

Année: 2021

Thèse N°: 236

Maladie de Niemann-Pick type b A propos de 4 cas et revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Asmae CHERKAOUI LAAZIZI

Née le 12 Janvier 1996 à Salé

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Maladie de Niemann Pick B; Hépatosplénomégalie; Sphingomyélinase;
Lysosome; Pédiatrie

Membres du Jury :

Monsieur Aomar AGADR

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Rachid ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Madame Amale HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Madame Maria EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَ اللَّهُ وَلِيٌّ لِّمُكِّمِ اللَّهِ وَ اللَّهُ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ

اللَّهُ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة الآية 282



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUAMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
 Neurologie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
 Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiassam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Said*

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

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

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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

Dermatologie
Rhumatologie

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



حمد، شكر وإهداء



الحمد لله وحده، ربي الذي لا يتم أمر بغير إذنه، ولا تقوم لي قائمة إلا

بأمره

الحمد لله اللطيف الخبير، الذي يسر الطريق وعبد

الحمد لله الذي أتم علينا نعمته وهدانا سواء السبيل

والصلاة والسلام الأتمان الأكملان على سيدي وحببي رسول الله الذي

بهديه أحببنا العلم وسعينا فيه

أما بعد، فإنه لما كان الشكر عملاً قلبياً، ما أمكننا تحقيقه إلا بلسان

يعقله الفؤاد، وهو اللسان العربي في حالنا هذه.

أهدي هذا العمل المتواضع أولاً إلى الأطفال المصابين بمرض نيمان-

بيك خصوصاً، وإلى كل طفل معتل في هذا العالم، عساه يكون قطرة

مداد في سبيل العافية

إلى العظيمة أمي جميلة أحرضان التي علمتني من أكون وكيف

أكون البلسم والشفأ

إلى العظيم أبي رشيد الشرقاوي لعزيزي الذي وضع قدمي على

الطريق وقال لا خوف عليك

الشكر جارج للفضل، وعدم نسيانه هو الأصل

وأي شكر يسع الخروج إلى النور والإنبات على الحق والعون على مكابدة

الحياة...

اقبلا مني حبيبي هذا العمل خطوة صغيرة في سبيل قرار العين ونيل البر

والرضا.

إلى إخوتي: طه، زينب وريحانة إلى ألوان دنيائي وموسيقاها

ممتنة لوجودكم، لحبكم، ولدعمكم اللامشروط

ممتنة لتهوينكم الطريق.. لجعلكم الحمل أخف

إلى جدتي الحبيبتين، أمد الله وبارك في عمركما

مي لالة رحمة لحصيني، وليمة خدوج رياض

لأجل كل الحب والفخر والدعاء الذي أحطتماني به، لا أعدم منكما

البركة ...

إلى خالاتي واحدة واحدة، إلى بنات خالاتي جميعهن، إلى أعمامي

وعماتي

كل المودة والحب والتقدير على دعمكم ومساندكم، دمتم وبوركتم

إلى الأصدقاء.. وما أكثر ما من الله علينا بالأصدقاء

إليهم.. وخوفي من نسيان أحدهم يحول بيني وبين تعدادهم

أهديهم إلى جانب عملي المتواضع هذا، جزءاً من قصيدة "الأصدقاء" للشاعر

محمد عبد الباري..

سألوا ولا ماءً

لا مرآةً وانعكسوا

وباسمهم في الأعالي صلصل الجرسُ

مؤذنون قدامي

كلما التبست صلاتهم

أجلّوا التكبير والتبسوا

وكلما فتنت بالريح أنفسهم

تقمصوا فكرة الأشجار وانغرسوا

الداخلون إلى المعنى علانيةً

ودونهم تسقط الأبوابُ

والحرسُ

مطابقون لغابات الخيالِ

فمذ سميتهم بينابيع الهوى

انبجسوا



شكر وتقدير



إلى أستاذي الفاضل رئيس لجنة المناقشة

الأستاذ: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

ممتنة للغاية لهذا الشرف العظيم الذي منحتموني إياه بقبولكم وموافقتكم على

رئاسة لجنة التحكيم لهذه الأطروحة وسط انشغالاتكم العديدة.

تقبلوا مني أستاذي خالص عبارات الشكر والتقدير

إلى أستاذي الفاضل المشرف على البحث

الأستاذ: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

سعدت ونلت كل الفخر أولاً بمعرفتكم أستاذي، ثم بالعمل تحت إشرافكم.

كنتم نعم الأستاذ ونعم الإنسان.

ممتنة لسلسلة العمل معكم، لمرورنكم، حرصكم توجيهكم ومرافقتكم لي خلال كل

محطات التحضير لهذا العمل. شكرا جزيلا لكم على هذه التجربة الجميلة التي

زادتنني حبا في تخصص طب الأطفال، والتي، بفضلكم ستطبع مسيرتي المهنية بإذن

الله.

شكر الله لكم أستاذي وجزاكم عنا كل خير.

إلى الأستاذة الفاضلة عضو لجنة المناقشة

الأستاذة: آمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

إنه لفخرو شرف لي أستاذتي أن تكونوا ضمن لجنة مناقشة عملي المتواضع.

ممتنة لقبولكم برحابة صدر، وشاكرة لكلماتكم الطيبة المشجعة .

إلى الأستاذة الفاضلة عضو لجنة المناقشة

الأستاذة: ماريا الكبابري

أستاذة في طب الأطفال

يشرفني أن تقبلوا برحابة صدر مناقشة هذا العمل المتواضع.

تقبلوا مني أستاذتي خالص عبارات الشكر والتقدير



Liste des Abréviations



ADNc	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
AFP	: Alpha-foetoprotéine
ALAT	: Alanine aminotransférase
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ASMase/ ASM	: Sphingomyélinase acide
ASMKO	: Acid Sphingomyelinase Knockout mouse
BT	: Bilirubine totale
CVF	: Capacité vitale forcée
DBS	: Gouttes de sang séchées (Dried Blood spot)
D_{LCO}	: Capacité de diffusion du monoxyde de carbone dans les poumons
DMO	: Densité minérale osseuse
DSMA / ASMD	: Déficit en Sphingomyélinase acide
FH	: Flèche hépatique
FS	: Flèche splénique
HSPM	: Hépatosplénomégalie
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LSM	: Lysosphingomyéline
MSL	: Maladies de surcharge lysosomales
NPC	: Maladie de Niemann-Pick type C
NPD	: Maladie de Niemann-Pick
NPD-A	: Maladie de Niemann-Pick type A

NPD-B	: Maladie de Niemann-Pick type B
PC	: Périmètre crânien
RSP	: Retard staturo-pondéral
Rx	: Radiologie standard
SMPD1	: Sphingomyéline phosphodiesterase 1
SPM	: Splénomégalie
TCSH	: Transplantation de cellules souches hématopoïétiques
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Triglycérides
TP	: Temps de prothrombine
TRE	: Thérapie par remplacement enzymatique



Liste des illustrations



Liste des tableaux

Tableau I: Données cliniques et démographiques des patients -----	28
Tableau II: Moyenne des flèches hépatique et splénique -----	29
Tableau III: Données biologiques des patients de notre série -----	32
Tableau IV: Principales données cliniques et paracliniques des quatre patients -----	35
Tableau V: Evolution des flèches hépatique et splénique -----	36
Tableau VI: Type et principales conclusions des séries de cas . -----	39
Tableau VII: Classification du déficit en Sphingomyélinase acide selon la dénomination historique -----	49
Tableau VIII: Données démographiques.-----	61
Tableau IX: Données cliniques des différentes séries -----	68
Tableau X: Différentes paramètres biologiques par série -----	72

Listes des Figures

Figure 1: A : Ballonnement abdominale, B : Rx de thorax : syndrome interstitiel, C : Fond d'œil : Tâche rouge cerise.	12
Figure 2: Ballonnement abdominal	16
Figure 3: bords de l'Hépatosplénomégalie	20
Figure 4: G-Rx Thorax : Sd interstitiel; D-TDM thoracique : syndrome interstitiel micronodulaire diffus	21
Figure 5: TDM abdominale avec reconstruction	21
Figure 6: Lymphocytes avec vacuoles intracytoplasmiques	22
Figure 7: Répartition des patients selon le sexe	25
Figure 8: Principales manifestations cliniques en % au moment du diagnostic	27
Figure 9: Bilan lipidique au moment du diagnostic	30
Figure 10: Evolution du profil lipidique	37
Figure 11: Historique de la maladie de Niemann-Pick	44
Figure 12 : structure de la Sphingosine	50
Figure 13 : La structure de base des sphingolipides	51
Figure 14: Synthèse de la sphingomyéline	52
Figure 15 : Structure de la Sphingomyéline	52
Figure 16 : Dégradation de la Sphingomyéline	53
Figure 17: Schéma du chromosome Humain 11, montrant le locus du gène SMPD1	56
Figure 18: Cellule spumeuse au niveau de la moelle osseuse, les éléments myéloïdes et érythroïdes sont en cours de maturation normale	73
Figure 19: Cellules spumeuses (foam-cells) type Niemann-Pick au niveau du foie	74
Figure 20: Image TDM axial en fenêtre pulmonaire, montrant l'aspect d'un poumon de NPD-B	76
Figure 21: Les biomarqueurs biochimiques dans l'ASMD et leur interdépendance	80
Figure 22: Algorithme de diagnostic du déficit en acide sphingomyélinase se manifestant pendant la petite enfance et l'enfance	82
Figure 23: Algorithme de diagnostic du déficit en acide sphingomyélinase se manifestant après l'enfance	83



