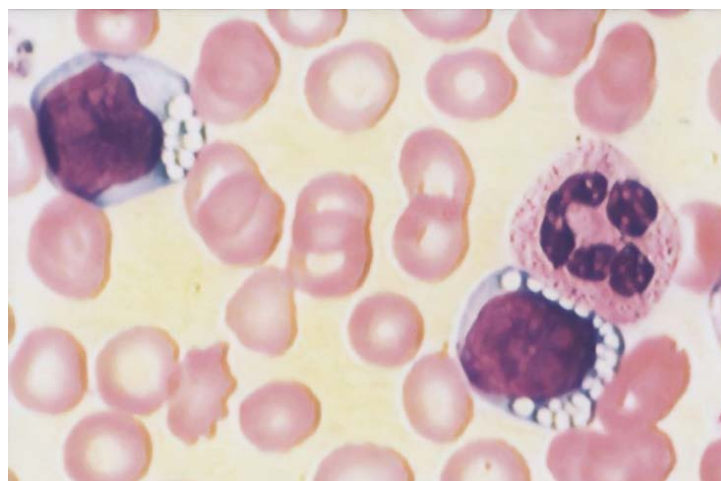
La maladie de Niemann Pick fait partie du groupe des maladies de surcharge lysosomale. En raison du grand nombre de manifestations cliniques de la maladie, la palette des diagnostics différentiels de la maladie de NP est large, en particulier lorsque le phénotype clinique est incomplet [12].

Les maladies de surcharge regroupent des maladies souvent mal connues. **La présence d'anomalies cytologiques dans le sang et la moelle des patients, permet un dépistage précoce de ces affections. Elle constitue une étape importante dans l'approche diagnostique** [69].

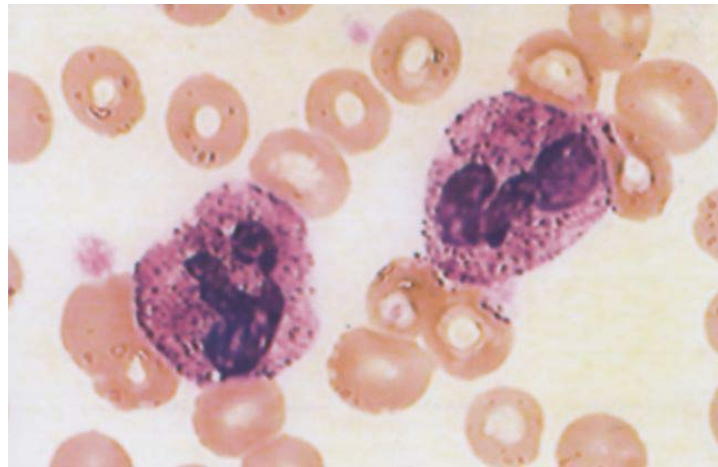
Les maladies de surcharges lysosomales (MSL) ont longtemps été classées en fonction du substrat accumulé telles que les mucopolysaccharidoses, les oligosaccharidoses et les sphingolipidoses [70]. Ces MLS sont des maladies autosomiques récessives, à l'exception de la maladie de Hunter (mucopolysaccharidose type II) et la maladie de Fabry qui sont liées au chromosome X.

- Les **mucopolysaccharidoses (MPS)** sont liées à un déficit de dégradation des mucopolysaccharides. Des macromoléculaires qui se composent d'une partie protéique et de chaînes glucidiques complexes, constituants essentiels de la matrice extracellulaire. Une atteinte systémique associée à un syndrome dysmorphique caractéristique, et plus rarement, une atteinte neurologique, sont les principales anomalies notées.
  - o MPS de type I (maladie de Scheie) : compression médullaire cervicale, dysmorphie, raideur articulaire, valvulopathie cardiaque et opacification de la cornée.
  - o MPS de type II (maladie de Hunter, récessif lié à l'X) : compression médullaire cervicale, dysmorphie, dysostose multiple, insuffisance cardiaque, rétinite pigmentaire et infiltration pulmonaire sont généralement les symptômes les plus fréquents.
  - o Syndrome de Sanfilippo (MPS III) : qui se présente par un retard mental, des troubles de comportement, une dysmorphie faciale remarquable, une surdité avec une rétinite pigmentaire.

Cytologiquement, ses mucopolysaccharidoses peuvent se présenter sous forme de lymphocytes de Gasser, des lymphocytes vacuolés et centrés par une grande inclusion en violet à la coloration de MGG. Comme elles peuvent montrer des anomalies d'Alder, plusieurs granulations volumineuses de différentes couleurs, traduisant la surcharge.

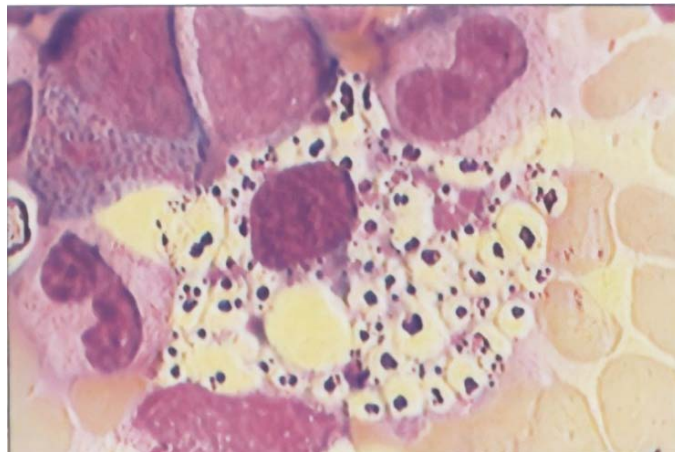


**Figure 12 : Lymphocyte vacuolé [69].**

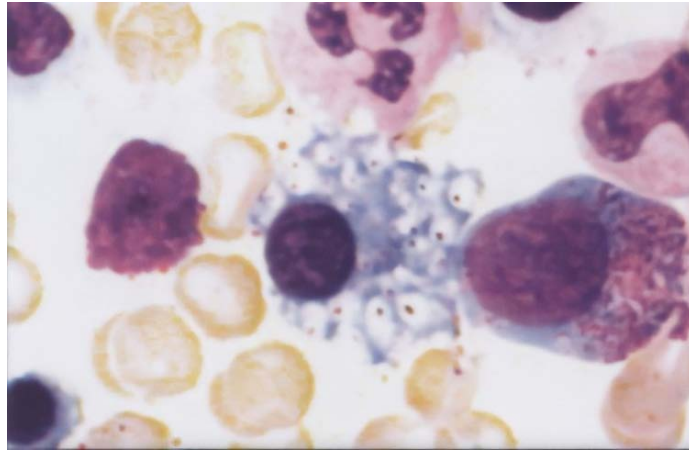


**Figure 13 : Anomalie d'Alder dans un polynucléaire neutrophile [69].**

Le myélogramme peut mettre en évidence un cytoplasme rempli de nombreuses granulations de couleur violet de taille variable ou les histiocytes de Gasser. En outre, et plus particulièrement pour le type III, les plasmocytes de Buhot peuvent être une caractéristique de la maladie.



**Figure 14 : Histiocyte de Gasser [69]**

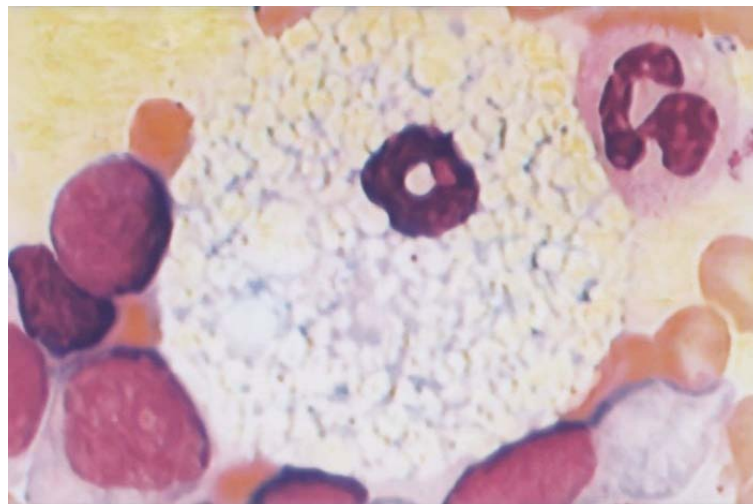


**Figure 15 : Plasmocyte de Buhot [69].**

- **Les oligosaccharidoses** : résultent d'un défaut de dégradation des chaînes glucidiques. Ces glycoprotéines rentrent dans la reconnaissance des récepteurs, l'adhésion cellulaire, la coagulation et plusieurs autres propriétés. Ces affections se manifestent sous forme d'un syndrome dysmorphique, une atteinte viscérale, une atteinte osseuse et une atteinte neurologique.

Au frottis, la plupart des oligosaccharidoses peuvent présenter les lymphocytes vacuolés.

Tandis que le myélogramme, un cytoplasme rempli de vacuoles qui donne un aspect spumeux ou les histiocytes vacuolés, sont une caractéristique des oligosaccharidoses.



**Figure 16 : Histiocytes vacuolés [69]**

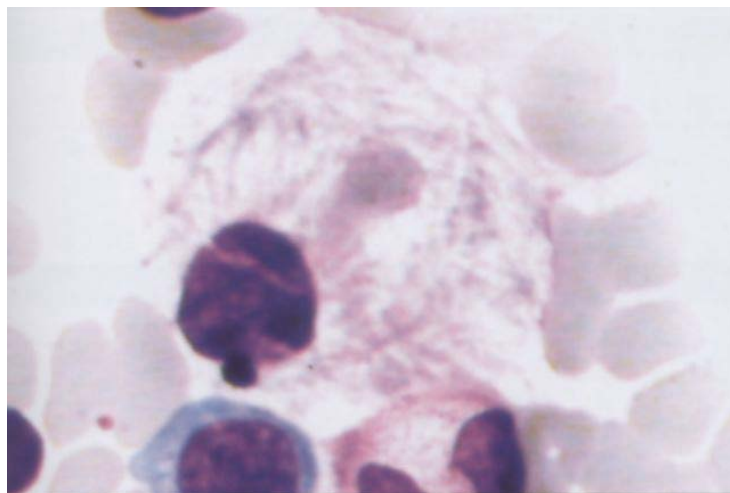
8.1. **Les sphingolipidoses** : sont des maladies de surcharge des sphingolipides, des lipides complexes composés d'une céramide couplée à un/ou plusieurs dérivés glucidiques, qui déterminent leurs natures. Elles sont dues dans la plupart des cas à un déficit de dégradation lysosomale.

- o Leucodystrophie métachromatique : se caractérise par des troubles psychiatriques, troubles cognitifs, paraparésie, ataxie cérébelleuse, crises d'épilepsie, et/ou une polyneuropathie démyélinisante.
- o Maladie de Krabbe : principalement des manifestations neurologiques : paraparésie spastique, ataxie, syndrome bulbaire, troubles vésico-sphinctériens, neuropathie périphérique, pieds creux.
- o Maladie de Niemann-Pick de type C : forme neuro-viscérale de la maladie.
- o Gangliosidose à GM1 : se manifeste souvent par une dystonie généralisée, un syndrome parkinsonien, une dysarthrie avec un retard mental modéré. Une cyphoscoliose, une dysplasie de hanche et un tassement vertébral peuvent être signalés.
- o Gangliosidose à GM2 : une symptomatologie typiquement neurologique fait d'un syndrome cérébelleux, une atteinte du motoneurone, une dystonie, un syndrome pyramidal, des troubles psychiatriques, paralysie oculomotrice supra nucléaire, dysautonomie et polyneuropathie.
- o Niemann-Pick B : forme viscérale de la maladie.
- o Maladie de Fabry liée à X : des paresthésies des extrémités, une polyneuropathie, une surdité, avec une cataracte, une insuffisance rénale, une cardiomyopathie peuvent être signalés. Elle se caractérise par des angiokératomes et des nodules sous-cutanés au-dessus des articulations extensibles, des articulations arthritiques douloureuses et un enrouement. Les nodules touchent les paupières, les lèvres et les gencives.

- o **Maladie de Gaucher 1** : La principale cause de la cytopénie, de la splénomégalie, de l'hépatomégalie et des lésions osseuses. La maladie de Gaucher de type 1 se caractérise par une atteinte systémique (hépato-splénomégalie, troubles hématologiques et osseux), tandis que les types 2 et 3 sont également associés à une atteinte neurologique faite d'un syndrome du canal carpien, une compression médullaire, un tremblement d'attitude, une ataxie cérébelleuse, une démence et une paralysie supra nucléaire horizontale [71].

Le myélogramme révèle dans le type A de nombreux histiocytes vacuolés. Ces vacuoles sont de petites tailles assez uniformes avec parfois des rares résidus donnant un aspect spumeux. Ils sont colorés en noir par le noir soudan. Dans le type B, les histiocytes vacuolés sont moins nombreux avec présence de quelques histiocytes bleus. Tandis que dans le type C, les histiocytes vacuolés sont nombreux, les vacuoles sont souvent de taille variable et des histiocytes bleus sont aussi observés [72]. La maladie de Gaucher se caractérise par des cellules de grande taille avec un noyau excentré à chromatine condensée, dont le cytoplasme est grisâtre, strié, avec des inclusions incolores : les histiocytes de Gaucher, très évocatrices de la maladie.

**Au myélogramme, les lymphocytes vacuolés d'aspect spumeux sont spécifiques de la maladie Niemann Pick.**



**Figure 17: Histiocyte de Gaucher [69].**

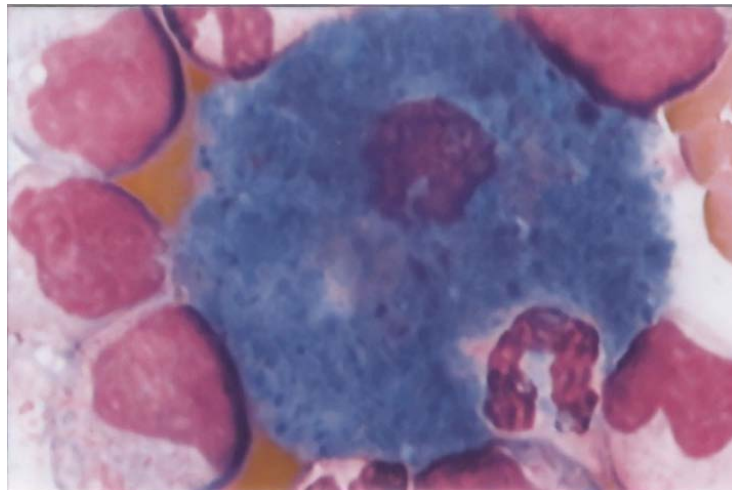


Figure 18: Histiocyte bleu mer de NP B ou C [69].