Sommaire



Introduction	1
Matériel et Méthodes.....	4
1. Date et lieu de l'étude :	5
2. Matériels et méthodes :	5
3. Population cible :	5
4. Observations cliniques :	6
Observation n°1 :	6
Observation n° 2 :	11
Observation n°3 :	15
Observation n°4 :	19
Résultats	24
1. Age des patients :	25
2. Sexe :	25
3. Antécédents :	25
4. Manifestations cliniques :	26
4.1. L'âge d'apparition des premiers symptômes :	26
4.2. Le motif de consultation :	26
4.3. Manifestations cliniques lors du diagnostic :	26
5. Manifestations radiologiques.....	29
5.1. Echographie abdominale et TDM abdominale :	29
5.2. Radiographie du thorax et TDM thoracique :	29
6. Manifestations biologiques et cytopathologiques :	29
6.1. L'Hémogramme :	29
6.2. Le Bilan Hépatique :	30
6.3. Le Bilan Lipidique :	30
6.4. La biopsie hépatique et myélogramme :	31
7. Diagnostic :	31
7.1. Mesure de l'activité enzymatique de la sphingomyélinase acide :	31
7.2. Taux de la lysosphingomyéline :	33
7.3. Mesure de l'activité de la Glucocérébrosidase :	33

7.4. L'étude génétique :	33
8. Traitement et suivi :	34
9. L'évolution des patients :.....	36
Discussion.....	38
1. Historique :	40
2. Classification :.....	45
2.1. La NPD type A : La forme neurodégénérative aigue :.....	45
2.2. La NPD type B : forme chronique viscérale épargnant le système nerveux central. (Traitée dans ce travail).....	46
2.3. La NPD type C :.....	46
2.4. La NPD type D :	48
2.5. La NPD type E :.....	48
3. Métabolisme et pathogénie :.....	50
3.1. Métabolisme de la sphingomyéline :	50
3.2. Déficit en Sphingomyélinase acide (ASMase) :	53
3.3. Pathogénie :.....	54
4. Génétique Et Diagnostic Prénatal :	55
4.1. Génétique :	55
4.2. Diagnostic Anténatal :	57
5. Epidémiologie :	59
6. Diagnostic :.....	62
6.1. Manifestations cliniques :.....	63
6.1.1. Hépatosplénomégalie :	63
6.1.2. Atteinte Pulmonaire :	63
6.1.3. Atteinte Neurologique :.....	64
6.1.4. Retard de croissance :.....	65
6.1.5. Atteinte osseuse :	66
6.1.6. Autres manifestations :.....	69
6.2. Manifestations paracliniques.....	69
6.2.1. Numération formule sanguine :	69

6.2.2. Profil lipidique :	70
6.2.3. Bilan hépatique :	71
6.2.4. Observations anatomopathologiques :	72
6.2.5. Imagerie :	74
6.3. Confirmation du diagnostic :	77
6.3.1. Mesure de l'activité enzymatique de l'ASMase	78
6.3.2. Etude génétique :	78
6.3.3. Bilan initial d'étendue de la maladie :	79
6.3.4. Biomarqueurs du déficit en sphingomyélinase acide :	79
6.4. Dépistage :	84
6.5. Diagnostic différentiel :	84
7. Thérapeutique et surveillance :	85
7.1. Traitement symptomatique :	85
7.1.1. Hémorragie :	85
7.1.2. Maladie pulmonaire :	86
7.1.3. Hyperlipidémie :	86
7.1.4. Retard de croissance :	86
7.2. Approches thérapeutiques et thérapies ciblées sous investigation :	87
7.2.1. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) :	87
7.2.2. La thérapie génique :	87
7.2.3. La thérapie de remplacement enzymatique (TRE) :	88
7.3. Surveillance :	90
8. Evolution et pronostic :	91
8.1. Complications	91
8.2. Morbidité et mortalité :	91
8.3. Coût et impact psychosocial de la maladie :	92
Conclusion	94
Résumés	96
Bibliographie	100



Introduction



La maladie de Niemann-Pick (NPD) est une rare maladie héréditaire du métabolisme de la sphingomyéline ou du cholestérol, qui se transmet en mode récessif [1].

Elle appartient à la famille des maladies du stockage lysosomal qui sont caractérisées par l'incapacité des lysosomes à dégrader les macromolécules telles que les glycolipides, les glycoprotéines et les mucopolysaccharides, ou à libérer les produits de leur catabolisme dans le cytosol.

La NPD est subdivisée historiquement en 3 sous types, les types A et B avec leurs variantes forment une grande entité appelée : déficit en sphingomyélinase acide (DSMA).

La NPD-B, étudiée dans ce travail, est due au déficit en sphingomyélinase acide, dont le gène (SMPD1) est localisé au niveau du chromosome 11 dans la région 11p15.1-11p15.4. Plusieurs types de mutations sont responsables de ce déficit, on en compte plus de 180 jusqu'à présent.

Le déficit en sphingomyélinase acide induit l'accumulation de la sphingomyéline et ses substrats au niveau des lysosomes initialement, puis au niveau hépatique, splénique et pulmonaire. La caractéristique histologique est la présence de cellules spumeuses chargées de lipides.

Contrairement à la NPD-A, la NPD-B présente une grande hétérogénéité dans la clinique, la paraclinique, l'évolution et la sévérité de la maladie. Des corrélations phénotypes/génotypes ont été établies pour permettre une prise en charge plus adéquate.

Le pronostic de la NPD-B est très variable, mais la survie à l'âge adulte est possible. La prise en charge repose sur la surveillance et le traitement symptomatique. Aucun traitement étiologique n'est approuvé jusqu'à présent.

Notre travail a pour but d'analyser 4 dossiers de patients pédiatriques, présentant la maladie de Niemann-Pick type B, pris en charge au service de Pédiatrie de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, sur une période de 13 ans.

L'objectif majeur étant d'obtenir une vision globale actualisée des nouveautés en matière de diagnostic de la NPD-B, de la génétique et des avancements des essais cliniques de la thérapeutique facilitant ainsi la sensibilisation à la maladie et contribuant à sa reconnaissance.



Matériel et Méthodes



1. Date et lieu de l'étude :

Notre étude a été menée au sein du service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, s'étalant sur une durée de 13 ans, de janvier 2008 au décembre 2020.

2. Matériels et méthodes :

Etude rétrospective et descriptive d'une série de quatre enfants marocains présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Niemann Pick type B.

Les données ont été obtenues auprès des patients hospitalisés et suivis dans le service de pédiatrie, hôpital militaire Mohamed V de Rabat.

La maladie de Niemann Pick Type B a été suspectée sur la base de :

- Ses caractéristiques cliniques (hépatosplénomégalie, absence d'atteinte neurologique),
- Biochimiques (anomalie de l'hémogramme, lymphocytes vacuolés sur le frottis sanguin, dyslipidémie, cellules de Niemann Pick sur le myélogramme),
- Tache rouge cerise à l'examen de fond d'œil,
- Radiologiques (hépatosplénomégalie, syndrome interstitiel)

Elle a été confirmée par l'étude de l'activité enzymatique de sphingomyélinase acide qui a été franchement basse ou nulle et sur la mise en évidence de mutations génétiques dans le gène de la SMPD1 qui a été réalisée chez 2 patients.

3. Population cible :

Notre travail concerne 4 cas de la NPD-B diagnostiqués dans notre formation durant la période de l'étude.

4. Observations cliniques :

Observation n°1 :

S. est un nourrisson de sexe masculin, né le 02 novembre 2006, admis à l'âge de 08 mois pour bilan d'une hépatosplénomégalie.

S. est issu d'une grossesse bien suivie, menée à terme et d'un accouchement par voie basse avec bonne adaptation à la vie extra-utérine et notion d'ictère néonatal d'évolution favorable.

Le développement psychomoteur et staturo-pondéral est satisfaisant pour l'âge.

S. est issu d'un mariage consanguin au premier degré :

- Le père est âgé de 42 ans et bien portant.
- La mère est âgée de 27 ans, porteuse de la mutation R608del, G4P4E1 (un seul enfant vivant) :
 - G1 : grossesse arrêtée à 08 mois de gestation sans explications.
 - G2 : fils décédé à l'âge de 3 ans d'une méningite.
 - G3 : Frère décédé à l'âge de 6 ans. Diagnostic de la Maladie de Niemann-Pick type B avec mutation R608del du gène SMPD1 à l'état hétérozygote. Pas de mutation retrouvée sur l'autre allèle et pas de cas similaires dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 4 mois par la constatation des parents d'une augmentation progressive du volume abdominal, sans signes associés.

L'examen à l'admission trouve un nourrisson en bon état général, apyrétique et eupnéique ; avec bon développement staturopondéral :

- Poids : 9200 g ; Taille : 72 cm ; PC : 45 cm

S. ne présentait pas de syndrome dysmorphique. La palpation retrouve un abdomen souple avec une hépatomégalie à 9 cm (FH), et une splénomégalie à 3cm (du rebord costal). L'examen cardio-pulmonaire est sans anomalies.

L'examen neurologique retrouve un nourrisson tonique et réactif. Les réflexes ostéotendineux sont vifs et symétriques avec un Babinski en flexion et une force musculaire conservée.

Le développement psychomoteur est en accord avec l'âge.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Conclusion : S est un nourrisson de sexe masculin, âgé de 8 mois, issu de parents consanguins au 1^{er} degré, avec comme antécédent un frère décédé à l'âge de 6 ans par une maladie de Niemann-Pick type B confirmée. Les périodes prénatale, périnatale et post-natale se sont déroulées sans problèmes, qui présente actuellement une hépato-splénomégalie sans signes neurologiques.

Sur le plan paraclinique :

- Une anémie hypochrome microcytaire Hb: 10g/dl; Plaquettes: 535000/mm³; Leucocytes: 16120/mm³ dont 6007 de PNN et 8570 de lymphocytes.
- Au Frottis sanguin : pas de lymphocytes vacuolés.
- Bilan hydro électrolytique non perturbé, et fonction rénale normale.
- Bilan hépatique : ALAT : 109 U/L ; ASAT : 95U/L ; Bilirubine totale et conjuguée : normale ; GGT : 27 U/l.
- Bilan lipidique : Une discrète dyslipidémie avec des triglycérides augmentés.