## 7. Diagnostic :

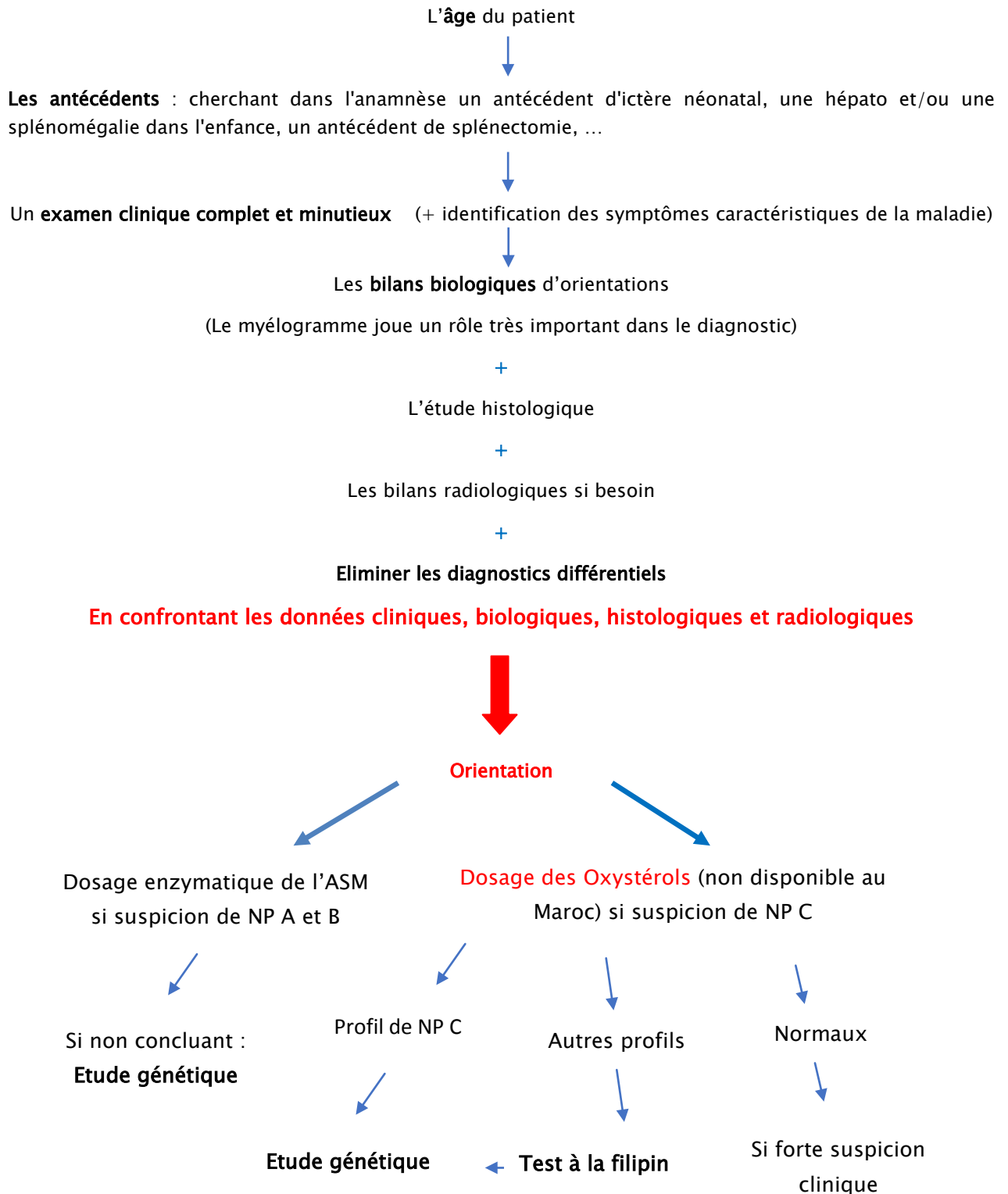
La procédure diagnostique peut être révélée d'abord par la clinique avec une anamnèse approfondie et une recherche d'antécédents de maladies métaboliques, d'ictère néonatal ou d'hépatosplénomégalie. Par la suite, la biologie, l'anatomopathologie et même la radiologie peut être nécessaire.

La maladie de NP A et B doit être confirmée par une faible activité de sphingomyélinase acide dans un dosage enzymatique ou par étude génétique qui reste le test le plus fiable. Un dosage enzymatique normal n'élimine pas le diagnostic devant un phénotype clinique très évocateur.

Tandis que le type C, le dosage des biomarqueurs Oxystérols est préféré, en raison de sa spécificité et de sa sensibilité élevées [73]. Sa confirmation se fait par l'étude génétique, puis complétée par le test à la filipin qui n'est plus considéré comme étant l'examen de première intention [64]. Néanmoins, il est particulièrement utile dans les cas où le test génétique est normal ou lorsque le séquençage génétique ne parvient pas à identifier les mutations ou fournir des résultats concluants [51,74].

Récemment l'étude génétique est l'analyse la plus largement réalisée et accessible pour confirmer la maladie de NP [6]. Cette dernière est génétiquement transmise selon un mode autosomique récessif. Néanmoins, la possibilité d'hétérozygotes symptomatiques a été évoquée par plusieurs auteurs. En cas de forte suspicion clinique, un diagnostic génétique doit être proposé.

## Démarche diagnostique devant la suspicion de maladie Niemann Pick



### Oxystérols de plasma :

Les mutations de l'un ou l'autre gène affectent également le trafic cellulaire du cholestérol, et la détection des métabolites oxydatifs du cholestérol peut être un diagnostic pour Niemann Pick type C. Des progrès ont été accomplis concernant le diagnostic avec le développement du dosage plasmatique des oxystérols, nouveau biomarqueur de la maladie de NPC. L'oxystérol sérique peut être utilisé comme test de première ligne avec confirmation génétique ultérieure et a une valeur prédictive positive de >97% [6]. Ce dosage offre un bon rapport coût-efficacité, est moins invasif que les méthodes antérieures et permet une détection précoce de la maladie si les patients à risque font l'objet d'un dépistage [9].

Dans la maladie NP C, le cholestérol non estérifié s'accumule dans les lysosomes engendrant une production accrue d'espèces réactives d'oxygène (ROS) secondaire au stress oxydatif. Des progrès ont été accomplis concernant le diagnostic avec le développement du dosage plasmatique des oxystérols, nouveau biomarqueur de la maladie de NPC, ces ROS conduisent à la conversion du cholestérol non estérifié en produits d'oxydation du cholestérol principalement le cholestane-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$  triol et 7-ketocholesterol (7-KC). 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 [27]. 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 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -triol peut être meilleur que le 7 cétocholestérol en discriminant entre les deux groupes. D'autres difficultés rencontrées incluent la disponibilité limitée du dosage à la pratique clinique générale. À l'heure actuelle, les essais d'oxystérols 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 [75]. Ce dosage offre un bon rapport coût-efficacité, est moins invasif que les méthodes antérieures et permet une détection précoce de la maladie si les patients à risque font

l'objet d'un dépistage.[62] Cependant, un oxystérol élevé avec une suspicion clinique appuient un diagnostic de Niemann Pick type C [6,76–78].

La nature non invasive du test, la rentabilité par rapport aux méthodes de diagnostic plus traditionnelles et la rapidité d'obtention du diagnostic sont des points forts potentiels.

## **8. Traitement**

Actuellement, la prise en charge de la maladie NP est toujours symptomatique qui nécessite une équipe pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle. La prise en charge repose sur des mesures d'accompagnements et des médicaments symptomatiques, utiles mais d'efficacité variable, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, soulager les symptômes et compenser les handicaps [7]. La précocité du diagnostic est déterminante afin de permettre la prise en charge thérapeutique du patient et de proposer un conseil génétique aux apparentés. Quand il s'agit d'un enfant, une prise en charge pédopsychiatrique et kinésithérapie sont souvent nécessaires avec rééducation de la marche et des quatre membres afin d'éviter les rétractions [15,79,80].

### **8.1. Traitement symptomatique :**

Les traitements symptomatiques peuvent associés des antidépresseurs tricycliques à faible dose comme la clomipramine/l'imipramine où des stimulants du système nerveux central pour la cataplexie. L'épilepsie fait appel aux drogues anticonvulsives classiques. La dystonie est surtout observée dans les formes juvéniles, elle peut être focale ou généralisée et fait appel à des anticholinergiques ou des injections de toxine botulique en cas de dystonie focale gênante. Pour les troubles du sommeil, la mélatonine peut rendre des grands services. En cas de dysphagie, l'alimentation mixée, épaissie est souvent nécessaire. La pose d'une sonde de gastrostomie peut être discutée afin de prévenir le risque de dénutrition, de déshydratation et surtout celui de pneumopathie d'inhalation qui est la conséquence la plus grave de la dysphagie [48]. Il peut exister une hypersalivation avec bavage qui fait appel à une injection de toxine botulique dans les glandes salivaires, et dans certains cas, de l'atropine.

Sur le plan pulmonaire, l'antibiothérapie prophylactique peut prévenir les infections survenant des fausses routes alimentaires ou salivaires.

Les hypocholestérolémiants entraînent une réduction significative du taux de cholestérol plasmatique et hépatique. Néanmoins, aucun effet ne fut observé en ce qui concerne l'évolution des troubles neurologiques [8].

La greffe de moelle osseuse a été entrepris pour plusieurs patients atteints de NPA et B, mais qui a causée beaucoup de complications sévères [17]. Cette thérapie ne semble pas être efficace dans le traitement des symptômes neurologiques chez les patients atteints de mutations NPC1 [81,82], contrairement aux mutations NPC2. En outre, la greffe de moelle osseuse où de foie peut normaliser partiellement le stockage tissulaire du cholestérol et de la sphingomyéline [8]. Les essais de ce type de traitement restent toutefois très limités.

La splénectomie devrait être un dernier recours du fait qu'elle peut empirer la maladie [4].

#### **8.2. Traitement spécifique de la NP A et B :**

Olipudase alfa est une thérapie de remplacement enzymatique d'ASM humaine recombinante rhASM [83], qui a démontré une amélioration clinique et de la qualité de vie des patients, mais sans aucun effet sur la progression de la maladie neurologique. Jusqu'à présent, olipudase alpha reste une médication utilisée pour le traitement des manifestations non neurologiques, NP B. L'olipudase alfa est la première et la seule enzymothérapie substitutive expérimentale au stade avancé de développement pour le traitement de cette maladie. Aucun traitement n'a encore été approuvé pour le déficit en sphingomyélinase acide [84]. Cette thérapie ne possède toujours pas d'autorisation de mise en marché, elle se trouve sous forme de poudre solution à diluer pour perfusion.

#### **8.3. Traitement spécifique de la NP C :**

Le miglustat est le premier traitement efficace sur la NP C, protège des anomalies neurologiques et diminue l'accumulation potentiellement neurotoxique des gangliosides GM2 et GM3, du lactosyl céramide et du glucosyl céramide [85–88]. Des études suggèrent que le

miglustat diminue les anomalies neuropathologiques et retarde globalement la progression de la maladie chez les patients atteints de la maladie de NP C pas trop avancés, ainsi que la fréquence des symptômes psychiatriques observés [89]. 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. [9] La dose recommandée de ce dernier doit être adaptée en fonction de la surface corporelle chez les enfants, chez les adolescents et les adultes. Une posologie de 200 mg trois fois par jour est conseillée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles intestinaux, des tremblements des extrémités ainsi qu'une thrombopénie modérée. Ce traitement doit être débuté immédiatement chez les patients présentant une atteinte neurologique avec une surveillance en cas par cas [88,90].

Il existe deux principales approches thérapeutiques actuellement en cours pour la maladie de NP C :

- 8.4. Le 2-hydroxylprpyl-beta-cyclodextrine (HPB-CD) semble ralentir l'évolution [68]. C'est un traitement promoteur qui chélate le cholestérol et d'autres composants [80]. Certains auteurs ont rapporté que cette molécule prolonge la durée de vie, ralentit la progression de la maladie neurologique et arrête la dégénérescence des cellules de Purkinje [89,91,92]. Plusieurs modes d'administrations ont été décrits pour mieux toucher le système nerveux central : des injections intrathécales, des injections intraveineuses et d'autres qui associent l'intraveineux à l'intrathécale [93]. Les premières données cliniques ont montré que la HPB-CD ralentit la maladie progression chez les patients qui l'ont commencé plus tôt et à plus de doses [80].
- L'Arimoclomol est un petit amplificateur moléculaire des protéines de choc thermique qui lutte contre le stress moléculaire et donc n'est pas un traitement spécifique de la maladie NP C mais peut être utilisé dans d'autres maladies [94]. La régulation positive a été observée pour améliorer l'accumulation de lipides intracellulaires dans les cellules NP C.

## II. Discussion de notre travail :

### 1. Clinique :

#### 1.1. Age et consanguinité :

Niemann Pick est une maladie métabolique de surcharge lysosomale rare. C'est une lipidose à sphingomyéline-cholestérol associée à l'accumulation de cellules spumeuses, de transmission autosomique récessive [13].

À ce jour, trois formes sont décrites : A, B et C ; qui diffèrent les unes des autres par l'âge d'apparition, les manifestations neurologiques et le substrat accumulé. Les maladies de NP de types A et B ont une incidence de 1 sur 250.000 personnes alors que la forme C a une prévalence difficile à connaître (très probablement sous-diagnostiquée), estimée à environ 1/130 000 [17,95].

La présentation clinique de la maladie de NP est hétérogène et varie selon le type. L'âge de découverte est habituellement l'enfance. Jusqu'à présent, la forme adulte n'a été décrite que dans le type B et C [7,17,52,55,96].

La maladie de NP de type A est un sous-type très sévère avec des atteintes neurologiques, apparaissant au très jeune âge. La neurodégénérescence progresse rapidement et conduit à la mort dans les trois ans [16,52].

Dans la littérature actuelle, il n'existe aucun cas de maladie NP type A décrit à l'âge adulte [37,97-100].

Tandis que le type B est généralement plus tardif et moins grave, d'âge d'apparition variable allant de l'enfance jusqu'à l'âge adulte, avec un bon pronostic de survie en absence d'atteintes neurologiques. Seulement 6% de la maladie affecte la population adulte [3,16,56,84,95,101].

La plus grande étude transversale de NP B, qui a été faite par McGovern et al. ont montré que l'âge moyen d'apparition des symptômes était de 1 an jusqu'à 30 ans avec un âge moyen au diagnostic allant de 1 an à 45 ans [102].

Bien que le diagnostic soit généralement établi dans l'enfance, la maladie peut rarement être reconnue pour la première fois à l'adolescence ou l'âge adulte. Comme l'a montré Lipinski dans une étude de 16 patients atteints de NP B, 12 cas ont été diagnostiqués dans l'enfance et 4 à l'âge adulte. Ce qui est comparable à la série rétrospective de O. Lidove à propos de 28 cas, qui a montré que le diagnostic est souvent posé avant les trentaines à un âge moyen de 11 ans [53,101].

En revanche, il existe un cas de NP B révélé tardivement, qui a survécu jusqu'à sa sixième décennie et n'a été diagnostiqué qu'à l'âge de 70 ans [95].

Alors que le type C, qui a été longtemps confondu avec les types A et B, est une entité neuro viscérale distincte. Elle peut apparaître à n'importe quel âge comme cela a été discuté précédemment, ainsi nous lui reconnaissons des formes cliniques en fonction de l'âge [15,67,73,103,104].

Une cohorte de 146 cas de Imrie et al. a montré que la forme infantile était la plus retrouvée dans ce type NP. Ce qui est assimilable aux données provenant de la série de Iturriaga et al., où 27 enfants sur 30 ont été décrits [105,106].

Bien qu'il existe des études observationnelles publiées sur la maladie de NP C d'âge adulte, Dvorakova et al. ont décrit le cas d'une femme de 53 ans, sans problèmes de santé antérieurs, qui a été diagnostiquée de maladie NP C après sa mort. Une autre étude de Wu et al. a décrit deux patients atteints d'une NP C d'âge adulte, diagnostiqués au cours de leurs septième décennie de vie [73,103].

La littérature ne s'est pas intéressée au sexe ratio de la maladie NP [1,11,106].

La consanguinité familiale est fréquente, ce qui confirme son caractère génétique [96]. Willvonseder et al. ont rapporté le cas d'une patiente de NP qui avait trois frères atteints [107]. L'autre série de cas de McGovern et al. a décrit les antécédents familiaux de NP chez les patients. Néanmoins, il existe dans la littérature des cas décrits de NP A, B et C qui ne présentent aucune consanguinité [52,102,108,109].