- Cholestérol total: 1,39 g/l ; HDL : 0,50 g/l; LDL :0,86 g/l ; TG: 2,29 g/l (N < 1,5 g/l)
- **Un Médullogramme** a été fait : présence de nombreuses cellules de surcharge de type Niemann-Pick, de grande taille, à noyau pycnotique et souvent excentré ; et à cytoplasme abondant, bourré de vacuoles juxtaposées occupant toute la surface cytoplasmique, dont l'aspect « spumeux » évoquant une maladie de Niemann-Pick.
- **L'échographie abdominale** a retrouvé une hépatomégalie et splénomégalie homogènes ; la SPM est à 73mm de grand axe.
- **La radiographie du thorax** a montré un syndrome interstitiel réticulaire et micronodulaire.
- **L'examen ophtalmologique** a objectivé une fonction visuelle correcte, avec absence de strabisme. Les réflexes pupillaires étaient présents, et l'examen à la lampe à fente ainsi que le fond d'œil sont revenus sans anomalies.
- **La mesure de l'activité enzymatique leucocytaire** a montré une activité nulle de sphingomyélinase acide avec néanmoins une activité résiduelle importante confirmant le diagnostic de maladie de Niemann Pick de type B. Alors que le dosage de la bêta-Glucocérébrosidase est revenu normal, permettant ainsi l'élimination de la Maladie de Gaucher comme possible diagnostic. Le dosage de lysosphingomyéline est revenu élevé 152.1 ng/ml.

Au total, S. âgé de 08 mois présente une maladie de Niemann-Pick de Type B avec hépatomégalie et splénomégalie homogènes et atteinte pulmonaire interstitielle.

- L'étude génétique réalisée en 2021 a permis l'identification de 2 mutations hétérozygotes dans le gène de la SMPD1 correspondants à :
- **c.1714T > C (p. (Phe572Leu)) ; - c.1829_1831 Del GCC (p. (Arg610del))**

Traitement : simple surveillance

Surveillance :

- La fonction respiratoire (cyanose, tachypnée, gêne respiratoire, douleurs thoraciques)
- Guetter l'apparition d'un syndrome hémorragique en rapport éventuellement avec une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme.
- Surveillance de la croissance staturopondérale

Evolution : A l'âge de 15 ans, S. est en bon état général, eupnéique, SaO₂ : 95% (pas de symptomatologie respiratoire), il présente un retard staturopondéral avec un Poids de 41 Kg(-1DS) et une taille de 147 cm (-1DS) ; un retard pubertaire G1P1 (stade de Tanner)

L'examen trouve une augmentation de l'hépatomégalie avec une flèche hépatique de 12 cm et de la splénomégalie avec une flèche splénique à 14cm.

Le développement psychomoteur est normal, il n'y a pas de notion de syndrome hémorragique durant les années précédentes.

- **L'hémogramme** à objectivé retrouve :
 - Un taux de plaquette à 200000/mm³,
 - Un taux d'hémoglobine à 12,7 g/dl ;
 - Des Leucocytes à 5900/mm³ dont 3200 de PNN et 2000 de lymphocytes
- Le reste du bilan biologique :
- Ferritine : 107 ng/ml
- Hémostase : TP à 79% TCA : 39''/34''
- Ionogramme sanguin : normal, glycémie : 1g/l, la fonction rénale est normale, le taux des Protéines totales à 76 g/l, les Ac anti-transglutaminase sont négatives
- Le bilan thyroïdien est normal.
- **Bilan lipidique** objective une discrète dyslipidémie :
 - Cholestérol total: 1,52 g/l; HDL: **0,27 g/l**; LDL: 1,07 g/l
 - Triglycérides : 0,90 g/l élevés (N < 1,5 g/l)
- **Bilan hépatique** : ALAT = 22 UI/l ; ASAT= 39 UI/l ; Bilirubine Totale= 5 mg/l ; GGT = 12 UI/l
- **AFP** : 2,98 ng/ml
- Bilan phosphocalcique : Calcium = 96mg/l ; Phosphore = 49mg/l
- **Age osseux** : **11 ans** pour un âge chronologique de **14,5 ans**
- **Radiographie de thorax** : normale
- **Echographie abdominale** :
 - Une Hépatomégalie d'échostructure homogène hyperéchogène avec des contours réguliers avec une flèche hépatique à 150 mm à droite et 111 mm à gauche.
 - Une Splénomégalie mesurant 160 x 70mm d'échostructure homogène.

Observation n° 2 :

H. âgée de 18 mois, cadette d'une fratrie de 2, issue d'un mariage consanguin de premier degré, sans antécédents personnels ou familiaux. Elle a été hospitalisée pour une distension abdominale progressive isolée évoluant depuis l'âge de 6 mois.

L'examen clinique retrouve un poids de 9,5 kg (- 1DS) pour une taille de 46,5 cm (M) et un PC à 46,5 (M). Le développement psychomoteur est satisfaisant pour l'âge sans signes neurologiques associés (convulsions, régression ou retard psychomoteur).

L'examen abdominal objective une hépatomégalie avec une flèche hépatique de 10 cm et une splénomégalie palpable à 6 cm du rebord costal gauche (Figure 1-A).

L'examen pleuropulmonaire retrouve une patiente légèrement polypnéique, SaO₂ à 95 % à l'air ambiant, l'auscultation pulmonaire est normale. Le reste de l'examen somatique est normal notamment l'examen neurologique.

Sur le plan paraclinique :

- A l'hémogramme : Une anémie normochrome normocytaire avec Hémoglobine à 8,8 ;

VGM= 59 fl. ; TCMH=17 pg ; Leucocytes à 15000/mm³ dont 4600 de PNN et 8200 de Lymphocytes ; et des plaquettes à 220000/mm³.

- Le frottis sanguin a montré la présence de nombreux lymphocytes vacuolisés.
- Ferritine = 12ng/ml

- Le bilan hépatique a objectivé une cytolysé hépatique :
ALAT=150 UI/l ; ASAT= 85 UI/l ; Bilirubine totale= 3mg/l
- Le bilan lipidique retrouve :
Cholestérol Total=1,45 g/l; HDLc= 0,40; LDLc= 0,90; TG= 2g/l (N < 1,5 g/l)
- Les sérologies virales : CMV, EBV, VIH : négatives
- **L'échographie abdominale** a montré une hépatosplénomégalie homogène. (Flèche hépatique à 11cm et splénique à 9 cm).
- **Le myélogramme** a montré une moelle riche avec présence de nombreux histiocytes vacuolés leur donnant un aspect spumeux, parfois remplis de granulations colorées en bleu intense à la coloration May-Grünwald-Giemsa.
- **La radiographie du thorax (Fig. B)** a objectivé un syndrome interstitiel.
- **L'examen ophtalmologique + Fond d'œil (Fig. C)** a objectivé la présence d'une tache rouge cerise de la macula.
- **L'examen La mesure de l'activité enzymatique intraleucocytaire** a montré un déficit en ASMase : 0,4 $\mu\text{mol/L/h}$ pour une valeur normale > 1,2.
- **Etude génétique en cours .**

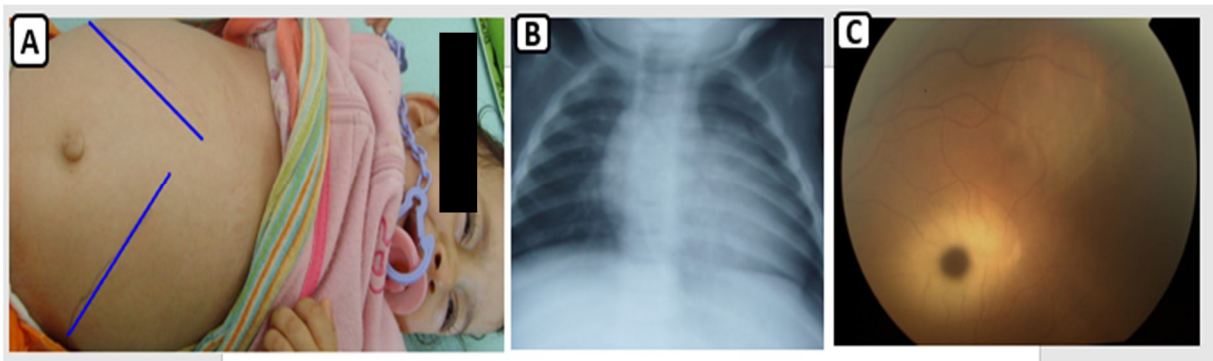


Figure 1: A : Ballonnement abdominale, B : Rx de thorax : syndrome interstitiel, C : Fond d'œil : Tâche rouge cerise.

Conclusion : H. âgée de 18 mois présente une maladie de Niemann Pick type B suspectée sur les données cliniques (hépatosplénomégalie) sans signes neurologiques associés, la présence de cellules de surcharge de type Niemann Pick sur le myélogramme, le syndrome interstitiel sur la radiographie de thorax et la tache rouge cerise à l'examen du fond d'œil. Elle a été confirmée par la mesure de l'activité enzymatique leucocytaire qui a montré une activité effondrée de sphingomyélinase acide.

Traitement : Antibiothérapie par macrolide et traitement de l'anémie carencielle par du fer

Surveillance :

- La fonction respiratoire (cyanose, tachypnée, gêne respiratoire, douleurs thoraciques)
- Guetter l'apparition d'un syndrome hémorragique en rapport éventuellement avec une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme.
- Surveillance de la croissance staturopondérale

Evolution :

A l'âge de 3 ans, H. va bien, eupnéique, SaO₂ : 95% (pas de symptomatologie respiratoire), elle présente un retard staturopondéral avec un poids de 13 Kg (M) et une taille de 90 cm (-1DS),

L'examen trouve une légère augmentation de l'hépatomégalie avec une flèche hépatique de 12 cm et de la splénomégalie avec une flèche splénique à 10 cm.

Le développement psychomoteur est normal, elle n'a pas présenté de syndrome hémorragique.

- **L'hémogramme** est sensiblement normal
- **Bilan hépatique** : ALAT :120UI/l ASAT :70UI/l Bilirubine Totale : 2mg/l
- **Bilan phosphocalcique** : Calcium : 80mg/l ; Phosphore : 35 mg/l
- **Hémostase** : TP à 80 % TCA : 37''/34''
- **Ionogrammes sanguins** : normal
- **La fonction rénale** est normale avec une urée à 0,2g/l et une créatinine à 4mg/l
- **Bilan lipidique** : Une dyslipidémie avec des triglycérides, cholestérol total et LDL augmentés, l'HDL cholestérol est diminué.

Cholestérol total: 1,95g/l; LDLc: 1,1 g/l ; HDLc : 0,3 g/l ; Triglycerides : 2,30 g/l (N < 1,5 g/l)

- **Radiographie de thorax** : discret syndrome interstitiel
- **Echographie abdominale** : hépatosplénomégalie homogène

Observation n°3 :

S.E enfant de sexe masculin, âgé de 4 ans et demi, 2^{ème} d'une fratrie de 2, est hospitalisé pour bilan étiologique d'une hépatosplénomégalie apparue depuis l'âge de 6 mois.

Les périodes prénatale, périnatale et post natale se sont déroulées sans problèmes. Il y a une notion d'hospitalisation à l'hôpital de Marrakech à l'âge de 6mois pour une hépatosplénomégalie sans signes neurologiques.

S.E est issu d'un mariage consanguin de 1^{ier} degré, ses parents et son frère âgé de 8ans sont bien portants. Il n'y a pas de cas similaires dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à la période néonatale, par la constatation des parents d'une distension abdominale motivant la consultation au CHU de Marrakech où plusieurs bilans ont été réalisés, dont une ponction biopsie hépatique qui est revenue non concluante. Il fut ainsi adressé à notre formation pour complément d'investigations.

L'examen clinique à l'admission retrouve un enfant en bon état général, conscient apyrétique et stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Il pèse 17kg (M) pour une taille de 115 cm (+1DS) et un PC à 50 cm (+1DS). Aucun syndrome dysmorphique n'a été noté.

La palpation retrouve un abdomen souple, une hépatomégalie à bord antérieur mou et indolore avec une flèche hépatique à 13 cm et une splénomégalie à 9 cm (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) .

L'auscultation cardiopulmonaire a été sans anomalies.



Figure 2: Ballonnement abdominal

L'examen neurologique trouve une force musculaire conservée, des réflexes présents et symétriques, et un Babinski en flexion. Le développement psychomoteur en accord avec l'âge. Le reste de l'examen est sans particularités.

Conclusion clinique : Il s'agit donc d'un enfant de 4 ans ayant comme antécédent une consanguinité au 1^{er} degré, qui présente depuis la naissance une distension abdominale, et chez qui l'examen clinique retrouve une hépatosplénomégalie.

▪ **Un bilan biologique** a été fait :

- Hb= 12,1 g/dl, VGM= 86,7; CCMH= 34,8; Plaquettes= 239000/mm³;
- Leucocytes= 5800/mm³ dont 1800 de PNN et 3200 de Lymphocytes.
Le frottis sanguin ne trouve pas de lymphocytes vacuolés.
- Ionogramme sanguin et bilan rénal normaux avec une Urée à 0,24g/l et une Créatinine à 2,1 mg/l. Protéines totales= 74g/l
- AFP= 4,8 UI/ml

- **Le bilan hépatique** : ASAT= 175 U/L, ALAT= 160 U/L GGT= 35U/L, PAL= 168 U/L, LDH= 270 U/L ; Bilirubine Totale = 9,5 mg/l, Bilirubine directe= 3,1 mg/l.
- **Le bilan lipidique** : Cholestérol total : 1,75 g/l (N < 1,5 g/l) ; HDLc = 0,34 g/l -bas- N = [0,4 et 0,6]; LDLc= 1,10g/l (N < 1 g/l) ; Triglycerides= 1,6 g/l (N< 1,5 g/l).
- Bilan de crase sanguine : TP = 93% ; TCA= 1,1
- Chromatographie des acides aminés dans le sang et dans les urines : normale
- Cycle glycémique : normal
- **Bilan auto-immun : négatif** :
 - AC anti-nucléaire ; AC anti-cytosol ; AC anti muscles lisses ; AC anti LKM1 : négatifs
 - AC anti-thyroglobuline $\leq$ 10UI/ml, AC anti-peroxydases : 13,9 UI/ml.
 - **Un Médullogramme** est fait revenu non concluant.
 - **Echographie abdominale** : foie augmenté de volume, de contours réguliers et d'échostructure homogène, sans lésion focale circonscrite suspecte, avec flèche hépatique mesurée à 13,4 cm selon la coupe sagittale médio-claviculaire, en rapport avec une hépatomégalie homogène. Splénomégalie mesurant 10 cm.
 - **Radiographie de poumon** : normale
 - **Ponction biopsie hépatique** : Aspect morphologique d'une maladie de surcharge hépatique évoquant en premier lieu la maladie de Niemann Pick B sur fond de cirrhose hépatique.
 - **Examen ophtalmologique** : normal

- **La mesure de l'activité enzymatique leucocytaire** a montré une activité abaissée de sphingomyélinase acide. L'activité de la bête-Glucocérébroside était normale écartant la Maladie de Gaucher.
- **L'étude génétique** : n'a pas été réalisée.

Le diagnostic retenu est celui d'une maladie de Niemann Pick de type B en raison de l'absence d'atteinte neurologique.

Traitement : symptomatique

Surveillance :

- La fonction respiratoire (cyanose, tachypnée, gêne respiratoire, douleurs thoraciques)
- Guetter l'apparition d'un syndrome hémorragique en rapport éventuellement avec une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme.
- Surveillance de la croissance staturopondérale

Evolution : l'enfant a continué son suivi à l'hôpital de Marrakech, on n'a pas pu avoir l'évolution de ce patient.

Observation n°4 :

J. petite sœur de S. (Observation n°1), est née le 21 mars 2016. Elle a été vue pour la première fois en 2019 à l'âge de 3 ans pour ballonnement abdominal.

Les périodes prénatale, périnatale et post natale se sont déroulées sans problèmes, en dehors d'un ictère néonatal d'évolution favorable.

J. est issue d'un mariage consanguin au premier degré :

- Le père est âgé de 42 ans et bien portant.
- La mère est âgée de 27 ans, porteuse de la mutation R608del, G5P5E2 (deux enfants vivants):
 - G1 : grossesse arrêtée à 08 mois de gestation sans explications.
 - G2 : fils décédé à l'âge de 3 ans d'une méningite.
 - G3 : Frère décédé à l'âge de 6 ans. Diagnostic de la NPD-B
 - G4 : Frère âgé de 14 ans (Observation n°1), suivi pour une NPD-B avec 2 mutations hétérozygotes dans le gène SMPD1 : c.1714T > C (p. (Phe572Leu)) ; c.1829_1831 Del GCC (p. (Arg610del))

La clinique retrouve un enfant en bon état général avec bon développement psychomoteur.

L'examen abdominal trouve une hépatosplénomégalie avec une flèche hépatique à 10 cm et une flèche splénique à 9 cm, le reste de l'examen est normal en particulier l'examen neurologique.

Sur le plan paraclinique :

- ♦ Hémogramme :
 - Une anémie : Hb=12,4g/dl
 - Plaquettes=265000/mm³ ;
 - Leucocytes= 8900/mm³
- ♦ Bilan hépatique :
 - ASAT= 30UI/l ;
 - ALAT= 50 UI/l ;
 - Bilirubine totale= 4 mg/l ;
- ♦ Bilan lipidique : non fait



Figure 3: bords de l'Hépatosplénomégalie

- ♦ **L'échographie abdominale** met en évidence :
 - Une hépatomégalie de contours réguliers et d'échostructure hyperéchogène homogène avec flèche hépatique mesurant 12 cm.
 - Une splénomégalie d'échostructure homogène mesurant 103×65 mm
- ♦ **La radiographie du thorax** montre un syndrome interstitiel.
- ♦ **TDM thoracique** : syndrome interstitiel micronodulaire diffus.

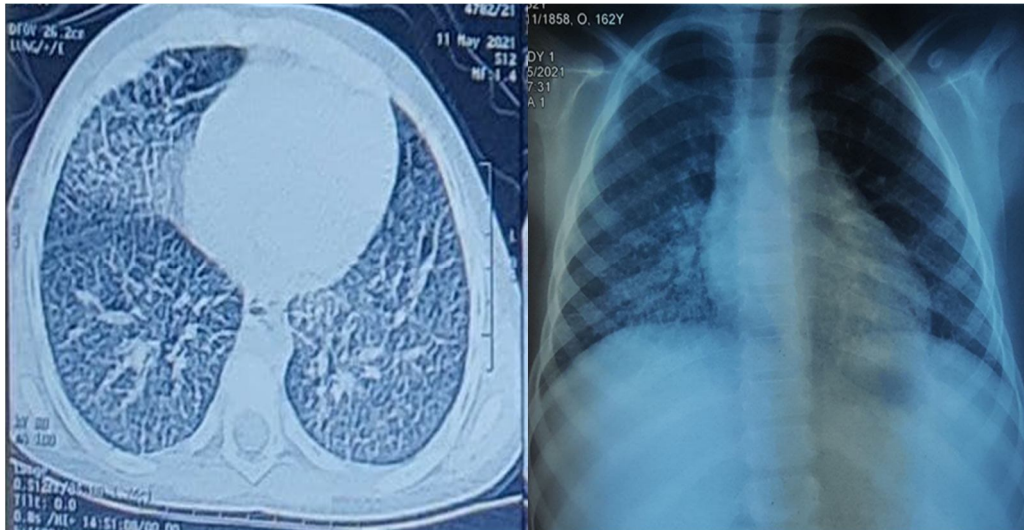


Figure 4: *G-Rx Thorax : Sd interstitiel; D-TDM thoracique : syndrome interstitiel micronodulaire diffus*