Le cas présenté dans ce travail est un patient de sexe masculin, âgé de 57 ans et issu d'un mariage consanguin.

**Tableau XI : Population décrite dans la littérature chez les patients atteints de Niemann Pick.**

|                       | Etudes                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Age                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Niemann Pick A</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Coron Rodriguez et al. [3]</li> <li>Thurberg [40]</li> <li>Ireland [52]</li> <li>Abdelmajeed Nasereddin [98]</li> </ul>                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 an</li> <li>3 ans</li> <li>1 an</li> <li>11 mois</li> </ul>                                                                                         |
| <b>Niemann Pick B</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipinski et al. [53]</li> <li>Patino escobar et al. [56]</li> <li>Ordieres-ortega et al. [84]</li> <li>R. G. Simões et H. Maia [84]</li> <li>O Lidove et al. [102]</li> <li>Mc Govern et al. [102]</li> <li>Coron Rodriguez et al. [3]</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>De 1 an à 50 ans</li> <li>55 ans</li> <li>36 ans</li> <li>52 ans</li> <li>Avant 30 ans</li> <li>De 1 an à 45 ans</li> <li>De 5 ans à 7 ans</li> </ul> |
| <b>Niemann Pick C</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gumus et al. [57]</li> <li>M. Wu et al. [73]</li> <li>Dvorakova et al. [103]</li> <li>Imrie et al. [105]</li> </ul>                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>15 mois à 36 mois</li> <li>70 ans</li> <li>53 ans</li> <li>De 11 ans à 39 ans</li> </ul>                                                              |
| <b>Notre patient</b>  |                                                                                                                                                                                                       | <b>57 ans</b>                                                                                                                                                                                |

D'après ces données, notre diagnostic serait plus orienté vers la Niemann Pick B ou C.

### 1.2. Antécédents

Notre patient présentait un **antécédent d'appendicectomie** une année auparavant. Dans l'étude de Thurberg, l'accumulation de sphingomyéline était multi-organiques et présente dans les cellules de plusieurs organes. Certains types de cellules n'ont pas pu être évalués, en raison du lieu d'échantillonnage des tissus d'organes mis à la disposition de l'auteur pour examen [99] (Voir **Tableau XII**).

Des études plus récentes, illustrent que tous les types de cellules dans l'organisme sont susceptibles d'accumuler des substrats pathologiques notamment la sphingomyéline [110–112].

Cela nous amène à supposer l'hypothèse, que son appendicite serait en rapport avec cette maladie. Des recherches supplémentaires sur l'histoire naturelle de la maladie, permettra peut-être un jour, de déterminer la validité de cette association et sensibiliser le clinicien à des symptômes potentiellement plus subtils, qui pourraient être négligés en raison de l'accent mis sur les aspects et les signes les plus évidents de la maladie, mais qui pourrait néanmoins être une conséquence de la maladie sous-jacente.

Dans la littérature, l'existence d'une miliaire d'allure tuberculeuse est retrouvée dans la maladie de la NP B [109]. Notre patient avait **un frère traité et décédé par tuberculose**. Cela relève l'hypothèse : est ce qu'il s'agissait réellement d'une tuberculose ou d'un diagnostic erroné qui a caché une maladie Niemann Pick B ?

**Ces hypothèses citées pourraient être associées au tableau global pour orienter le diagnostic vers la maladie de NP B.**

**Tableau XII : Organes et cellules affectés par l'accumulation de sphingomyéline [99].**

| Organes  | Cellules présentant une accumulation en sphingomyéline                                                                                                                                                                       |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cerveau  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurones</li> <li>- Cellules endothéliales et des capillaires</li> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires</li> </ul>                                                         |
| Langue   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myocytes squelettiques</li> </ul>                                                                                                                                                   |
| Trachée  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibroblastes dans le tissu conjonctif</li> <li>- Myocytes</li> </ul>                                                                                                                |
| Thyroïde | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules épithéliales folliculaires</li> <li>- Cellules interstitielles</li> <li>- Cellules endothéliales vasculaires</li> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires</li> </ul> |
| Œsophage | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules endothéliales des capillaires et des lymphatiques</li> <li>- Macrophages dans la lamina propria</li> <li>- Cellules musculaires lisses de la musculature.</li> </ul>       |
| Poumon   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrophages alvéolaires</li> <li>- Épithélium bronchiolaire</li> <li>- Remarque : présence d'un infiltrat massif de cellules inflammatoires</li> </ul>                              |
| Cœur     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiomyocytes</li> <li>- Cellules endothéliales capillaires</li> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires</li> <li>- Fibroblastes interstitiels</li> </ul>                    |
| Aorte    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires de la média</li> </ul>                                                                                                                      |
| Intestin | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules ganglionnaires du plexus myentérique (d'Auerbach)</li> <li>- Cellules endothéliales vasculaires</li> </ul>                                                                 |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires</li> <li>- Cellules musculaires lisses de la musculature externe</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
| Foie                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatocytes</li> <li>- Cellules de Kupffer dans les sinusoides</li> <li>- Amas de macrophages spumeux autour des triades portales</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
| Moelle osseuse      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cavité de la moelle osseuse remplie de cellules de Niemann Pick engorgées.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                        |
| Rate                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Macrophages spléniques</li> <li>- Cellules endothéliales vasculaires</li> <li>- Ganglions lymphatiques</li> <li>- Macrophages</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| Pancréas            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules acineuses du pancréas exocrine</li> <li>- Faible taux de sphingomyéline dans les cellules des îlots pancréatiques endocrines</li> </ul>                                                                                                                                                                             |
| Surrénale           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les cellules dans toutes les zones du cortex</li> <li>- Pas de médullaire dans l'échantillon à évaluer</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| Rein                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules de la capsule de Bowman</li> <li>- Podocytes</li> <li>- Cellules mésangiales</li> <li>- Cellules endothéliales des capillaires glomérulaires</li> <li>- Épithélium tubulaire proximal</li> <li>- Cellules endothéliales des capillaires interstitiels</li> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires</li> </ul> |
| Muscle squelettique | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Petites quantités dans les myocytes squelettiques</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Peau                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules endothéliales capillaires</li> <li>- Cellules musculaires lisses vasculaires</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                             |

### 1.3. Atteinte hépatosplénique

La plupart des informations sur les caractéristiques cliniques ne sont disponibles qu'à partir de rapports de cas uniques ou de petites séries. Les patients atteints de Niemann Pick présentent des signes d'atteintes de plusieurs organes, notamment une hépatomégalie, une splénomégalie et/ou une hépatosplénomégalie.

Cela a été observé dans la série de Schuchman et celle de McGovern et al. , comme étant les signes les plus constants et les plus rapportés avec une prédominance de splénomégalie plus que d'hépatomégalie [16,113].

Dans une autre série de cas de 12 enfants et 4 adultes de NP B, une splénomégalie a été notée chez tous les patients ainsi qu'une hépatomégalie chez 88% des cas [53]. Cela rejoint l'étude de 30 patients décrite par Itturiga et al., où la splénomégalie était le signe le plus évocateur (93% des cas) [104].

Le cas d'un autre patient de 55 ans diagnostiqué de maladie NP B, qui a été administré en raison d'une histoire de cinq ans de douleurs abdominales localisées dans le quadrant supérieur gauche et l'hypogastre, avec des symptômes associés de perte de poids et de sueurs nocturnes qui sont apparus six mois avant sa consultation. Le patient ne présentait qu'une splénomégalie isolée, de cause indéterminée, sans aucune autre anomalie [56].

Sévin et al., ont remarqué que l'hépatosplénomégalie était souvent diagnostiquée dans l'enfance. Chez l'adulte, elle ne représentait que 38.5% des cas [55].

Notre patient a présenté à l'âge de 57 ans, d'emblée une splénomégalie symptomatique. Deux principales explications peuvent être données face à cette situation. Soit que le patient présentait antérieurement une splénomégalie asymptomatique non diagnostiquée. Soit que cette splénomégalie était constamment présente mais négligée par le patient. Cela concorde avec un cas de NP B à la sixième décennie de sa vie décrit par Simoes et Maia, où la splénomégalie était la première manifestation de sa maladie [95]. Il est aussi comparable à certains cas atteints de NP C décrits par Dvorakova et al. à l'âge de 53 ans [103] et un autre par Greenberg et al. à l'âge de 66 ans [114].

**Tableau XIII : Atteintes hépatospléniques au cours de la maladie NP en fonction de l'âge.**

|                           | Auteurs                                                                             | Atteintes hépatospléniques    | Population décrite  |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| <b>Niemann<br/>Pick A</b> | Schuchman [16]                                                                      | Hépatomégalie + Splénomégalie | Infantile           |
|                           | Ireland [52]                                                                        | Hépatomégalie + Splénomégalie | Infantile           |
| <b>Niemann<br/>Pick B</b> | Lipinski et al. [53]                                                                | Hépatomégalie + Splénomégalie | Infantile et adulte |
|                           | Simoès et al. [95]                                                                  | Splénomégalie isolée          | Adulte              |
|                           | McGovern et al. [102]                                                               | Hépatomégalie + Splénomégalie | Infantile et adulte |
|                           | Escobar et al. [102]                                                                | Splénomégalie isolée          | Adulte              |
| <b>Niemann<br/>Pick C</b> | C Iturriaga et al. [104]                                                            | Splénomégalie isolée          | Infantile et adulte |
|                           | Sevin et al. [55]                                                                   | Splénomégalie isolée          | Infantile           |
|                           | Dvorakova et al. [114]                                                              | Hépatomégalie + Splénomégalie | Adulte              |
|                           | Greenberg et al. [114]                                                              | Splénomégalie isolée          | Adulte              |
| <b>Notre cas</b>          |  | Splénomégalie isolée          | Adulte              |

L'atteinte hépatosplénique chez l'adulte a été décrite essentiellement dans le type B et C. Par conséquent, **notre patient serait soit une forme B ou une forme C de la maladie.**

#### **1.4. Atteintes articulaire et osseuse**

Notre patient a rapporté la notion de douleurs articulaires, ce qui est similaire avec des cas rapportés de NP B dans la littérature. Dans l'étude prospective de McGovern et al. portant sur 59 patients atteints de NP B, les douleurs articulaires ou des membres représentaient 39% des signes physiques [102].

Ambrosio et al. ont présenté le cas d'une femme adressée au service de rhumatologie pour des douleurs articulaires et osseuses, qui s'est avérée par la suite atteinte de NP de type B [115].

En revanche, l'atteinte ostéoarticulaire n'a été signalée en aucun cas de NP C [116,117].

**Cela nous oriente plus vers le diagnostic de la maladie de Niemann Pick B chez notre patient.**

### Synthèse clinique :

Notre patient, issu d'un mariage consanguin, est âgé de 57 ans, et avait comme antécédents personnels une appendicectomie et familiaux un frère traité et décédé par tuberculose.

L'examen clinique a noté une splénomégalie et des douleurs ostéoarticulaires.

A la lumière de la littérature (Voir **tableau XIV**), notre patient présenterait probablement la forme B de la maladie Niemann Pick, même si le tableau n'est pas totalement typique. D'où la nécessité de réaliser des examens d'orientation biologique, anatomopathologique et radiologique.

**Tableau XIV : Orientation du phénotype clinique de la maladie Niemann Pick.**

| Phénotype clinique                                       | NP A | NP B | NP C | Notre patient |
|----------------------------------------------------------|------|------|------|---------------|
| Age adulte                                               | (-)  | (+)  | (+)  | (+)           |
| Consanguinité                                            | (+)  | (+)  | (+)  | (+)           |
| Ses antécédents                                          |      |      |      |               |
| Personnels : appendicectomie                             | (+)  | (+)  | (-)  | (+)           |
| Familiaux : frère traité et décédé par tuberculose       | (+)  | (+)  | (-)  | (+)           |
| Atteinte viscérale                                       | (+)  | (+)  | (+)  | (+)           |
| Atteinte ostéoarticulaire                                | (+)  | (+)  | (-)  | (+)           |
| Anomalies ophtalmologiques :                             |      |      |      |               |
| Tâche rouge cerise à la macula                           | (+)  | (+)  | (-)  | ( ? )         |
| Saccades ou paralysie du regard supra nucléaire vertical | (-)  | (-)  | (+)  | ( ? )         |

## 2. Biologie

### 2.1. Hématologie :

La maladie de Niemann Pick est une maladie lysosomale rare responsable de nombreuses anomalies cytologiques sanguines et médullaires.

#### a. Hémogramme :

A la numération formule sanguine de notre patient, une thrombocytopénie a été notée, sans présence d'anémie ou leucopénie. Il y avait une corrélation entre le volume de la rate et la numération plaquettaire, comme nous pourrions s'y attendre sur la base de la physiologie de la séquestration des plaquettes par la rate.

En revanche, il existe des cas de Niemann Pick qui présentent une thrombopénie sans splénomégalie associée. Comme le cas décrit par Greenberg et al. [114].

Wasserstein a suggéré une autre hypothèse, celle de l'infiltration du système réticulo-endothélial de la moelle osseuse par les cellules de Niemann Pick, ce qui entraîne une leucopénie et une thrombocytopénie, alors que les taux d'hémoglobine restent normaux, évoquant une possible imputabilité de l'atteinte respiratoire à l'origine d'une hypoxie et donc d'une stimulation de l'érythropoïèse et de la correction d'une éventuelle anémie. Dans sa série d'étude de 29 cas atteints de NP B, lors de la première consultation, 39% des cas présentaient une thrombocytopénie et 3% une leucopénie. Ces pourcentages ont augmenté à 54% et 34% , respectivement, lors de la deuxième consultation [113].

McGovern et al. ont décrit la plus grande étude prospective de NP B à ce jour, 59 patients étaient inclus. Ils ont rapporté que la thrombocytopénie (53% ) était plus fréquente que l'anémie (26% ) ou la leucopénie (21% ). Toutes les anomalies hématologiques étaient généralement de gravité légère à modérée avec une nette prédominance de la thrombopénie [102].

Comme cela a été signalé dans une série française de la maladie de NP B, portant sur 28 cas, les troubles hématologiques rapportés s'incarnaient dans une thrombopénie inférieure à 60 G/L chez 4 patients, en absence d'anémie ou de leucopénie [96].

Ce qui est comparable avec un cas atypique de NP B, qui a été révélé tardivement à l'âge de 52 ans, présentant une thrombopénie isolée [118].