♦ **TDM abdominale:**

- Hépatomégalie homogène avec flèche hépatique à 15 cm
- Splénomégalie homogène avec flèche splénique à 13,5

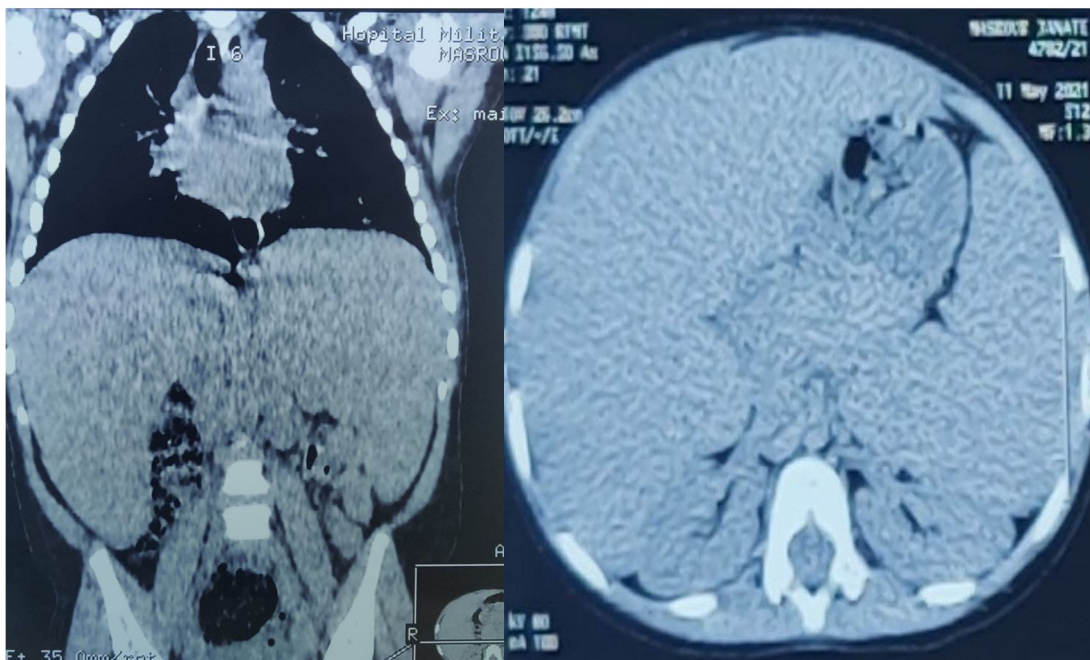


Figure 5: *TDM abdominale avec reconstruction*

- ♦ **La mesure de l'activité enzymatique leucocytaire** a montré une activité nulle (=0) de sphingomyélinase acide, et normale de la b β -Glucoc $\acute{e}$ rebrosidase, $\acute{e}$ liminant ainsi la Maladie de Gaucher et confirmant le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick de type B. Le dosage de la lysosphingomy $\acute{e}$ line est revenu $\acute{e}$ lev $\acute{e}$: 137,6 ng/ml .
- ♦ **L' $\acute{e}$ tude g $\acute{e}$ n $\acute{e}$ tique** r $\acute{e}$ alis $\acute{e}$ e a permis l'identification de 2 mutations h $\acute{e}$ t $\acute{e}$ rozygotes du g $\acute{e}$ ne SMPD1 identiques $\acute{a}$ ceux trouv $\acute{e}$ chez son fr $\acute{e}$ re S. **c.1714T > C (p. (Phe572Leu)) ; c.1829_1831 Del GCC (p. (Arg610del))**

Traitement : simple surveillance.

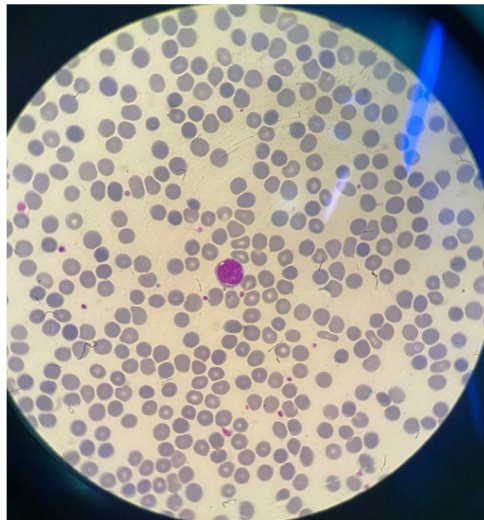


Figure 6: Lymphocytes avec vacuoles intracytoplasmiques

Evolution :

J. est actuellement $\acute{a}$ g $\acute{e}$ e de 5ans, avec un d $\acute{e}$ veloppement psychomoteur satisfaisant, un examen neurologique normal, une fonction respiratoire conserv $\acute{e}$ e, avec persistance de l'h $\acute{e}$ patospl $\acute{e}$ nom $\acute{e}$ galie.

- Poids : 16 kg (M) ; Taille : 107 cm (M).
- **L'hémogramme:** Taux d'hémoglobine à 13 g/dl ; Leucocytes : 9500 /mm³ dont 3800 de PNN et 4550 de lymphocytes, Plaquettes à 225000 /mm³.
- **Frottis sanguin** : présence de rare lymphocytes avec vacuoles intracytoplasmiques contenant parfois des granulations azurophiles.
- Ferritine : 80 ng/ml
- Hémostasie : TP à 83% TCA : 38''/34''
- Ionogramme sanguin : normal, glycémie : 0,81 g/l, la fonction rénale est normale, le taux des Protéines totales à 779 g/l, les Ac antitransglutaminase sont négatives
- **Bilan lipidique** retrouve une **discrète dyslipidémie** avec HDLc diminué ; le Cholestérol total, LDLc et les triglycérides étaient dans les normes.
 - ✓ Cholestérol total: 1,52 g/l; **HDL: 0,25 g/l**; LDL: 1,07 g/l
 - ✓ Triglycérides : 0,90 g/l élevés
- **Bilan hépatique** : ALAT : 37 UI/l ; ASAT : 62 UI/l ; Bilirubine Totale : 5 mg/l ; GGT : 12UI/l
- AFP: < 2 ng/ml
- Bilan phosphocalcique: Calcium :92 mg/l ; Phosphore : 41 mg/l ; PAL : 252UI/l
- **Radiographie de thorax** : syndrome interstitiel
- **TDM thoracique** : syndrome interstitiel micronodulaire diffus
- **TDM abdominale** : Hépatomégalie homogène (FH=15 cm), Splénomégalie homogène (FS=13,5 cm)



Résultats



1. Age des patients :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 2 ans et 3 mois.

- Extrémités [8 mois – 4 ans].

2. Sexe :

Le sexe ratio de notre série est égal à 1, deux garçons pour deux filles.

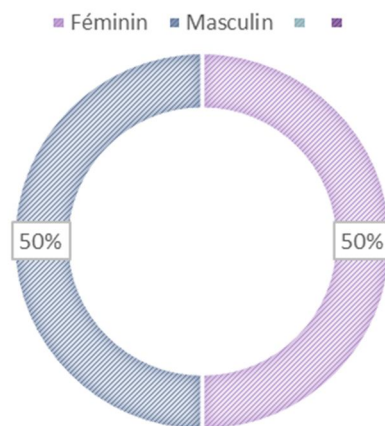


Figure 7: Répartition des patients selon le sexe

3. Antécédents :

♦ Les Antécédents personnels :

Tous les patients de notre série sont issus de grossesses bien suivies, et les périodes prénatale, périnatale et postnatale étaient sans particularités. Hormis un ictère néonatal de bonne évolution noté chez deux de nos patients, aucun antécédent particulier n'a été relevé.

♦ Les Antécédents Familiaux :

- La consanguinité a été retrouvée chez tous nos patients (100%), il s'agissait d'une consanguinité de premier degré.
- Deux de nos patients sont frère et sœur avec un antécédent de frère décédé à l'âge de 6 ans d'une maladie de Niemann-Pick Type B . Pour les deux autres patients, il n'y avait pas de cas similaires dans la famille.

4. Manifestations cliniques :

4.1. L'âge d'apparition des premiers symptômes :

L'âge moyen de présentation est de 1 an.

- Extrémités [4 mois – 3 ans]

4.2. Le motif de consultation :

Le motif de la première consultation est commun entre tous les patients de notre série. Les parents ramenaient leurs enfants consulter essentiellement pour une distension abdominale.

Le motif d'hospitalisation était pour deux de nos patients une distension abdominale, et pour les deux autres le motif était le diagnostic étiologique d'une hépatosplénomégalie.

4.3. Manifestations cliniques lors du diagnostic :

- Le tableau clinique était dominé principalement par l'hépatosplénomégalie, chez des patients en bon état général avec examens neurologique et cardio pulmonaire normaux.
- Pour un seul patient il y avait un léger retard pondéral.

- Le développement psychomoteur était satisfaisant pour l'âge de nos des patients.
- L'examen ophtalmologique a retrouvé une tache rouge cerise maculaire chez 1 patient.