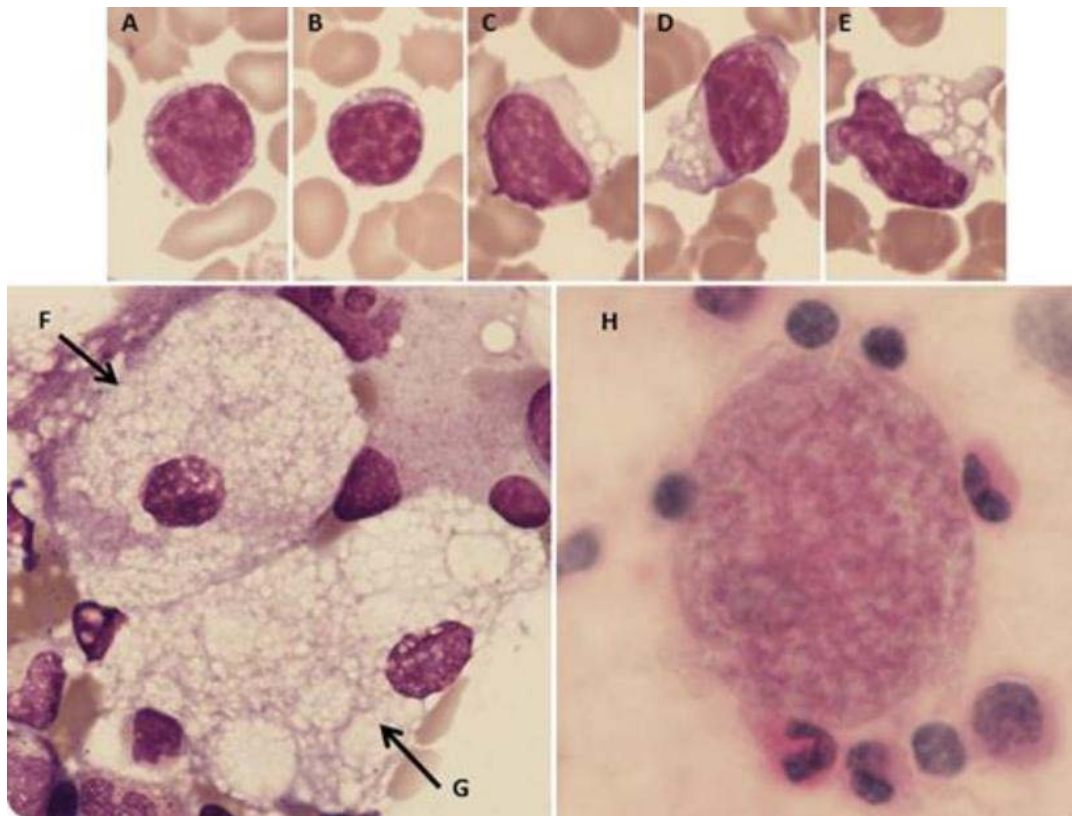
La physiopathologie de la maladie est complexe et l'histoire naturelle est mal comprise. La maladie de Niemann Pick C se caractérise par une présentation extrêmement hétérogène, ce qui tend à un sous diagnostic et une sous-estimation de certaines données cliniques, biologiques ou radiologiques dans la littérature.

Bien que les troubles hématologiques soient plus décrits dans la maladie de NP B. Ils ont été rarement rapportés dans le type C avec des preuves limitées. Un cas de pancytopenie a été décrit chez une femme atteinte de NP C, âgée de 26 ans [119].

**b. Myélogramme :**

Le myélogramme est une ponction de la moelle osseuse souvent au niveau du sternum. C'est un examen utile lorsque les résultats cliniques sont pertinents et qu'une anomalie de l'hémogramme n'a pas été expliquée. La présence de cellules mousseuses en aspect spumeux dites cellules Niemann Pick, est une caractéristique typique de la maladie NP.

Ireland a rapporté le cas d'une fille âgée de 1 an, atteinte de NP A, qui se présentait pour une hépatosplénomégalie, retard staturo-pondéral et des troubles neurologiques. Le myélogramme a montré de **nombreux macrophages de grande taille, avec principalement des petites vacuoles uniformes et quelques inclusions, donnant un aspect spumeux** (Voir figure 19) [52].

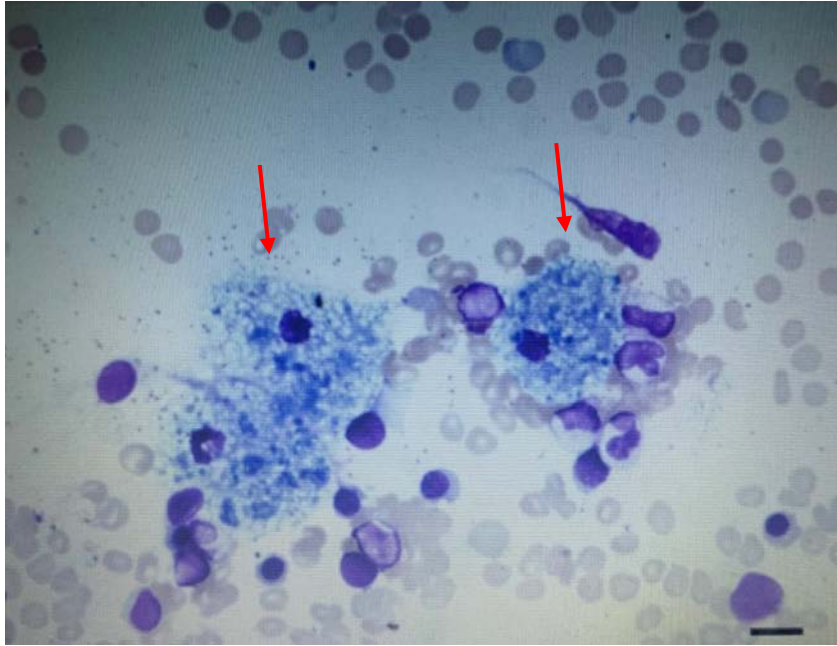


**Figure 19 : Atteinte de NP A au myélogramme coloré à l'MGG [52].**

Le myélogramme décrit par Candoni a révélé des histiocytoses bleu marine associés à un phénotype léger de la maladie de NP B chez un homme de 44 ans, qui présentait une splénomégalie et une thrombocytopénie légère. Le diagnostic a été guidé par la découverte morphologique dans les frottis de moelle osseuse **d'histiocytes spumeux et bleu marine** [120].

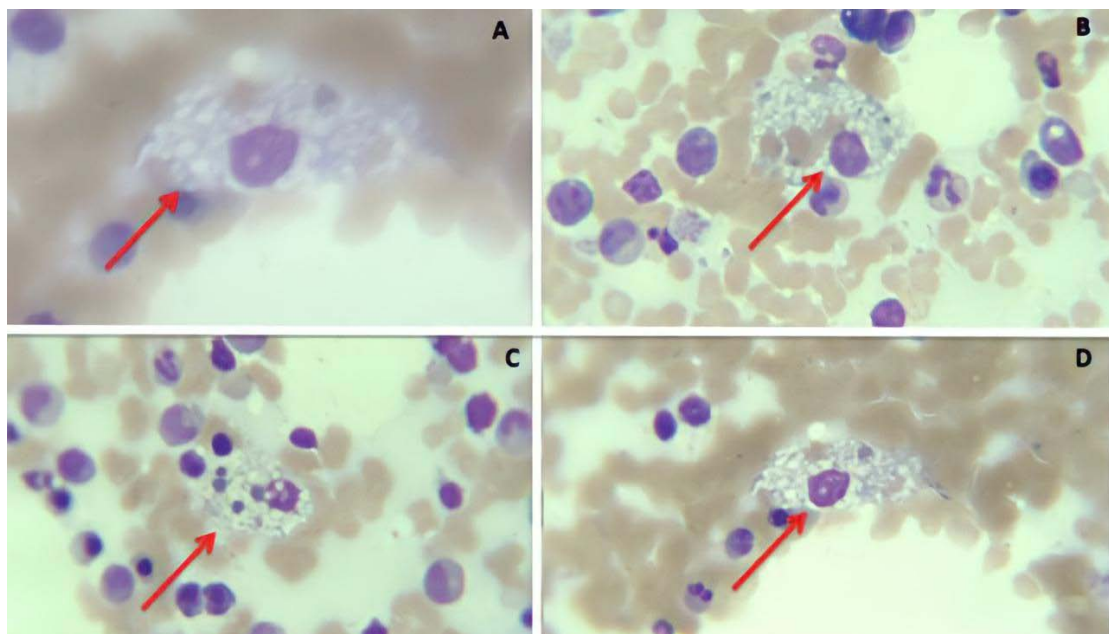
Le cas rapporté par Suzuki et al., d'une femme de 28 ans, diagnostiquée comme maladie de NP B à l'âge de 2 ou 3 ans, a décrit un myélogramme avec **des foyers éparés contenant des agrégats de macrophages spumeux de couleur bleue, appelés histiocytes bleu marine**. Ce sont des macrophages chargés de céroïdes détectables par coloration au MGG ( Voir **figure 20** [121].

Ce qui assimilable à Viana et al., qui ont rapporté le cas d'une série d'enfants frères et sœurs, atteints de la maladie NP type B. Leurs myélogrammes a révélé **le syndrome d'histiocytes bleus** [35].



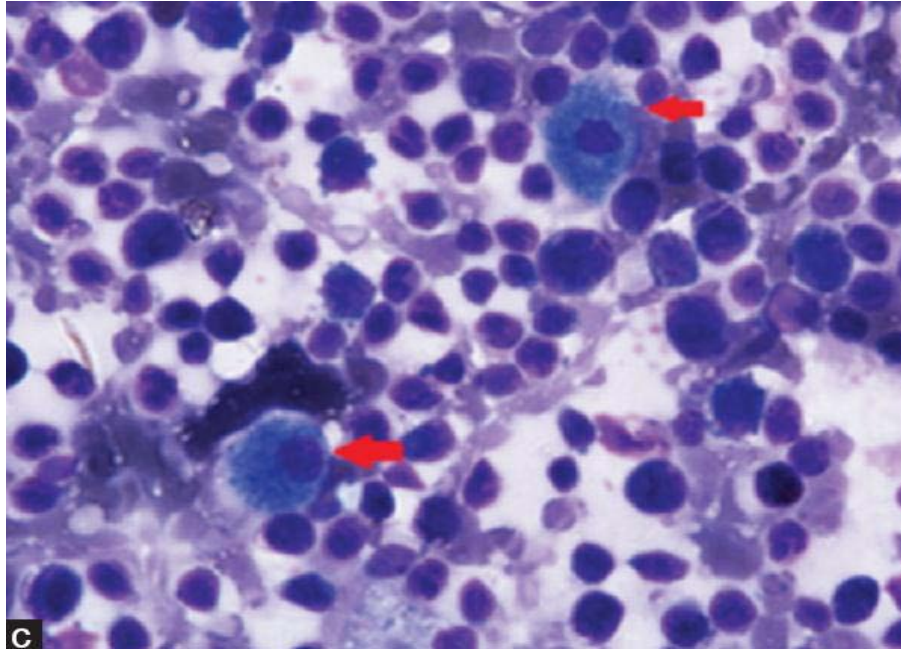
**Figure 20 : Atteinte de NP B au myélogramme coloré à l'MGG [121].**

Patino Escobar a rapporté le cas d'un patient atteint de la maladie NP B, diagnostiqué à l'âge de 55 ans. A l'examen, il présentait une splénomégalie isolée sans autres signes associés. Le myélogramme a montré la présence de cellules spumeuses bleu mer (Voir figure 21) [56].



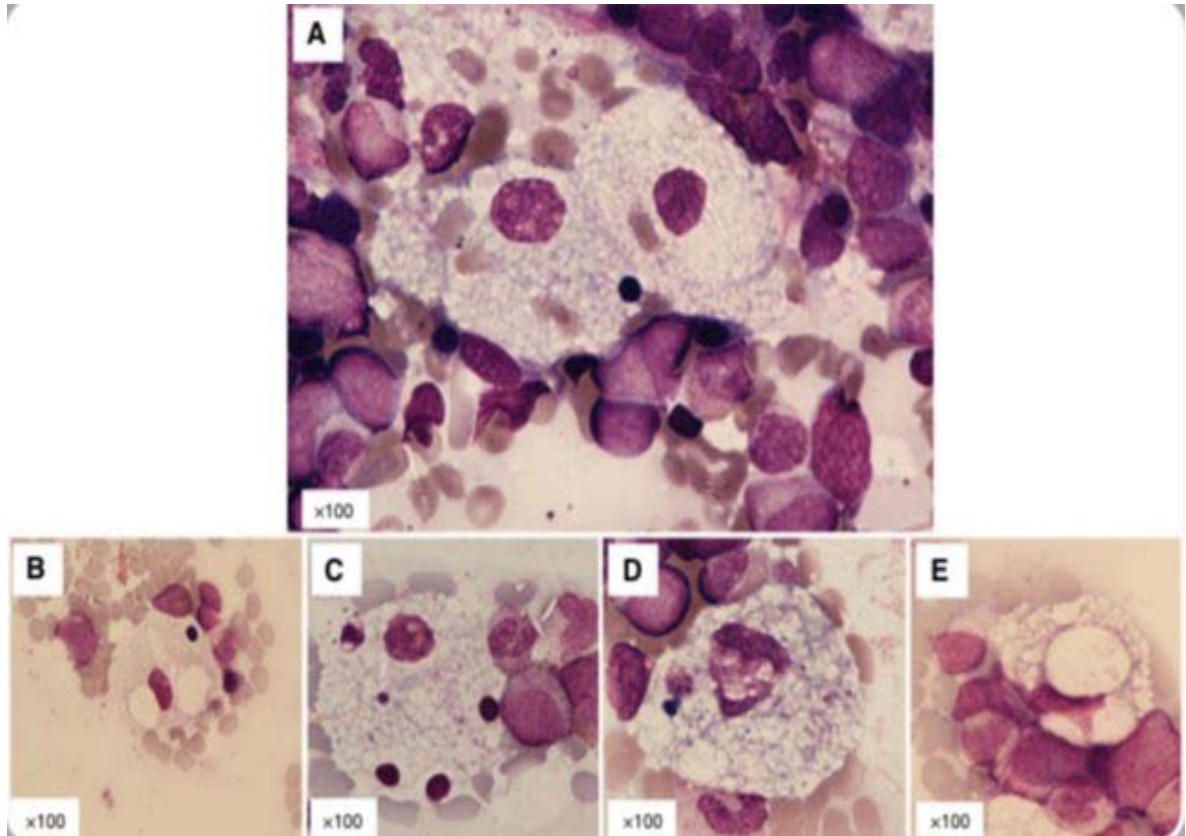
**Figure 21 : Atteinte de NP B au myélogramme coloré à l'MGG [56].**

Wang et al. ont mis en évidence des histiocytes bleu marine dans la moelle osseuse d'un patient atteint de NP C. Le diagnostic était très difficile à établir même après des années d'études, étant donné la rareté de cette pathologie et la variété des présentations cliniques (**Voir figure 22**) [122].