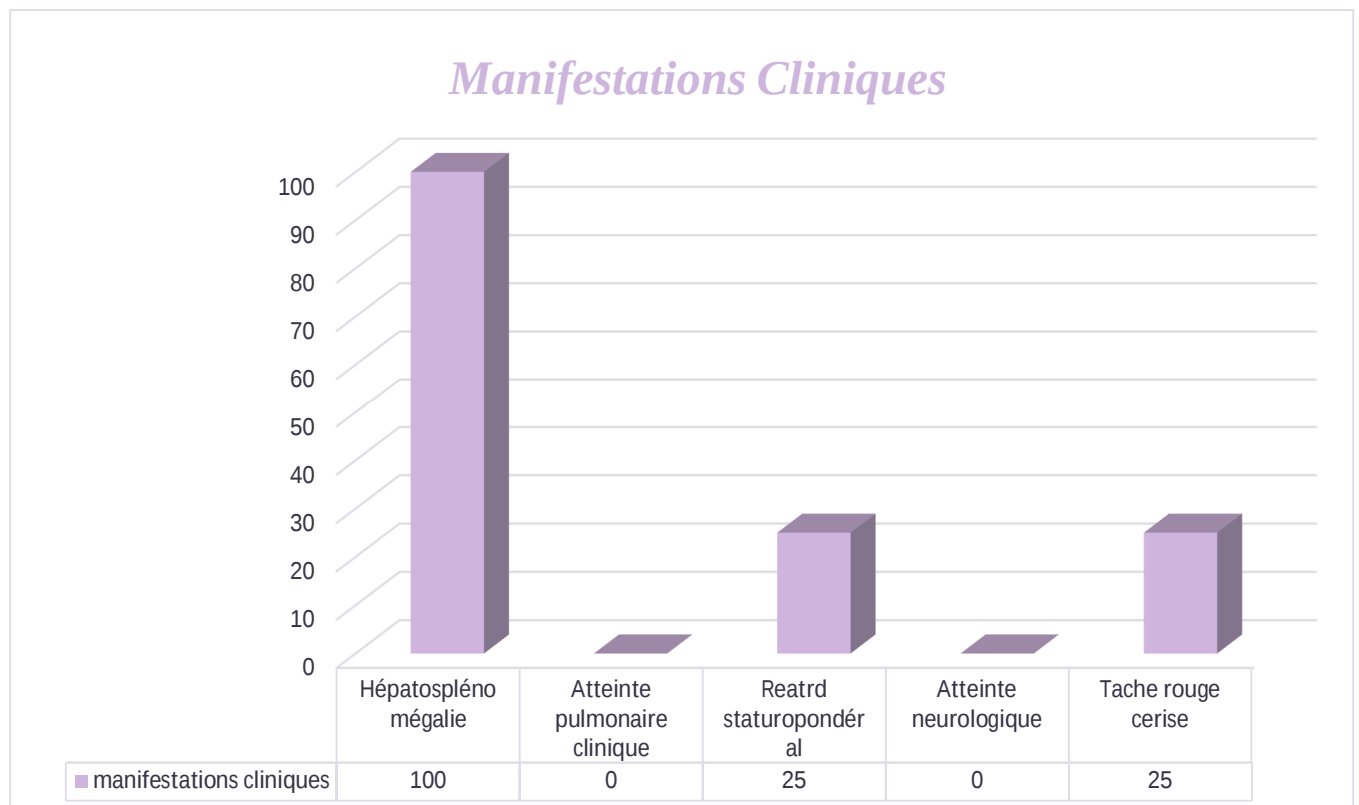


Figure 8: Principales manifestations cliniques en % au moment du diagnostic

Tableau I: Données cliniques et démographiques des patients

	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Consanguinité	Au 1 ^{er} degré	Au 1 ^{er} degré	Au 1 ^{er} degré	Au 1 ^{er} degré
Cas similaires dans la famille	Oui : frère décédé par la NPD-B	Non	Non	Oui : sœur du Patient n°1
Age de présentation	4 mois	6 mois	6mois	3ans
Age du diagnostic	8 mois	18 mois	4 ans	3 ans
Clinique	- Hépatosplénomégalie : FH : 9 cm FS : 3 cm du rebord costal - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Pas de retard staturo-pondéral - Fonction pulmonaire conservée - Pas de syndrome dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque	- Hépatosplénomégalie FH : 10 cm FS : 6 cm du rebord costal - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Léger retard pondéral (-1DS) - Légèrement polypnéique - Pas de syndrome dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque	- Hépatosplénomégalie FH : 13 cm FS : 9 cm - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Pas de retard staturopondéral - Fonction respiratoire conservée - Pas de S^d dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque	- Hépatosplénomégalie FH : 10 cm FS : 9 cm - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Pas de retard staturopondéral - Fonction respiratoire conservée - Pas de syndrome dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque

5. Manifestations radiologiques

5.1. Echographie abdominale et TDM abdominale :

L'échographie et la TDM abdominales confirmaient la présence de l'hépatosplénomégalie et son caractère homogène commun chez tous les patients de notre série.

Tableau II: Moyenne des flèches hépatique et splénique

	Moyenne flèche en cm	Intervalle
Flèche hépatique	12.13	11 – 13.4
Flèche Splénique	9.15	7.3 – 10.3

5.2. Radiographie du thorax et TDM thoracique :

Bien que la clinique n'a pas trouvé d'anomalies sur le plan pulmonaire, l'imagerie montre une atteinte pulmonaire interstitielle diffuse chez 75% des patients. Au scanner ce syndrome interstitiel est dit aussi micronodulaire.

On n'a donc pas trouvé une corrélation entre la fonction pulmonaire clinique et les données de l'imagerie.

6. Manifestations biologiques et cytopathologiques :

6.1. L'Hémogramme :

A l'hémogramme une anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée chez 50% des patients ; avec des taux normaux de leucocytes et de plaquettes.

Le frottis sanguin montre des lymphocytes vacuolés au niveau du sang périphérique.

6.2. Le Bilan Hépatique :

Une élévation légère à modérée des transaminases a été retrouvée chez 75% des patients, sans signes d'insuffisance hépatocellulaire. Le bilan de cholestase est sans anomalie.

Le taux sérique des amino-transférases ayant un mauvais reflet de l'importance des lésions hépatiques, le bilan a été complété par le Taux de Prothrombine (TP) et l'alpha-fœto-protéine (AFP), qui sont revenus normaux pour tous les cas de la série.

6.3. Le Bilan Lipidique :

J. n'a pas bénéficié du bilan lipidique au moment du diagnostic.

Pour les autres patients, le bilan lipidique a été légèrement à modérément perturbé avec en commun pour tous des triglycérides (TG) augmentés.

Normes considérées : - Triglycérides < 150 mg/dl; - Cholestérol total < 150 mg/dl - HDLc > 40 mg/dl ; - LDLc < 110 mg/dl

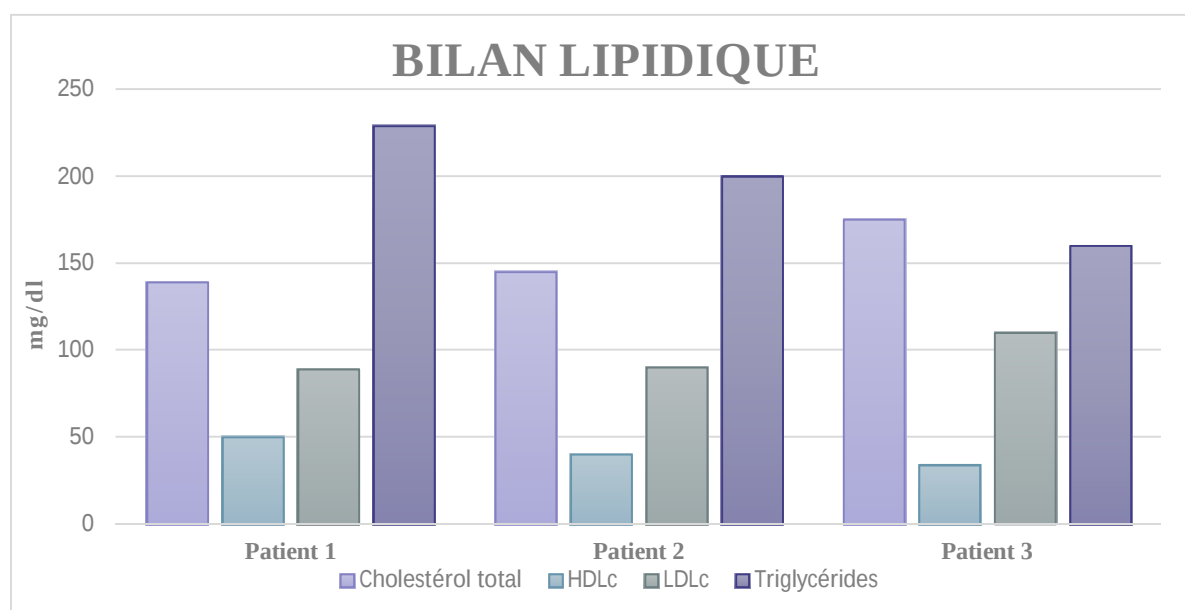


Figure 9: Bilan lipidique au moment du diagnostic

6.4. La biopsie hépatique et myélogramme :

La biopsie hépatique réalisée chez un seul patient, revenait en faveur d'un aspect morphologique de surcharge évoquant la NPD-B sur fond de cirrhose.

Le myélogramme fait chez 3 patients, est revenu non-concluant pour un et montrant de nombreuses cellules spumeuses type Niemann-Pick pour les deux autres.

7. Diagnostic :

Comme précisé auparavant, la maladie de Niemann-Pick type B a été suspectée sur la base de ses caractéristiques : clinique (HSPM), Biochimique et cytologique (dyslipidémie, anomalie de l'hémogramme, lymphocytes vacuolés...), la présence de la tache rouge cerise à l'examen ophtalmologique et radiologique (syndrome interstitiel pulmonaire, HSPM).