**Figure 22 : Atteinte de NP B au myélogramme coloré à l'MGG [122].**

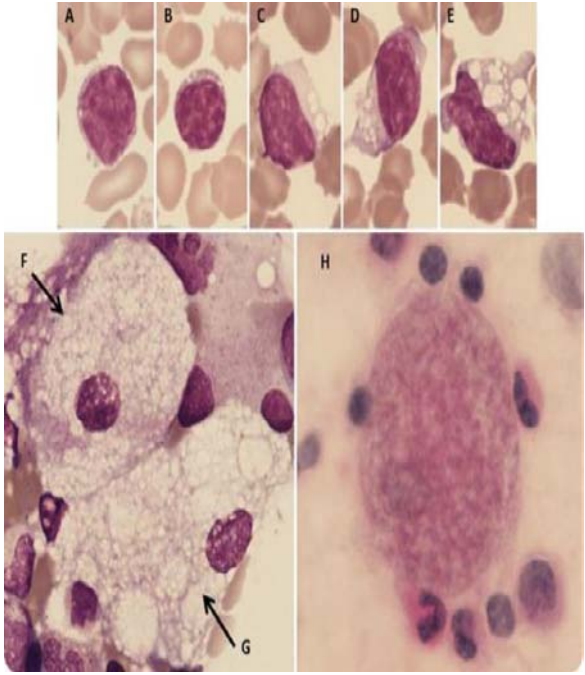
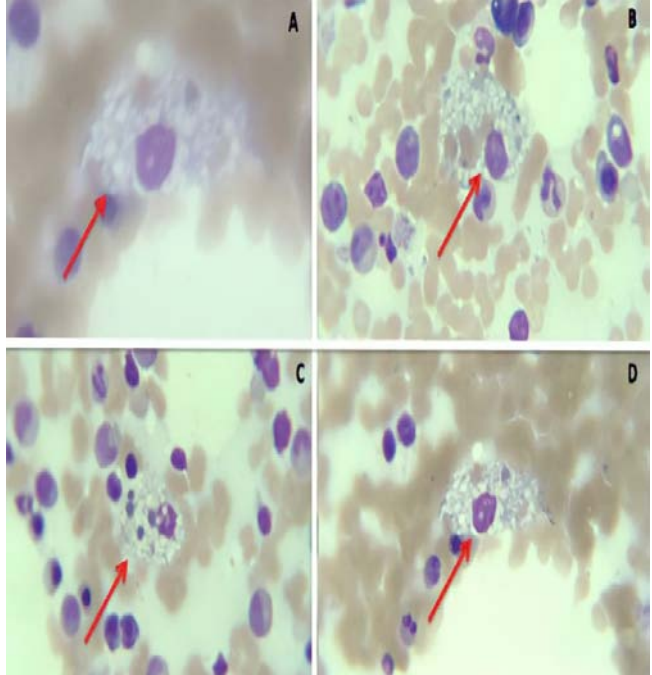
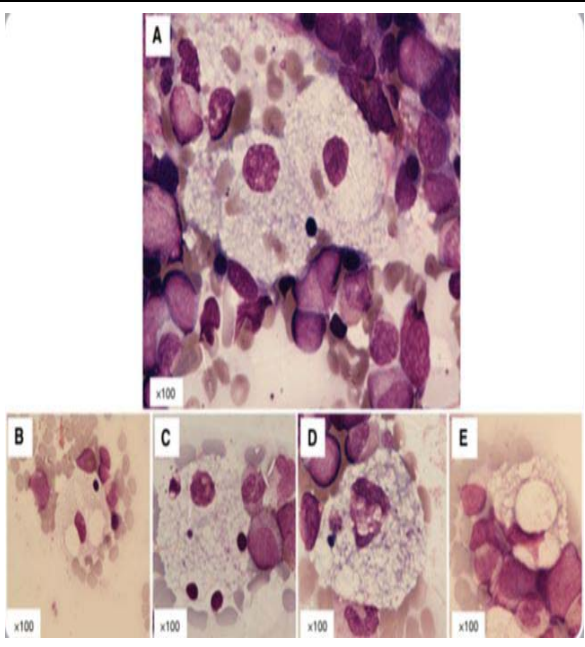
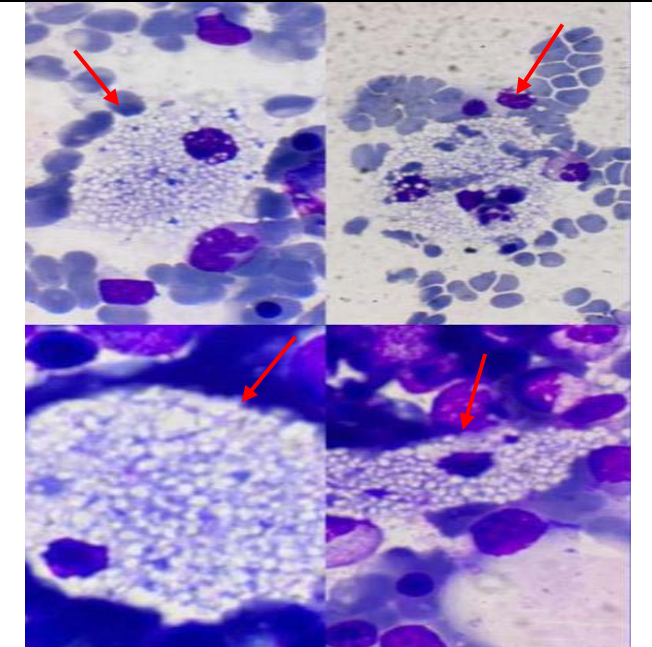
Les histiocytes bleu marine dans le myélogramme s'associent souvent aux maladies de NP, principalement dans le cas de NP de type B, mais aussi de NP de type C. Néanmoins, le myélogramme peut montrer de nombreux histiocytes vacuolés de taille variable, dont l'aspect "bleu mer", comme nous le voyons dans cette maladie, est absent. Ireland a rapporté le cas d'une fille âgée de 3 ans, atteinte de NP C avec au myélogramme, de grands macrophages spumeux, contenant des vacuoles de taille variable avec quelque débris nucléaires et des inclusions (**Figure 23**) [109].



**Figure 23: Atteinte de NP C au myélogramme coloré à l'MGG [109].**

Devant la thrombopénie et la splénomégalie que présentait notre patient, un myélogramme a été réalisé et qui a mis en évidence la présence de cellules spumeuses de très grande taille avec un aspect « bleu mer » à la coloration MGG (Voir tableau XV).

Tableau XV : Différents aspects du myélogramme dans la maladie Niemann Pick A, B et C.

| Niemann Pick A [52]                                                                 | Niemann Pick B [52]                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|   |   |
| Niemann Pick C [52]                                                                 | Notre patient                                                                        |
|  |  |

**Tableau XVI : Anomalies hématologiques et Niemann Pick.**

| Bilan hématologique          | NP A | NP B | NP C | Notre patient |
|------------------------------|------|------|------|---------------|
| Anémie                       | 1    | 2    | 1    | (-)           |
| Thrombopénie                 | 2    | 3    | 1    | (+)           |
| Leucopénie                   | 1    | 3    | 1    | (-)           |
| Myélogramme :                |      |      |      |               |
| Histiocytes vacuolés spumeux | 3    | 3    | 3    | (+)           |
| Histiocytes bleu marine      | 0    | 3    | 3    | (+)           |

Dans la littérature : 0 : non rapporté / 1 : faiblement rapporté / 2 : moyennement rapporté / 3 : fréquemment rapporté.

Chez notre patient : (+) : présent / (-) : absent

Ce résultat hématologique était plus évocateur d'une maladie NP B notre patient.

Le contexte clinique et l'examen hématologique attentif du sang et de la moelle constituent donc une étape fondamentale dans l'orientation diagnostique et le dépistage précoce de la maladie Niemann Pick.

## 2.1. Biochimie :

### a. Dosage enzymatique de la sphingomyélinase acide :

Le diagnostic de cette maladie rare reste assez complexe, vu qu'elle se manifeste par une large variété de symptômes. Chez notre patient âgé de 57 ans, l'association de thrombopénie, splénomégalie et la présence d'histiocytes bleu mer au myélogramme, était évocatrice de la maladie NP B. Un dosage de la sphingomyélinase acide a été donc demandé et qui s'est montré sans anomalie.

Dans une étude prospective d'un essai thérapeutique de O.Lidove et al., portant sur une série de cas atteints de maladie NP B, tous les patients présentaient une déficience en acide sphingomyélinase acide [96].

Gury et al. ont rapporté le cas d'un patient atteint de NP B, révélé tardivement par une polyglobulie associée à une thrombopénie. L'activité de la sphingomyélinase était diminuée, confirmant ainsi le diagnostic de déficit en sphingomyélinase acide [118].

Dans la série observationnelle de Lipinski et al., 16 cas suspecté de NP B, ont bénéficié d'un dosage enzymatique de sphingomyélinase acide. Un patient sur 16 n'a pas montré de déficit, alors qu'il présentait un phénotype typique de maladie NP B, son diagnostic a été retenu grâce à l'étude génétique [53].

Cette exception nous a rappelé du cas rapporté par Patino Escobar, celui d'un patient âgé de 55 ans, qui présentait une discordance entre l'analyse enzymatique et la présentation clinique : le dosage de la sphingomyélinase acide était normal avec un phénotype clinique typique d'une maladie NP type B. Le diagnostic a été confirmé par l'étude génétique, comme étant NP type B [56].

Conformant ce qui précède, un faible dosage de la sphingomyélinase acide confirme le diagnostic de NP A ou B. En revanche, une activité normale malgré un phénotype évocateur de la maladie NP A ou B doit mettre en éveil le médecin traitement à répéter le dosage ou à discuter le séquençage du gène SMPD1.

#### **b. Bilan lipidique**

Les anomalies lipidiques sont caractéristiques de la maladie NP A et B, montrant des niveaux accrus de cholestérol total, LDL et de triglycérides, ainsi que des niveaux effondrés d'HDL cholestérol. Le faible taux de ce dernier est une constatation fréquente, mais non universelle. Lee et al. ont associé le faible taux de HDL à une mutation de SMPD1, apportant un soutien supplémentaire à l'idée que l'acide sphingomyélinase joue à un rôle très important dans l'homéostasie lipidique [123].

Ce profil de dyslipidémie a été signalé chez notre patient. Son bilan lipidique a montré un faible taux de HDL ( $<0.05$ ) avec des valeurs élevées de triglycérides et de LDL.

Ces données sont comparables à celles provenant d'autres auteurs. Dans l'étude de McGovern et al., 59 patients atteints de la maladie de NP de type B ont été inclus. La plupart des patients présentaient un profil lipidique athérogène. L'anomalie lipidique la plus caractéristique étant un faible taux de HDL (74% des patients) par rapport à des personnes du même âge et du même sexe. En outre, les patients présentaient des taux élevés de cholestérol total (41% des patients), de triglycérides (62%), de LDL (46%) et de VLDL (62%) [102].

La série de O Lidove et al., portant sur 28 cas de NP A et B, a décrit le même aspect du bilan lipidique athérogène que celui décrit précédemment [96].

Ceron Rodriguez a montré dans sa série, que même l'enfant peut être affecté par cette anomalie lipidique, celle d'un taux élevé de cholestérol total, triglycéride et de LDL avec un HDL effondré [3].

**c. Bilan hépatique :**

Le bilan hépatique est souvent normal, l'aspartate l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT) peut être élevée, mais revient généralement à la normale avec le temps art C [8]

McGovern et al. ont rapporté dans les résultats de leur étude prospective et transversale de l'histoire naturelle de la maladie de NP B, que le un tiers des patients présentaient un taux élevé de bilirubinémie totale [102]. Comme cela a été observé chez notre patient, une hyperbilirubinémie totale à 26, 8 mg/L a été notée, orientant ainsi notre diagnostic vers la maladie NP de type B.

Ce qui va avec l'étude de Zarco-Román et al., qui ont rapporté une série de trois cas de NP B. La clinique différait d'un patient à l'autre, présentant une hépatosplénomégalie, une hypertension portale, une atteinte pulmonaire et une tâche rouge cerise à l'examen ophtalmologique. La biologie a objectivé une élévation des transaminases et de la bilirubine ainsi qu'une thrombocytopénie [108].

**Tableau XVII : Anomalies biochimiques et Niemann Pick.**

| Anomalies biochimiques                                | NP A  | NP B  | NP C | Notre patient |
|-------------------------------------------------------|-------|-------|------|---------------|
| <b>Bilan lipidique athérogène :</b>                   |       |       |      |               |
| Cholestérol total élevé                               | (+/-) | (+/-) | (-)  | (-)           |
| Triglycérides élevés                                  | (+/-) | (+/-) | (-)  | (+)           |
| LDL-C élevé                                           | (+/-) | (+/-) | (-)  | (+)           |
| HDL-C effondré                                        | (+/-) | (+/-) | (-)  | (+)           |
| <b>Bilan hépatique perturbé</b>                       |       |       |      |               |
| Transaminases élevées                                 | (+/-) | (+/-) | (-)  | (-)           |
| Bilirubinémie élevée                                  | (+/-) | (+/-) | (-)  | (+)           |
| <b>Faible dosage enzymatique de l'activité de ASM</b> | (+)   | (+)   | (-)  | (-)           |

Le résultat biochimique n'était pas concluant. La perturbation du bilan lipidique et l'hyperbilirubinémie sont rapportées dans la maladie NP type B. Le faible dosage enzymatique de l'activité de ASM était en faveur de la maladie NP C, mais cela n'éliminait pas le diagnostic de maladie NP B.

### 3. Histologie

L'étude histologique joue un rôle très important dans l'exploration des processus pathologiques et l'apport d'une aide au diagnostic.

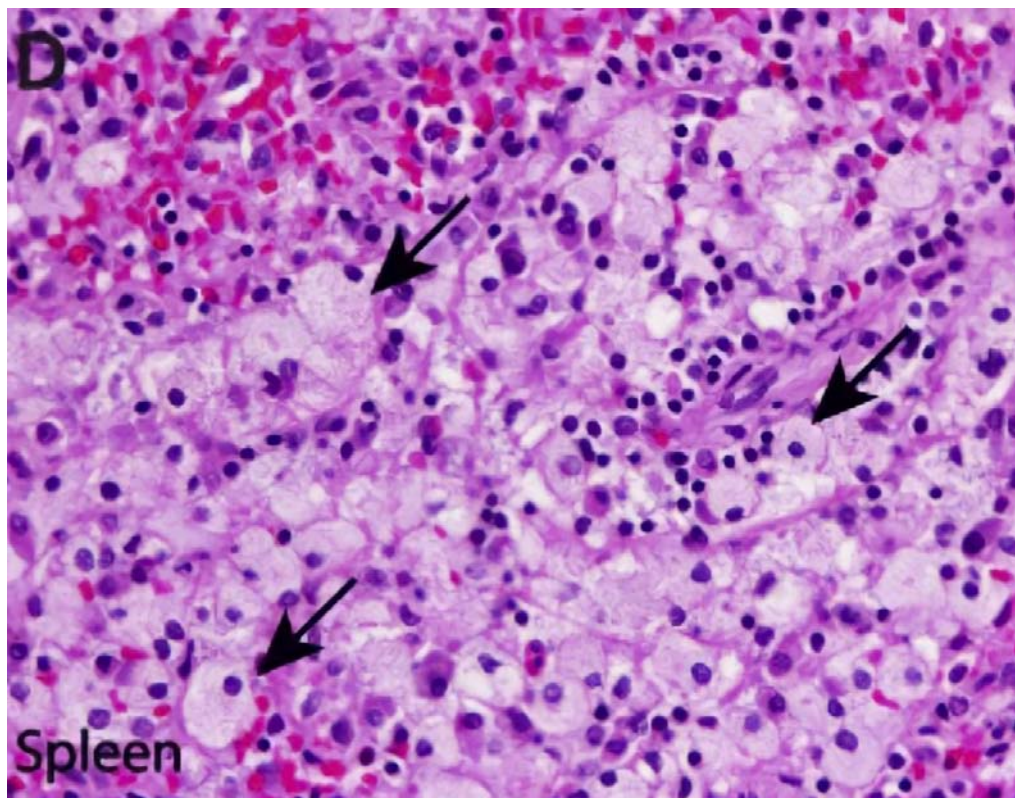
#### 3.1. Biopsie splénique

La biopsie splénique est un outil diagnostique efficient au cours de la maladie NP, mais qui reste limité en raison du risque hémorragique. Par conséquent, les cas rapportés dans la littérature de l'étude histologique de la rate étaient de nombre limité.

Notre patient a bénéficié d'une biopsie splénique. Le parenchyme était siège d'une réaction inflammatoire riche en macrophage à cytoplasme spumeux, aspect caractéristique de la maladie NP.

Cela concorde avec le résultat d'Escobar et al., celui d'un patient atteint de la maladie NP B, qui présentait une splénomégalie associée à des troubles hématologiques. La biopsie splénique a montré une large expansion de la pulpe rouge par plusieurs macrophages, avec cytoplasme large et spumeux [124].

Lors d'une autopsie d'un garçon de 3 ans décédé de NP A, Thurbeg a montré grossièrement le même aspect de cellules remplies de macrophages chargés de sphingomyéline, donnant un aspect spumeux [99] (Voir figure 24).