La confirmation a été faite sur la base des résultats des études suivantes :

7.1. Mesure de l'activité enzymatique de la sphingomyélinase acide :

L'activité de l'ASMase étudiée au niveau des lymphocytes cultivés, a été effondrée voire nulle chez 100% de nos malades

Tableau III: Données biologiques des patients de notre série

Paramètres	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4
Hémoglobine (g/dl)	10	8.2	12.1	12.4
Taux de Leucocytes ($\times 10^9/L$)	16.12	15.0	5.8	8.9
Taux de Plaquettes ($\times 10^9/L$)	535	220	239	265
Lipides (mg/dl)				Dernier contrôle
Cholestérol total	139	145	175	152
HDLc	50	40	34	25
LDLc	89	90	110	107
Triglycérides	229	200	160	90
Bilan Hépatique				
ASAT (U/L)	95	85	175	30
ALAT (U/L)	109	150	160	50
Bilirubine totale (mg/dl)	Normale	0.3	0.95	0.4
Dosage Enzymatique Leucocytaire ($\mu\text{mol/L/h}$)				
B-Glucosidase	5.8	-	Normale	7,1
Sphingomyélinase Acide $\mu\text{mol/L/h}$	0	0.4N (> 1.2)	Diminuée	0

7.2. Taux de la lysosphingomyéline :

La lysosphingomyéline, comme plusieurs sphingolipides, est généralement élevée dans la maladie de Niemann-Pick. Son taux a été mesuré chez S. et J. sur des échantillons de gouttes de sang séchées. Les taux étaient respectivement 152.1 ng/ml et 137,6 ng/ml pour une normale qui ne doit dépasser 70 ng/ml. Ces résultats rejoignent l'activité effondrée de l'ASMase et confirme le diagnostic de la NPD-B.

7.3. Mesure de l'activité de la Glucocérébrosidase :

La Glucocérébrosidase est l'enzyme déficiente dans la maladie de Gaucher. Chez les 2 patients chez qui ce dosage a été fait, l'activité de la Glucocérébrosidase a été normale permettant d'écarter la maladie de Gaucher et de retenir la NPD-B comme diagnostic confirmé.

7.4. L'étude génétique :

Effectuée chez 2 de nos patients, frère et sœur, l'étude génétique a mis en évidence chez les deux, les mêmes mutations hétérozygotes :

c.1714T > C (p.(Phe572Leu)) ;

c.1829_1831 del GCC (p.(Arg610del))

La mutation **(p. (Arg610del))** est la mutation standard de la NPD type B, et la plus répandue chez les maghrébins. La deuxième mutation **c.1714T > C (p.(Phe572Leu))** est une mutation faux sens rapportée dans la NPD type A par Toth en 2011 [2].

8. Traitement et suivi :

Comme la maladie de Niemann-Pick n'a toujours pas de traitement étiologique, et que l'ensemble de nos patients étant en bon état général, la prise en charge s'est limitée à une simple surveillance guettant :

- La fonction respiratoire (cyanose, tachypnée, gêne respiratoire, douleurs thoraciques)
- L'apparition d'un syndrome hémorragique en rapport éventuellement avec une thrombopénie secondaire à un hypersplénisme.
- Surveillance de la croissance staturopondérale
- L'aggravation du profil lipidique.
- L'apparition de signes d'insuffisance hépatique.

Pour une de nos patiente une supplémentation en fer était nécessaire pour la correction d'une anémie carrentielle.et un traitement antibiotique aux macrolides pour une infection pulmonaire.

Tableau IV: Principales données cliniques et paracliniques des quatre patients				
	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin
Consanguinité	Au 1 ^{er} degré	Au 1 ^{er} degré	Au 1 ^{er} degré	Au 1 ^{er} degré
Cas similaires dans la famille	Oui : frère décédé par la NPD-B	Non	Non	Oui : sœur du Patient n°1
Age de présentation	4 mois	6 mois	6mois	3ans
Age du diagnostic	8 mois	18 mois	4 ans	3 ans
Clinique	- Hépatosplénomégalie - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Pas de retard staturo-pondéral - Fonction pulmonaire conservée - Pas de syndrome dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque	- Hépatosplénomégalie - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Léger retard pondéral - Légèrement polypnéique - Pas de syndrome dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque	- Hépatosplénomégalie - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Pas de RSP - Fonction respiratoire conservée - Pas de Sd dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque	- Hépatosplénomégalie - Pas de signes neurologiques et/atteinte cognitive - Pas de retard staturo-pondéral - Fonction respiratoire conservée - Pas de syndrome dysmorphique - Pas d'atteinte cardiaque
Hémogramme	- Anémie microcytaire hypochrome - Taux de plaquettes normal - Taux de leucocytes normal - Frottis : Pas de lymphocytes vacuolisés	- Anémie hypochrome microcytaire - Taux de plaquettes normal - Taux de Leucocytes normal - Frottis : nombreux lymphocytes vacuolisés	- Taux d'hémoglobine normal - Taux de plaquettes normal - Taux de leucocytes normal - Frottis : Pas de lymphocytes vacuolisées	- Anémie carentielle - Taux de plaquettes normal - Taux de Leucocytes normal - Frottis : rares lymphocytes vacuolés
Bilan hépatique	- Cytolyse hépatique légère	- Cytolyse hépatique +/- importante.	- Cytolyse hépatique légère	- Fonction hépatique normale
Bilan lipidique	- CT normal - HDLc et LDLc normaux - TG élevées	- CT normal ; HDLc normal bas et LDLc normal - TG élevées	- CT élevé ; HDLc diminué et LDLc normal haut - TG limite haute	Non fait initialement
Myélogramme	Nombreuses cellules spumeuses : Cellules de Niemann-Pick	Cellules de surcharge type Niemann-Pick	Non concluant	Non fait
Examen ophtalmologique	- Normal	- Présence d'une tâche rouge cerise	- Normal	- Normal
Echographie abdominale	- Hépatomégalie homogène - Splénomégalie à 7,3 cm	- HPSM homogène - FH= 11 cm - FS= 9 cm	- Hépatomégalie homogène, FH= 13	- Hépatomégalie homogène ; FH=12 cm - Splénomégalie homogène 10 cm de grand axe
Rx de thorax et/ TDM thoracique	- Syndrome interstitiel	- Syndrome interstitiel	- Normale	- Syndrome interstitiel
Ponction biopsie hépatique	- Non-faite	- Non-faite	- Aspect morphologique de surcharge évoquant la NPD-B sur fond de cirrhose	- Non faite
Dosage de l'activité enzymatique leucocytaire	- B- Glucosidase : normale - ASMase : nulle	- ASMase : effondrée	- B- Glucosidase : normale - ASMase : abaissée	- B- Glucosidase : normale - ASMase : nulle
Etude génétique	(p.(Phe572Leu)) ; (p. (Arg610del))	En cours	Non réalisée	(p.(Phe572Leu)) ; (p. (Arg610del))
Traitement	Simple surveillance	- Antibiothérapie par macrolide - Supplémentation en Fer	Symptomatique	Simple surveillance
Evolution	- Retard staturopondéral et pubertaire - Augmentation de l'HSPM - Début d'hypersplénisme - Pas de s^d hémorragique - Développement psychomoteur normal - Normalisation de transaminases - Apparition de dyslipidémie : baisse significative de l'HDLc	- Retard statural - Augmentation de l'HSPM - Aggravation du profil lipidique par baisse de l'HDLc et élévation du LDLc et des TG - S^d Hémorragique (-) - Développement psychomoteur normal	Suivi à Marrakech	- Pas de retard staturopondéral - Persistance de l'HSMG - Apparition d'une discrète dyslipidémie avec baisse de l'HDL - Légère élévation des TG - Syndrome interstitiel pulmonaire

9. L'évolution des patients :

Le suivi n'a pas été possible pour un de nos patients qui a continué sa prise en charge dans une autre formation. L'évolution des trois autres cas a bien été observée lors des consultations de surveillance au niveau de notre service.

Cliniquement l'évolution a été marquée pour tous nos patients par la persistance de l'hépatosplénomégalie, l'augmentation des flèches hépatique et splénique, l'apparition d'un retard staturopondéral et/ou pubertaire chez les 2/3 des cas, avec absence de manifestations hémorragiques, et conservation de la fonction respiratoire, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. Le développement psychomoteur est resté satisfaisant pour nos patients.

Tableau V: Evolution des flèches hépatique et splénique

	Patient n° 1		Patient n° 2		Patient n° 4	
	diagnostic	évolution	diagnostic	évolution	diagnostic	évolution
Flèche hépatique (cm)	9	15	11	12	10	15
Flèche splénique (cm)	7,3	16	9	10	9	13,5

Sur le plan paraclinique :

- L'hémogramme est sensiblement normal, avec correction de l'anémie pour les patients 1 et 2, et présence de toutes les autres lignées à un taux normal.
- Le taux des transaminases s'est normalisé pour les Patient n°1 et 4 ; et a diminué pour la patiente n°2.

- Le Taux de Prothrombine (TP) est resté dans les normes durant toute la période du suivi.
- Le bilan lipidique a été objet d'une aggravation vers un profil athérogène, avec diminution de l'HDLc et augmentation des LDLc et du cholestérol total.
- L'âge osseux mesurée chez le patient n°1 est retardé de 3 ans et demi.