**Figure 24 : Biopsie splénique de NP A [99].**

Zhao et al. ont montré au microscope, chez un homme âgé de 54 ans et atteint de NP B de découverte fortuite, un grand nombre de cellules inflammatoires à base de macrophages. Des cellules spumeuses hypertrophiques anormales et proéminentes dites « cellules de Niemann Pick » étaient visibles autour du corpuscule splénique et dans le sinus splénique [54].

### 3.2. Biopsie ostéo-médullaire BOM

Le myélogramme reste l'examen de base, associé à la clinique et l'étude génétique. La Biopsie ostéomédullaire sera utile pour consolider le diagnostic.

Le cas atteint de NP B rapporté par Gury et al., sa BOM a retrouvé de nombreux histiocytes « bleu de mer », sans arguments pour un syndrome myéloprolifératif chronique. Cet aspect est très évocateur de la maladie de Niemann–Pick [118].

Patino Escobar a réalisé une biopsie ostéomédullaire chez un homme âgé de 55 ans, qui souffrait d'une splénomégalie symptomatique avec des troubles hématologiques non

expliqués. Le résultat a montré 10% d'histiocytes avec des caractéristiques de cellules spumeuses, dans une distribution interstitielle en rapport à la maladie de NP B [124].

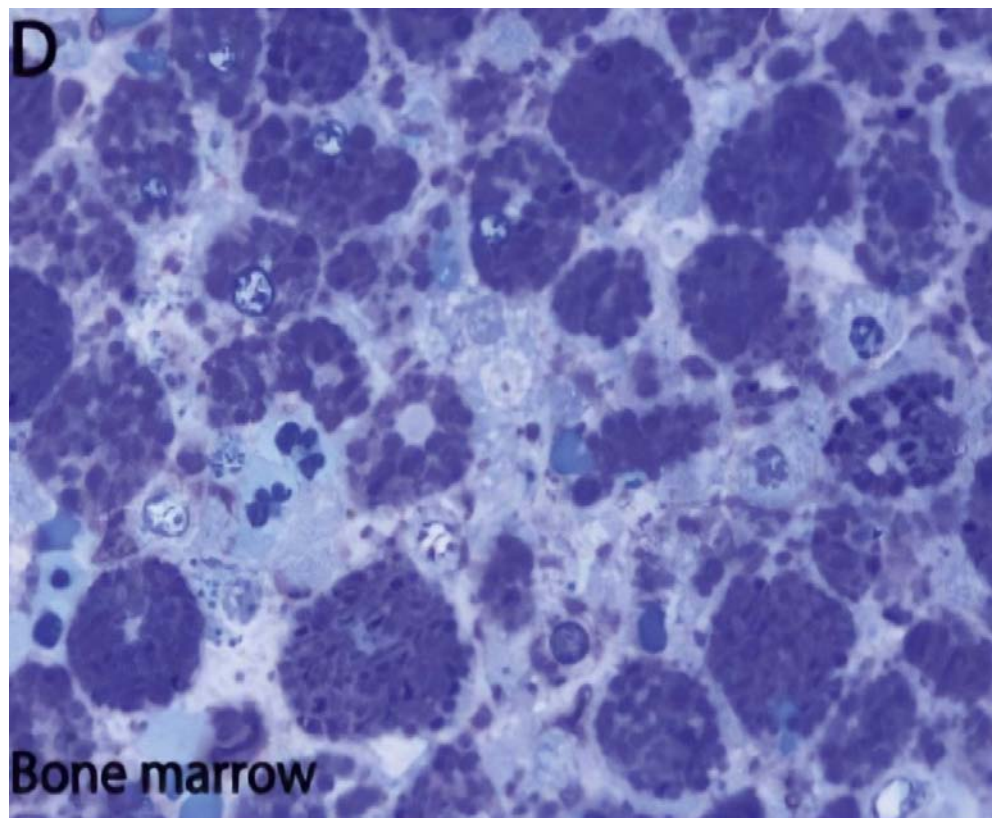


Figure 25 : Biopsie ostéomédullaire chez un enfant de 3 ans atteint de NP A [99].

Ce qui concorde avec le résultat révélé chez notre patient dans sa biopsie ostéo-médullaire. Le tissu interstitiel était siège d'un infiltrat inflammatoire riche en histiocytes vacuolés spumeux en aspect bleu mer, agencés en nappes diffuses de siège centro-médullaire et paratrabéculaire. Ces histiocytes sont pourvus d'un cytoplasme clarifié, abondant et bourré de lipides pouvant cadrer avec la maladie de NP B ou C.

Même si la plupart des informations sur l'étude histologique de NP C ne sont disponibles qu'à partir de revues de littérature ou de rapports d'autopsies, la présence de cellules spumeuses en aspect bleu mer oriente et confirme le diagnostic de NP C.

**La combinaison des résultats histologiques de la biopsie splénique et ostéomédullaire, faites chez notre patient, montrant l'infiltration de macrophages histologiquement transformés en cellules spumeuses en aspect bleu mer, est plus évocatrice de la maladie NP B ou C.**

#### **4. Radiologie**

Les manifestations radiologiques sont variées mais leur association peut être très évocatrice de la maladie NP B.

Dans ce contexte de splénomégalie que présentait notre patient, la conduite diagnostique a été complétée par l'imagerie notamment une échographie abdominale et un scanner thoraco-abdomino-pelvien et qui ont discerné une splénomégalie nodulaire sans autres signes associés. Cette augmentation de volume est en rapport avec l'accumulation de macrophages chargés de lipides dans le système réticulo-endothélial de la rate. La présence de lésions focales ou de nodules spléniques ont été fréquemment rapportés par certains auteurs dans la maladie de NP B.

Comme le cas de O Lidove et de Simpson, qui ont rapportés un sous ensemble de patients atteints de NP B dont leurs échographies présentaient des masses typiquement échogènes [96,125].

Ces nodules échogènes ont été rapportés dans les résultats d'échographie abdominale chez notre patient. **Ces résultats sont en faveur de la maladie NP B.**

## 5. Synthèse globale

**Tableau XVIII : Synthèse globale des données chez notre patient et leurs existences ou non dans les différentes entités de NP.**

| Données de notre patient                                                                                                                       | NP A | NP B | NP C |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|
| <b>Age</b> 57 ans                                                                                                                              |      | +    | +    |
| <b>Clinique</b><br>Splénomégalie isolée<br>Douleurs ostéoarticulaires                                                                          |      | +    | +    |
| <b>Ses antécédents</b><br>Consanguinité premier degré<br>Personnels : appendicectomie<br>Familiaux : frère traité et décédé par tuberculose    | +    | +    | +    |
| <b>Biologique</b><br>Hémogramme (thrombopénie)<br>Myélogramme<br>Dosage enzymatique<br>Bilan lipidique<br>Bilan hépatique (hyperbilirubinémie) |      | +    | +    |
| <b>Histologique</b><br>Biopsie splénique<br>Biopsie ostéomédullaire                                                                            |      | +    | +    |
| <b>Radiologique</b><br>Echographie abdominale<br>TDM thoraco-abdomino-pelvienne                                                                |      | +    |      |

D'après cette synthèse, le phénotype clinique, biologique, histologique et radiologique chez notre patient sont très évocateurs de la maladie NP type B.

La seule discordance réside dans le dosage enzymatique qui devrait être de faible activité dans le type B et qui est normal chez notre patient. Néanmoins, ce résultat n'élimine pas le diagnostic d'après la littérature.

Pour conforter plus ce diagnostic, il serait souhaitable de refaire le dosage enzymatique et réaliser le séquençage SMPD1.

Ce travail soulève les difficultés rencontrées chez notre patient :

- Le large spectre des phénotypes cliniques de NP induisant la complexité de retenir un diagnostic précis.
- L'éloignement géographique (Notre patient devait se déplacer de Laayoune à Marrakech pour consulter) en l'absence de centre de génétique et de laboratoires spécialisés notamment en ces dosages enzymatiques dans cette région.
- Le faible niveau socioéconomique du patient, contrastant avec le coût élevé des bilans et de la prise en charge.

L'espoir chez notre patient, réside dans le fait que sa pathologie reste bien tolérée, dans l'attente d'introduire un traitement spécifique. En effet, l'Olipudase alpha est une enzymopathie substitutive expérimentale pour le traitement de cette maladie NP B, et qui est toujours au stade d'essai.



*RECOMMANDATIONS*



La maladie de Niemann Pick est une maladie métabolique. 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. D'où la nécessité de prendre des précautions et de suivre quelques recommandations :

1. C'est une maladie génétique de transmission autosomique récessive :
  -  - Il serait souhaitable d'éviter le mariage consanguin et établir un conseil génétique systématique chez tout couple ayant un cas index détecté.
2. Le premier contact médical pour les patients est généralement le médecin généraliste ou le pédiatre :
  -  - Intérêt d'encourager les formations sous forme de diplôme universitaire (DU) sur les maladies métaboliques pour une bonne prise de conscience de ces maladies de surcharge et établir des procédures aidant à s'orienter.
3. Du fait des modes de présentation variés de la maladie, un grand nombre de spécialistes peuvent être concernés par la maladie de NP : néo-natalogistes, pédiatres, pneumologues, généticiens, hématologistes, pédiatres spécialisés en gastroentérologie, médecins de famille, internistes, neurologues, psychiatres :
  -  - Encourager les collaborations interdisciplinaires afin de profiter des connaissances et du savoir collectif.
4. Le diagnostic et la prise en charge de la maladie NP nécessitent plusieurs démarches biologiques, histologiques et radiologiques et qui sont spécifiques et coûteuses.
  -  - Intérêt de la régionalisation et la fédération des moyens pour créer des centres de références spécialisés et des filières de santé maladies rares disposant d'une infrastructure capable de faire le diagnostic et leur prise en charge dans chaque

ville, afin de pouvoir suivre l'évolution du patient. En effet le coût du dosage diminue si la demande augmente et si le test est utilisé régulièrement.

5. A cause de la progression de la maladie et le risque de mortalité précoce :



- Importance d'instaurer un traitement symptomatique précoce et éventuellement un traitement spécifique quand il est disponible.



*CONCLUSION*



La maladie NP est une maladie rare, de transmission autosomique récessive. C'est une maladie de surcharge lysosomale qui se divise en deux entités distinctes sur le plan génétique et métabolique : [19,27]

- Les types A et B : une pathologie du déficit en sphingomyélinase acide par mutation SMPD1.
- Le type C : un défaut de trafic intracellulaire du cholestérol par des mutations NPC1 ou NPC2.

La maladie de Niemann Pick type B est la forme viscérale de la déficience en ASM dont l'incidence demeure de 1/200.000. La présentation clinique de la maladie de NP est extrêmement hétérogène vu que sa physiopathogénie reste largement inexpliquée. La symptomatologie, la vitesse d'évolution et l'espérance de vie sont variables [13].

Le diagnostic de la maladie de NP B fait appel à la clinique, la biologie, le dosage d'activité de la sphingomyélinase acide et/ou l'étude génétique qui reste le test le plus fiable.

Un dosage enzymatique normal n'élimine pas le diagnostic devant un phénotype clinique très évocateur [8,96].

Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie de NP B. L'olipudase alpha est la première et la seule enzymothérapie substitutive expérimentale au stade avancé de développement pour le traitement de cette maladie, qui n'a toujours pas d'autorisation de mise en marché [84]. La prise en charge repose sur des mesures d'accompagnements et des médicaments symptomatiques, utiles mais d'efficacité variable, permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, soulager les symptômes et compenser les handicaps.

Notre étude montre que le myélogramme est un test très important dans la révélation de la maladie de NP. La normalité du dosage enzymatique malgré un phénotype typique de la maladie de NP B, montre la complexité du diagnostic et le manque de laboratoires spécialisés pour ces dosages. L'éloignement géographique et le faible niveau socioéconomique

constituaient les grandes limites diagnostiques chez notre patient. Certes, ces maladies restent rares, mais il faut toujours y penser et les évoquer.



## Résumé

La maladie de Niemann Pick est une maladie de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. C'est une pathologie métabolique rare qui se divise en deux entités totalement distinctes sur le plan métabolique, biochimique et génétique : NP A/B et NP C.

La maladie de Niemann Pick est susceptible de ne se manifester et de n'être diagnostiquée qu'à l'âge adulte. Notre travail de thèse présente les aspects cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques de la maladie de Niemann Pick, à la lumière d'un cas clinique d'un patient de sexe masculin hospitalisé au service d'hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

En examinant ses antécédents, nous avons retrouvé que le patient avait bénéficié d'une appendicectomie qui pourrait être en rapport avec sa maladie, il est issu d'un mariage consanguin du premier degré avec un frère qui a été traité et décédé suite à une tuberculose. Certes, nous ignorons s'il s'agissait réellement d'une tuberculose ou d'un faux diagnostic cachant ainsi la maladie de NP B. Le patient présentait le phénotype clinique typique de NP B fait d'une splénomégalie et de douleurs ostéoarticulaires, associés à une thrombocytopénie qui justifiait la réalisation d'un myélogramme. Ce dernier, a été à l'origine de la découverte de nombreux histiocytes spumeux en aspect bleu mer. La biochimie a montré un bilan lipidique perturbé avec un cholestérol HDL effondré en absence d'altération enzymatique de la sphingomyélinase acide lors des tests de laboratoire. Pour conforter plus le diagnostic, un bilan histologique a été réalisé, montrant des histiocytes spumeux avec un bilan radiologique qui a mis en évidence des nodules spléniques typiquement échogènes en rapport avec la maladie de NP B.

Avec ces données, le diagnostic de la maladie de Niemann Pick de type B a été retenu, malgré l'absence de perturbation du bilan enzymatique, qui n'est spécifique qu'en cas de déficit. Cela montre la complexité du diagnostic.

L'éloignement géographique, le faible niveau socioéconomique et l'absence de spécificité des examens biologiques ont présenté les grandes limites de cette étude.

En conclusion, le contexte clinique et l'examen minutieux du sang et de la moelle osseuse constituent donc des étapes cruciales du processus diagnostique qu'il ne faut pas oublier devant la rareté de la maladie.

## **Abstract**

Niemann Pick disease is a lysosomal storage disease, autosomal recessive transmission. It is a rare metabolic pathology that is divided into two completely distinct metabolic, biochemical and genetic entities: NP A/B and NP C.

Niemann Pick disease is likely to manifest and be diagnosed only in adulthood. Our thesis presents the clinical, biological, histological and radiological aspects of Niemann Pick disease, in the light of a clinical case of a male patient hospitalized in the hematology department at the Avicenne Military Hospital in Marrakech.

In reviewing his history, we found that the patient had undergone an appendectomy which may be related to his disease, he is from a first-degree consanguineous marriage with a brother who was treated and died from tuberculosis. We don't know whether this was really tuberculosis or a false diagnosis hiding the disease of NP B. The patient presented the typical clinical phenotype of NP B with splenomegaly and osteoarticular pain, associated with thrombocytopenia, which justified a myelogram. This last revealed numerous foamy histiocytes with a sea-blue appearance. Biochemistry showed a disturbed lipid profile with a low rate of HDL-cholesterol in the absence of acid sphingomyelinase enzyme alteration in laboratory tests. To further support the diagnosis, a histological assessment was performed, showing foamy histiocytes with a radiological assessment that showed splenic nodules typically echogenic in relation to NP B disease.

With these data, the diagnosis of Niemann Pick disease type B was retained, despite the absence of disturbance of the enzyme balance, which is specific only in case of deficiency. This shows the complexity of the diagnosis.

The geographical remoteness, the low socioeconomic level and the lack of specificity of the biological examinations were the major limitations of this study.

In conclusion, the clinical context and careful examination of blood and bone marrow are therefore crucial steps in the diagnostic process that should not be forgotten in front of the rarity of the disease.

## ملخص

مرض نيمان بيك هو مرض الحمل الزائد للليزوزومي ، وراثي ينتقل بصفة متنحية. إنه مرض نادر من بين الأمراض الأيضية, ينقسم إلى كيانين مختلفين تمامًا على المستوى الأيضي ، الكيميائي، الحيوي والوراثي: نيمان بيك ا/ب و نيمان بيك ج.

من المحتمل ألا يتطور مرض نيمان بيك وأن لا يتم تشخيصه حتى سن متقدم. تعرض أطروحتنا الجوانب السريرية ، البيولوجية، النسيجية والإشعاعية لمرض نيمان بيك، في ضوء حالة سريرية لمريض في قسم أمراض الدم بمستشفى ابن سينا العسكري بمراكش.

من خلال فحص تاريخه ، وجدنا ان المريض ينحدر من زواج أقارب من الدرجة الأولى، استئصاله للزائدة الدودية التي قد تكون مرتبطة بمرضه، بالإضافة إلى علاج وموت أخاه بمرض السل، ولكن لا نعرف ما إذا كان مرض السل حقًا أم تشخيصًا خاطئًا وبالتالي أخفى مرض نيمان بيك ب.

قدم المريض النمط الظاهري السريري لنيمان بيك ب المكون من تضخم الطحال و الام العظام و المفاصل ، بالإضافة الى نقص في الصفائح الدموية الذي برر تحقيق فحص لانخاع العظمي. كان هذا الأخير هو الأصل في اكتشاف العديد من الخلايا البلعية الرغوية زرقاء اللون.

أظهرت الكيمياء الحيوية اختلال في تحليل الدهون مع انخفاض حاد في نسبة الكوليسترول العالي الكثافة وغياب تغيير لنسبة حمض السفينجومييليناز أثناء الفحوصات المختبرية. لتأكيد التشخيص بشكل أكبر، تم إجراء تقييم نسيجي والذي كشف أيضا عن الخلايا البلعية الرغوية، أما التقييم الإشعاعي فقد بيّن وجود عقيدات طحال ذات صدى نموذجي مرتبطة بمرض نيمان بيك ب.

من خلال هذه البيانات، تم الإحتفاظ بتشخيص مرض نيمان بيك ب، على الرغم من عدم وجود اضطراب في توازن إنزيم حمض السفينجومييليناز، هذا الإضطراب ليس خاصا بالمرض إلا في حالات النقص وهذا يدل على صعوبة التشخيص.

يعد البعد الجغرافي، انخفاض المستوى الإجتماعي والإقتصادي، و انعدام خصوصية الفحوصات البيولوجية، القيود الرئيسية لهذه الدراسة.

لذلك، فإن السياق السريري والفحص الدقيق للدم ونخاع العظام يشكلان خطوات أساسية في عملية التشخيص و التي لا ينبغي نسيانها أمام ندرة المرض.



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **I. Panigrahi et al.**  
« Niemann–Pick Disease: An Underdiagnosed Lysosomal Storage Disorder ».  
*Case Rep. Genet.*, vol. 2019, p. 1-5, avr. 2019.
2. **S. L. Sturley, M. C. Patterson, W. Balch, et L. Liscum.**  
« The pathophysiology and mechanisms of NP–C disease ».  
*Biochim. Biophys. Acta BBA – Mol. Cell Biol. Lipids*, vol. 1685, n° 1-3, p. 83-87, oct. 2004.
3. **M. Cerón–Rodríguez et al.,**  
« Niemann–Pick disease A or B in four pediatric patients and SMPD1 mutation carrier frequency in the Mexican population »  
*Ann. Hepatol.*, vol. 18, n° 4, p. 613-619, juill. 2019.
4. **D. Cassiman et al.**  
« Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases ».  
*Mol. Genet. Metab.*, vol. 118, n° 3, p. 206-213, juill. 2016.
5. **F. M. von Ranke et al.**  
« Pulmonary Involvement in Niemann–Pick Disease: A State-of-the-Art Review ».  
*Lung*, vol. 194, n° 4, p. 511-518, août 2016.
6. **V. Pallottini et F. W. Pfrieger.**  
« Understanding and Treating Niemann–Pick Type C Disease: Models Matter »  
*Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 23, p. 8979, nov. 2020.
7. **A. Maubert, C. Hanon, et J.–P. Metton.**  
« Maladie de Niemann–Pick de type C chez l'adulte et troubles psychiatriques : revue de littérature ».  
*L'Encéphale*, vol. 39, n° 5, p. 315-319, oct. 2013.
8. **NP–C Guidelines Working Group et al.**  
« Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C »  
*Mol. Genet. Metab.*, vol. 98, n° 1-2, p. 152-165, oct. 2009,

9. **M.-J. Sobrido et al.**  
« Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C? ».  
*Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 14, n° 1, p. 20, déc. 2019.
  
10. **J. M. Favret, N. I. Weinstock, M. L. Feltri, et D. Shin.**  
« Pre-clinical Mouse Models of Neurodegenerative Lysosomal Storage Diseases ».  
*Front. Mol. Biosci.*, vol. 7, p. 57, 2020.
  
11. **M. T. Vanier,**  
« Niemann-Pick diseases »  
*in Handbook of Clinical Neurology*, vol. 113, Elsevier, 2013
  
12. **M. T. Vanier**  
« RNeveewmann-Pick disease type C »  
*p. 18, 2010.*
  
13. **E. H. Schuchman et R. J. Desnick.**  
« Types A and B Niemann-Pick disease ».  
*Mol. Genet. Metab.*, vol. 120, n° 1-2, p. 27-33, janv. 2017.
  
14. **S. Wheeler et D. J. Sillence.**  
« Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy ».  
*J. Neurochem.*, vol. 153, n° 6, p. 674-692, juin 2020.
  
15. **J. Imrie et al.**  
« The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK »  
*J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 30, n° 1, p. 51-59, févr. 2007
  
16. **E. H. Schuchman,**  
« The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease »  
*J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 30, n° 5, p. 654-663, oct. 2007.

17. **E. H. Schuchman et M. P. Wasserstein,**  
« Types A and B Niemann–Pick disease »  
*Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 29, n° 2, p. 237-247, mars 2015.
  
18. **Masamitsu Maekawa, et al.**  
« Development of a simultaneous analytical method for five conjugated cholesterol metabolites in urine and investigation of their performance as diagnostic markers for *Niemann–Pick disease type C* », p. 37.
  
19. **M. T. Vanier et G. Millat,**  
« Niemann–Pick disease type C »,  
*Clin. Genet.*, vol. 64, n° 4, p. 269-281, oct. 2003.
  
20. **H. Xu et D. Ren,**  
« Lysosomal physiology »,  
*Annu. Rev. Physiol.*, vol. 77, p. 57-80, 2015,
  
21. **A. Sun,**  
« Lysosomal storage disease overview »,  
*Ann. Transl. Med.*, vol. 6, n° 24, p. 476.–476., déc. 2018
  
22. **P. Boya,**  
« Lysosomal function and dysfunction: mechanism and disease »  
*Antioxid. Redox Signal.*, vol. 17, n° 5, p. 766-774, sept. 2012
  
23. **Anthony J. Morgan**  
« Molecular mechanisms of endolysosomal Ca<sup>2+</sup> signalling in health and disease | Biochemical Journal | Portland Press ».  
*Biochem J* ; 439 (3): 349–378. 2011
  
24. **O. Lidove, W. Mauhin, et J. London.**  
« Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease Type B) as an inflammatory disease »  
*J. Heart Lung Transplant.*, vol. 38, n° 5, p. 583-584, mai 2019.

25. **E. H. Kolodny.**  
« Niemann–Pick disease »  
*Curr. Opin. Hematol.*, vol. 7, n° 1, p. 48-52, janv. 2000
  
26. **Dr Guella**  
«métabolisme du cholestérol».  
*Univ.ency-education.bioch2an27-metcholesterol, FACULTE DE MEDECINE DE MOSTAGANEM*
  
27. **J. Newton, S. Milstien, et S. Spiegel,**  
« Niemann–Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis »,  
*Adv. Biol. Regul.*, vol. 70, p. 82-88, déc. 2018,
  
28. **Zhang et al.**  
« (PDF) Cessation of rapid late endosomal endovesicular trafficking in Niemann Pick type C1 disease »  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*
  
29. **M. Walterfang et al.,**  
« The Neuropsychiatry of Niemann–Pick Type C Disease in Adulthood »  
*J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 18, n° 2, p. 158-170, avr. 2006,
  
30. **[W. Y. Ong et al.**  
« Neurodegeneration in Niemann–Pick type C disease mice »  
*Exp. Brain Res.*, vol. 141, n° 2, p. 218-231, nov. 2001,
  
31. **Y. Sugimoto et al.**  
« Accumulation of cholera toxin and GM1 ganglioside in the early endosome of Niemann–Pick C1–deficient cells ».  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, n° 22, p. 12391-12396, oct. 2001.
  
32. **C. R. Ferreira et W. A. Gahl**  
« Lysosomal storage diseases ».  
*Transl. Sci. Rare Dis.*, vol. 2, n° 1-2, p. 1-71.

33. **M. Wątek et al.,**  
« Decreased Activity of Blood Acid Sphingomyelinase in the Course of Multiple Myeloma »,  
*nt. J. Mol. Sci., vol. 20, n° 23, p. E6048, nov. 2019.*
34. **H. A. Cheema, I. G. Rasool, M. N. Anjum, et M. Y. Zahoor.**  
« Mutational spectrum of SMPD1 gene in Pakistani Niemann–Pick disease patients »,  
*Pak. J. Med. Sci., vol. 36, n° 3, p. 479-484, 2020.*
35. **M. B. Viana, V. H. Leite, R. Giugliani, et A. Fensom,**  
« Sea–blue histiocytosis in a family with Niemann–Pick disease. A clinical, morphological and biochemical study »  
*Sangre (Barc.), vol. 37, n° 1, p. 59-67, févr. 1992.*
36. **E. H. Schuchman, O. Levran, L. V. Pereira, et R. J. Desnick,**  
« Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1) »  
*Genomics, vol. 12, n° 2, p. 197-205, févr. 1992*
37. **E. H. Schuchman et M. P. Wasserstein**  
« Types A and B Niemann–Pick disease ».   
*Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 29, n° 2, p. 237-247, mars 2015.*
38. **M. G. Pittis et al.,**  
« Acid sphingomyelinase: identification of nine novel mutations among Italian Niemann Pick type B patients and characterization of in vivo functional in–frame start codon ».   
*Hum. Mutat., vol. 24, n° 2, p. 186-187, août 2004.*
39. **O. Levran, R. J. Desnick, et E. H. Schuchman,**  
« Niemann–Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. »  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 88, n° 9, p. 3748-3752, mai 1991.*
40. **B. L. Thurberg.**  
« Autopsy pathology of infantile neurovisceral ASMD (Niemann–Pick Disease type A): Clinicopathologic correlations of a case report »  
*Mol. Genet. Metab. Rep., vol. 24, p. 100626, sept. 2020*

41. **M. Patterson,**  
« Niemann–Pick Disease Type C »,  
in GeneReviews®, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, G. Mirzaa, et A. Amemiya, Éd. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
42. **M. T. Vanier, S. Duthel, C. Rodriguez–Lafrasse, P. Pentchev, et E. D. Carstea,**  
« Genetic heterogeneity in Niemann–Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis »  
*Am. J. Hum. Genet.*, vol. 58, n° 1, p. 118-125, janv. 1996.
43. **M. T. Vanier**  
« Maladie de Niemann–Pick type C : aspects historiques et actuels, diagnostic biochimique et génétique ».  
*Elsevier Masson SAS 2010*
44. **H. Watari et al.,**  
« Niemann–Pick C1 protein: obligatory roles for N–terminal domains and lysosomal targeting in cholesterol mobilization »  
*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, n° 3, p. 805-810, févr. 1999,
45. **M. L. Schultz, K. L. Krus, et A. P. Lieberman,**  
« Lysosome and endoplasmic reticulum quality control pathways in Niemann–Pick type C disease »,  
*Brain Res.*, vol. 1649, n° Pt B, p. 181-188, oct. 2016,
46. **M. E. Gelsthorpe et al.,**  
« Niemann–Pick type C1 I1061T mutant encodes a functional protein that is selected for endoplasmic reticulum–associated degradation due to protein misfolding »  
*J. Biol. Chem.*, vol. 283, n° 13, p. 8229-8236, mars 2008,
47. **G.M. Pastores, H.A. Lau,**  
« Niemann–Pick Disease – an overview | ScienceDirect Topics ».  
*in Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition), 2014*
48. **J. E. Wraith et al.,**  
« Recommendations on the diagnosis and management of Niemann–Pick disease type C »  
*Mol. Genet. Metab.*, vol. 98, n° 1-2, p. 152-165, oct. 2009,

49. **M. C. Patterson et al.,**  
« *PART 16: LYSOSOMAL DISORDERS* »,  
*p. 44.*
50. **P. J. Meikle, J. J. Hopwood, A. E. Clague, et W. F. Carey,**  
« Prevalence of lysosomal storage disorders »  
*JAMA, vol. 281, n° 3, p. 249-254, janv. 1999*
51. **Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, Vanier MT**  
« Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C »,  
Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. Orphanet J  
*Rare Dis. Apr 6;13(1):50. 2018*
52. **R. M. Ireland**  
« Morphology of Niemann–Pick type A metabolic storage disorder »  
*Blood, vol. 128, n° 13, p. 1777-1777, sept. 2016.*
53. **P. Lipiński, L. Kuchar, E. Y. Zakharova, G. V. Baydakova, A. Ługowska,**  
« Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B) in 16  
Polish patients: long-term follow-up ».  
*Orphanet J. Rare Dis., vol. 14, n° 1, p. 55, déc. 2019,*
54. **S. Zhao, Q. Shi, W. Deng, et Y. Zhou,**  
« Niemann–Pick Disease Type B in Traumatic Splenic Rupture »,  
*Am. J. Forensic Med. Pathol., vol. 41, n° 3, p. 227-229, sept. 2020,*
55. **M. Sevin et al.,**  
« The adult form of Niemann–Pick disease type C »,  
*Brain, vol. 130, n° 1, p. 120-133, nov. 2006,*
56. **B. Patiño–Escobar, M. H. Solano, L. Zarabanda, C. P. Casas, et C. Castro,**  
« Niemann–Pick Disease: An Approach for Diagnosis in Adulthood »,  
*Cureus, vol. 11, n° 5, p. e4767.2019*
57. **E. Gumus et al.,**  
« Niemann–Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience »  
*Eur. J. Pediatr., vol. 176, n° 12, p. 1669-1676, déc. 2017*

58. S. Torres, E. Balboa, S. Zanlungo, C. Enrich, C. Garcia-Ruiz, et J. C. Fernandez-Checa,  
« Lysosomal and Mitochondrial Liaisons in Niemann-Pick Disease »  
*Front. Physiol.*, vol. 8, p. 982, nov. 2017,
59. M. Lad, R. H. Thomas, K. Anderson, et T. D. Griffiths,  
« Niemann-Pick type C: contemporary diagnosis and treatment of a classical disorder »,  
*Pract. Neurol.*, vol. 19, n° 5, p. 420-423, oct. 2019
60. M. T. Vanier,  
« [Niemann-Pick C disease: history, current research topics, biological and molecular diagnosis] »  
*Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.*, vol. 17 Suppl 2, p. S41-44, juin 2010,
61. A. Toledano-Zaragoza et M. D. Ledesma,  
« Addressing neurodegeneration in lysosomal storage disorders: Advances in Niemann  
Pick diseases »,  
*Neuropharmacology*, vol. 171, p. 107851, juill. 2020,
62. M. C. Patterson et al.,  
« Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An  
update »,  
*Neurol. Clin. Pract.*, vol. 7, n° 6, p. 499-511, déc. 2017,
63. E. Mengel et al.,  
« Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description »  
*Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 8, p. 166, oct. 2013,
64. A. Burlina,  
« Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features »,  
*J. Neurol.*, vol. 261 Suppl 2, p. S525-527, sept. 2014,
65. O. Bonnot, A. Leroy, R. Lucanto, D. Cohen  
« Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann Pick de type C quand on est psychiatre  
d'enfant et d'adolescent ? ».  
*Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, centre référent maladies rares à  
expression psychiatrique,*

66. **F. Sedel,**  
« [Clinical diagnosis of the adult form of Niemann–Pick type C disease] », *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.*, vol. 17 Suppl 2, p. S50–53, juin 2010,
67. **Abel LA, Walterfang M, Fietz M, Bowman EA, Velakoulis D**  
« Saccades in adult Niemann–Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits »  
*Neurology*. 24;72(12):1083–6. Mar 2009
68. **A. Maubert, C. Hanon, et J.–P. Metton,**  
« [Adult onset Niemann–Pick type C disease and psychosis: literature review] »  
*L'Encephale*, vol. 39, n° 5, p. 315-319, oct. 2013.
69. **M. Maier–Redelsperger et O. Fenneteau,**  
« Aspects cytologiques des maladies de surcharge lysosomale »  
*Rev. Fr. Lab.*, vol. 1998, n° 303, p. 31-35, mai 1998,
70. **E. J. Parkinson–Lawrence, T. Shandala, M. Prodoehl, R. Plew, G. N. Borlace, et D. A. Brooks,** « Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology », *Physiol. Bethesda Md*, vol. 25, n° 2, p. 102-115, avr. 2010,
71. **J. Stirnemann et al.,**  
« A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments »  
*Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, n° 2, p. E441, févr. 2017
72. **O. Fenneteau et E. Lainey,**  
« [Bone marrow examination of inherited diseases in children] »  
*Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 65, n° 5, p. 483-503, oct. 2007.
73. **M. Wu, R. Ceponiene, E. Bayram, et I. Litvan,**  
« Two Patients with Niemann Pick Disease Type C Diagnosed in the Seventh Decade of Life »  
*Mov. Disord. Clin. Pract.*, vol. 7, n° 8, p. 961-964, 2020

74. **A.-K. Giese et al.,**  
« A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann–Pick type C1 disease », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, p. 78, juin 2015,
75. **Helmschrodt C, Becker S, Thiery J, 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 Apr 11;446(3):726–30. Epub 2013 Dec 25.
76. **S. Boenzi 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 Int. J. Clin. Chem.*, vol. 437, p. 93-100, nov. 2014.
77. **G. Klinké et al.,**  
« LC–MS/MS based assay and reference intervals in children and adolescents for oxysterols elevated in Niemann–Pick diseases », *Clin. Biochem.*, vol. 48, n° 9, p. 596-602, juin 2015
78. **M. Maekawa et al.,**  
« LC/ESI–MS/MS analysis of urinary 3 $\beta$ –sulfooxy–7 $\beta$ –N–acetylglucosaminyl–5–cholen–24–oic acid and its amides: new biomarkers for the detection of Niemann–Pick type C disease », *Steroids*, vol. 78, n° 10, p. 967-972, oct. 2013.
79. **J. E. Megías–Vericat et al.,**  
« Early experience with compassionate use of 2 hydroxypropyl–beta–cyclodextrin for Niemann–Pick type C disease: review of initial published cases », *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.*, vol. 38, n° 5, p. 727-743, mai 2017,
80. **R. P. Erickson et M. T. Fiorenza,**  
« A hopeful therapy for Niemann–Pick C diseases » *The Lancet*, vol. 390, n° 10104, p. 1720-1721, oct. 2017,

81. Y. S. Hsu et al.,  
« Niemann–Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation »,  
*Bone Marrow Transplant.*, vol. 24, n° 1, p. 103-107, juill. 1999.
82. T. Sakiyama, M. Tsuda, M. Owada, K. Joh, S. Miyawaki, et T. Kitagawa,  
« Bone marrow transplantation for Niemann–Pick mice »,  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 113, n° 2, p. 605-610, juin 1983,
83. M. P. Wasserstein et al.,  
« Successful within–patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency »,  
*Mol. Genet. Metab.*, vol. 116, n° 1-2, p. 88-97, oct. 2015,
84. L. Ordieres–Ortega et al.,  
« Niemann–Pick disease type–B: a unique case report with compound heterozygosity and complicated lipid management »  
*BMC Med. Genet.*, vol. 21, n° 1, p. 94, déc. 2020
85. M. Wanikawa, H. Nakamura, S. Emori, N. Hashimoto, et T. Murayama,  
« Accumulation of sphingomyelin in Niemann–Pick disease type C cells disrupts Rab9-dependent vesicular trafficking of cholesterol »  
*J. Cell. Physiol.*, vol. 235, n° 3, p. 2300-2309, mars 2020
86. Z. E. Madeja, P. Pawlak, et A. Piliszek,  
« Beyond the mouse: non–rodent animal models for study of early mammalian development and biomedical research »  
*Int. J. Dev. Biol.*, vol. 63, n° 3-4-5, p. 187-201, 2019
87. J. R. Smith, E. R. Bolton, et M. R. Dwinell,  
« The Rat: A Model Used in Biomedical Research »  
*Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 2018, p. 1-41, 2019,
88. M. Pineda, M. Walterfang, et M. C. Patterson,  
« Miglustat in Niemann–Pick disease type C patients: a review »  
*Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 13, n° 1, p. 140, déc. 2018

89. **B. Liu, H. Li, J. J. Repa, S. D. Turley, et J. M. Dietschy,**  
« Genetic variations and treatments that affect the lifespan of the NPC1 mouse »  
*J. Lipid Res.*, vol. 49, n° 3, p. 663-669, mars 2008,
90. **M. C. Patterson et al.,**  
« Long-term miglustat therapy in children with Niemann–Pick disease type C »  
*J. Child Neurol.*, vol. 25, n° 3, p. 300-305, mars 2010,
91. **C. H. Vite et al.,**  
« Intracisternal cyclodextrin prevents cerebellar dysfunction and Purkinje cell death in feline Niemann–Pick type C1 disease »,  
*Sci. Transl. Med.*, vol. 7, n° 276, p. 276ra26, févr. 2015.
92. **Davidson J, Molitor E, Moores S, Gale SE, Subramanian K, Jiang X,**  
« 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin is the active component in a triple combination formulation for treatment of Niemann–Pick C1 disease ».  
*Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019 Oct;1864(10):1545–1561. Epub 2019
93. **M. L. Kao et al.,**  
« Pharmacokinetics and distribution of 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin following a single intrathecal dose to cats »  
*J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 43, n° 3, p. 618-634, mai 2020,
94. **Kirkegaard T, Gray J, Priestman DA, Wallom KL, Atkins J.,**  
« Heat shock protein-based therapy as a potential candidate for treating the sphingolipidoses ».  
*Sci Transl Med.* 7;8(355):355ra118. PMID: 27605553; PMCID: PMC6821533. 2016
95. **R. G. Simões et H. Maia,**  
« Niemann–Pick type B in adulthood »,  
*BMJ Case Rep.*, vol. 2015, p. bcr2014208286, févr. 2015
96. **O.Lidove, Belmatoug, R.Froissart, Lavigne**  
« Maladie de Niemann–Pick B : à propos de 28 cas chez l'adulte »  
*Rev. Médecine Interne*, vol. 36, p. A29, juin 2015,

97. **Schuchman EH, Desnick RJ**  
« Types A and B Niemann–Pick Disease ».  
*Mol Genet Metab.* 2017 Jan–Feb;120(1–2):27–33. Epub 2016 Dec 16.
98. **A. Nasereddin et S. Ereqat,**  
« Deep sequencing of SMPD1 gene revealed a heterozygous frameshift mutation (p.Ser192Alafs) in a Palestinian infant with Niemann–Pick disease type A: a case report »  
*J. Med. Case Reports*, vol. 12, n° 1, p. 272, sept. 2018
99. **B. L. Thurberg,**  
« Autopsy pathology of infantile neurovisceral ASMD (Niemann–Pick Disease type A): Clinicopathologic correlations of a case report »  
*Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 24, p. 100626, sept. 2020
100. **A. Baskfield, R. Li, J. Beers, J. Zou, C. Liu, et W. Zheng,**  
« An induced pluripotent stem cell line (TRNDi009–C) from a Niemann–Pick disease type A patient carrying a heterozygous p.L302P (c.905 T>C) mutation in the SMPD1 gene »  
*Stem Cell Res.*, vol. 38, p. 101461, juill. 2019
101. **O. Lidove et al.,**  
« [Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease type B) in adulthood: A retrospective multicentric study of 28 adult cases] »  
*Rev. Med. Interne*, vol. 38, n° 5, p. 291–299, mai 2017,
102. **M. M. McGovern et al.,**  
« A prospective, cross–sectional survey study of the natural history of Niemann–Pick disease type B »,  
*Pediatrics*, vol. 122, n° 2, p. e341–349, août 2008,
103. **L. Dvorakova et al.,**  
« Subclinical course of adult visceral Niemann–Pick type C1 disease. A rare or underdiagnosed disorder? »  
*J. Inherit. Metab. Dis.*, vol. 29, n° 4, p. 591, août 2006,

104. C. Iturriaga, M. Pineda, E. M. Fernández-Valero, M. T. Vanier, et M. J. Coll,  
« Niemann-Pick C disease in Spain: Clinical spectrum and development of a disability scale »  
*J. Neurol. Sci.*, vol. 249, n° 1, p. 1-6, nov. 2006,
105. J. Imrie, L. Heptinstall, S. Knight, et K. Strong,  
« Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database »  
*BMC Neurol.*, vol. 15, p. 257, déc. 2015
106. M. T. Vanier et G. Millat,  
« Niemann-Pick disease type C »,  
*Clin. Genet.*, vol. 64, n° 4, p. 269-281, oct. 2003,
107. R. Willvonseder, N. P. Goldstein, J. T. McCall, R. E. Yoss, et W. N. Tauxe,  
« A hereditary disorder with dementia, spastic dysarthria, vertical eye movement paresis, gait disturbance, splenomegaly, and abnormal copper metabolism »  
*Neurology*, vol. 23, n° 10, p. 1039-1039, oct. 1973
108. J. Zarco-Román, A. N. García-Pérez, P. Andrade-Aldama, L. Carbajal-Rodríguez, et R. Rodríguez-Herrera,  
« Niemann-Pick disease type B Study of three cases and literature revision »  
*Acta Pediátrica México*, vol. 35, n° 1, p. 30-37, 2014.
109. [109] R. M. Ireland  
« Morphology of Niemann-Pick type C metabolic storage disorder »  
*Blood*, vol. 128, n° 8, p. 1153, août 2016,
110. B. L. Thurberg, M. P. Wasserstein, S. A. Jones, T. D. Schiano, G. F. Cox, et A. C. Puga,  
« Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency »  
*Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 40, n° 9, p. 1232-1242, sept. 2016

111. **B. L. Thurberg et al.,**  
« Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment »  
*Mol. Genet. Metab.*, vol. 131, n° 1-2, p. 245-252, sept. 2020
112. **B. L. Thurberg et al**  
« Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) »  
*Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 36, n° 8, p. 1234-1246, août 2012.
113. **M. P. Wasserstein et al.**  
« The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study »  
*Pediatrics*, vol. 114, n° 6, p. e672-677, déc. 2004,
114. **C. R. Greenberg, J. G. Barnes, S. Kogan, et L. E. Seargeant,**  
« A rare case of Niemann-Pick disease type C without neurological involvement in a 66-year-old patient »  
*Mol. Genet. Metab. Rep.*, vol. 3, p. 18-20, juin 2015.
115. **C. Ambrósio, S. Serra, M. Alexandre, et A. Malcata,**  
« [Arthralgia, bone pain, positive antinuclear antibodies and thrombocytopenia...diagnosis: Niemann-Pick disease] »  
*Acta Reumatol. Port.*, vol. 34, n° 1, p. 102-105, mars 2009.
116. **K. A. King et al.,**  
« Hearing loss is an early consequence of Npc1 gene deletion in the mouse model of Niemann-Pick disease, type C »  
*J. Assoc. Res. Otolaryngol. JARO*, vol. 15, n° 4, p. 529-541, août 2014.
117. **R. T. Senirli et al.,**  
« Otorhinolaryngological, audiovestibular and swallowing manifestations of patients with Niemann-Pick disease Type C »  
*Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 80, p. 1-4, janv. 2016.

118. **A. Gury, E. Delattre, M. C. Rousselet-Chapeau, F. Boyer, G. Urbanski, et C. Lavigne,**  
« Une maladie de Niemann–Pick type B révélée tardivement par une polyglobulie associée à une thrombopénie »,  
*Rev. Médecine Interne*, vol. 38, p. A222-A223, juin 2017,
119. **R. Machraoui, N. Sghaier, S. Younes, Y. Samira, et H. S. Mohamed,**  
« Niemann Pick type C, une cause rare d'une pancytopénie »  
*Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 174, p. S122, avr. 2018.
120. **A. Candoni, S. Grimaz, P. Doretto, R. Fanin, F. Falcomer, et B. Bembi,**  
« Sea–blue histiocytosis secondary to Niemann–Pick disease type B: a case report »,  
*Ann. Hematol.*, vol. 80, n° 10, p. 620-622, oct. 2001
121. **O. Suzuki et M. Abe,**  
« Secondary sea–blue histiocytosis derived from Niemann–Pick disease »  
*J. Clin. Exp. Hematop. JCEH*, vol. 47, n° 1, p. 19-21, avr. 2007
122. **L. Wang, J. Sun, X. Xu, L. Tao, D. Wu, et Y. Zhang,**  
« A progressive neurological condition with acquired sea–blue histiocytosis further the diagnosis of Niemann–Pick type C1 in a 10–year–old boy »  
*Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 63, n° 2, p. 312-314, juin 2020
123. **C. Y. Lee et al.,**  
« Compound heterozygosity at the sphingomyelin phosphodiesterase–1 (SMPD1) gene is associated with low HDL cholesterol »  
*Hum. Genet.*, vol. 112, n° 5-6, p. 552-562, mai 2003
124. **B. Patiño–Escobar, M. H. Solano, L. Zarabanda, C. P. Casas, et C. Castro,**  
« Niemann–Pick Disease: An Approach for Diagnosis in Adulthood »  
*Cureus*, vol. 11, n° 5, mai 2019,
125. **W. L. Simpson, D. Mendelson, M. P. Wasserstein, et M. M. McGovern,**  
« Imaging Manifestations of Niemann–Pick Disease Type B »  
*Am. J. Roentgenol.*, vol. 194, n° 1, p. W12-W19, janv. 2010

# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب  
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة  
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.



والله على ما أقول شهيد

**مرض نيمان بيك:**  
**تجربة مصلحة أمراض الدم بالمستشفى العسكري**  
**ابن سينا بمراكش**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/01/19

من طرف

**الآنسة حباوي ماجدة**

المزودة في 22 أغسطس 1995

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

نيمان بيك - القرابة - فحص النخاع العظمي - حمض السفينجومييليناز

**اللجنة**

|             |       |                       |
|-------------|-------|-----------------------|
| الرئيس      | السيد | م. أيت عامر           |
| المشرف      | السيد | م. شكور               |
| {<br>الحكام | السيد | س. قدوري              |
|             | السيد | ح. قاصف               |
|             |       | أستاذ في الطب الباطني |