EVOLUTION DU PROFIL LIPIDIQUE CHEZ LES PATIENTS 1 ET 2

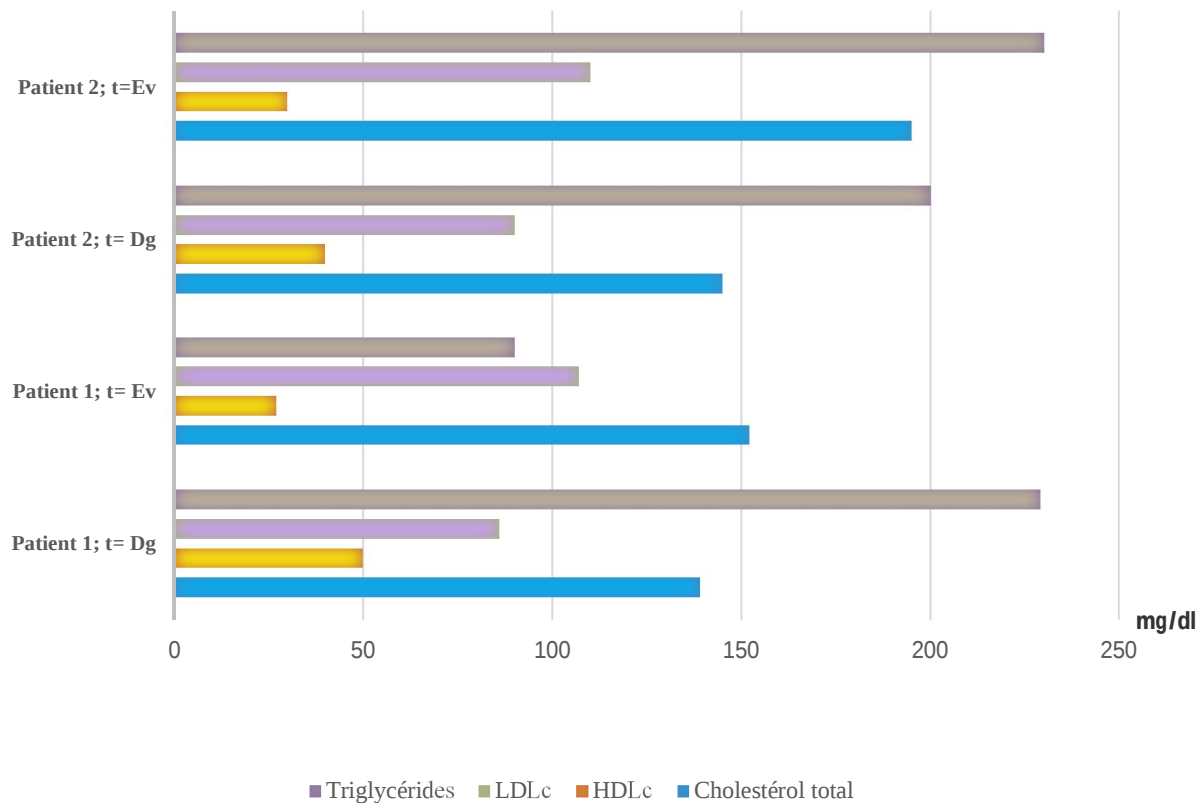


Figure 10: Evolution du profil lipidique



Discussion



Dans cette partie, les données démographiques, cliniques et paracliniques seront comparées à d'autres séries de cas concernant des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick type B.

Tableau VI: Type et principales conclusions des séries de cas .

Référence	Type de l'étude	Patients	Objectif(s)	Principales conclusions
Wasserstein et al. 2004 [3]	Prospective longitudinale	NPD B, N= 29 (2-64 ans à l'entrée dans l'étude)	Histoire naturelle de la NPD-B	L'histoire naturelle de la NPD B se caractérise par une hépatosplénomégalie avec hypersplénisme progressif, une aggravation du profil lipidique athérogène, une détérioration progressive de la fonction pulmonaire et un dysfonctionnement hépatique stable.
McGovern et al. 2008 [4]	Prospective transversale	NPD B, N= 59	Critères d'évaluation appropriés pour les futurs essais cliniques	Les patients atteints de NPD B présentent une atteinte multi systémique et des phénotypes cliniques variables. Presque tous présentaient une splénomégalie, une hépatomégalie et une pneumopathie interstitielle. Symptômes courants : saignements (49 %), infections pulmonaires (42 %), essoufflement (42 %) et douleurs articulaires/des membres (39 %) ; faibles plaquettes, valeurs lipidiques et tests de la fonction hépatique anormaux. Retard de croissance à l'adolescence.
Lidove et al. 2016 [5]	Rétrospective	NPD B (N= 28 adultes)	Phénotype clinique, et examens biologiques.	Fréquence de gammapathie monoclonale type MGUS

1. Historique :

L'élucidation d'une maladie héréditaire de stockage passe essentiellement par la description clinique, la détermination des anomalies structurales et biochimiques, pour arriver enfin au déchiffrement du code génétique altéré. Il serait donc intéressant de récapituler les étapes qui ont jalonné la route vers la connaissance de la maladie de Niemann-Pick (NPD).

En 1914, Albert Niemann, un pédiatre allemand, décrit un patient présentant un tableau clinique inconnu jusqu'alors. 'Irène. D', nourrisson d'origine juive ashkénaze, souffrait d'une hépatosplénomégalie massive et d'une maladie neurodégénérative à progression rapide, qui a entraîné sa mort à l'âge d'un an et demi [6].

À l'autopsie, le foie, la rate et les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés, jaunes et gras, remplacés pour la plupart par de grandes cellules vacuolées que Niemann croyait similaires, mais non identiques à celles de la maladie de Gaucher [7].

Bien que Niemann ait clairement différencié cette maladie de la maladie de Gaucher, de nombreux patients présentant des manifestations neurologiques précoces ont été classés ultérieurement comme une variante de la maladie de Gaucher. Ce n'est qu'en 1927, après un examen approfondi des dossiers médicaux et des études morphologiques, que Ludwig Pick a déterminé la 'splénomégalie à cellules lipoïdes'¹, comme entité clinique indépendante. Ainsi est né l'éponyme : Maladie de Niemann-Pick (NPD) [8,9].

¹ Appellation initiale de la NPD, adoptée par plusieurs pathologistes, dont Ludwig Pick.

Si la différenciation clinique entre les deux maladies de surcharge était devenue possible jusque-là , la nature du produit stocké faisait toujours objets de plusieurs controverses [9].

Bloom et Kern , dans une analyse chimique et microchimique comparative entre une rate de la maladie de Gaucher et une rate de la NPD, avancent que le matériel stocké dans la NPD est de nature lipidique, et supposent qu'il appartient au groupe des 'Phospholipides' [10].

En 1930, dans leurs recherches un peu plus détaillées, Epstein et Lorenz ont conclu qu'il s'agissait d'un fort enrichissement en "lécithine soluble dans l'éther et probablement, en outre, en phosphatides jusqu'ici indifférenciés, insolubles dans l'éther mais solubles dans l'alcool"[11,12]

Quelque temps plus tard, Klenk, dans son article pionnier publié en 1934, reconnaît la sphingomyéline (SM) comme le principal lipide stocké, après avoir réussi à l'isoler sans difficultés, et introduit ainsi la première définition exacte de la maladie, qui à l'époque correspondait encore au type A. La définition chimique a largement influencé l'histoire ultérieure de la maladie [9,12].

Seule la forme infantile était décrite, avant que Dusendschon et Pflander décrivent la forme adulte chez deux frères suisses en 1946 [13,14].

En 1958, Crocker et Farber ont rassemblé une série de dix-huit patients présentant des symptômes et des évolutions cliniques variés mais répondant à l'exigence diagnostique de la sphingomyélinose tissulaire [7]. Peu de temps après, Crocker a introduit la première classification en quatre sous-groupes de A à D basée sur les différences clinicopathologiques et l'incidence géographique [15,16]. Le type E a été ultérieurement ajouté comme variante du type C [17].

En septembre 1965, Kanfer, Brady et leurs collègues sont arrivés à identifier une enzyme de clivage de la sphingomyéline à partir de foie de rat. Les produits de la dégradation ont été identifiés comme étant la phosphorylcholine et le céramide [18]. Peu après, ils ont décrit une déficience importante de l'activité de cette enzyme dans des échantillons de tissus obtenus à partir de six patients atteints de NPD infantile [19]. Schneider et Kennedy ont rapidement confirmé cette découverte, et ont rapporté une différence claire et intrigante entre les types A et B de la NPD où la sphingomyélinase a été absente ou présente à des taux très bas, et le type C de la maladie où le taux de cette enzyme a été normal ou légèrement diminué [20].

En raison du chevauchement des caractéristiques pathologiques et cliniques des patients atteints de la maladie de Gaucher et de la NPD, le diagnostic différentiel de ces maladies est resté difficile jusqu'à ce que Brady, Shapiro et leurs collègues décrivent en 1967 la première discrimination enzymatique de ces maladies en déterminant les activités enzymatiques respectives dans les leucocytes du sang périphérique [21].

De même, le groupe Brady a délimité un autre groupe de patients dont les caractéristiques biochimiques, pathologiques et cliniques de la NPD de types A et B se chevauchaient. Ces patients présentaient une hépatomégalie, une infiltration de macrophages spumeux dans les tissus et la moelle osseuse, une déficience partielle de l'activité ASM et une accumulation modérée de sphingomyéline, mais présentaient également une détérioration neurologique chronique et souvent sévère. Ils ont donc été classés comme ayant une NPD de type C, D ou E [22].

En 1980, Besley et ses collaborateurs, par complémentation génétique, suggèrent que le déficit enzymatique dans la NPD-A ou la NPD-B est sous un contrôle génétique distinct de celui de la NPC [23].

Dans la même année, Pentchev, Brady et leurs collègues ont rapporté un modèle de souris présentant des caractéristiques cliniques et biochimiques similaires à celles de ces patients, et ont ensuite montré que le déficit en ASM chez ces souris était secondaire à un défaut primaire d'estérification du cholestérol. En 1985, ces mêmes chercheurs ont mis en évidence un défaut d'estérification du cholestérol dans des cellules cultivées provenant de patients atteints de NPD de type C, ce qui les distinguait clairement des NPD de types A et B. Nous savons maintenant que la NPD de type C est due à des défauts dans deux protéines distinctes liant le cholestérol (NPC1 et NPC2). La nosologie des NPD de type D et E n'est plus utilisée [24,25].

Les travaux ultérieurs ont permis d'isoler les gènes responsables de ces troubles, de produire et de caractériser les protéines recombinantes, et de développer de nouvelles thérapies.

Dans ce travail, seul le type B sera traité. Pour cela on utilisera la nosologie historique des types A et B de la NPD, mais il faut reconnaître que, puisque ce trouble est dû à un continuum de phénotypes résultant de mutations dans le même gène (SMPD1), il devrait être plus précisément défini, comme le suggère E. Schuchman, comme un seul trouble : le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD), avec des formes neurologiques aiguës, neurologiques chroniques et non neurologiques chroniques.

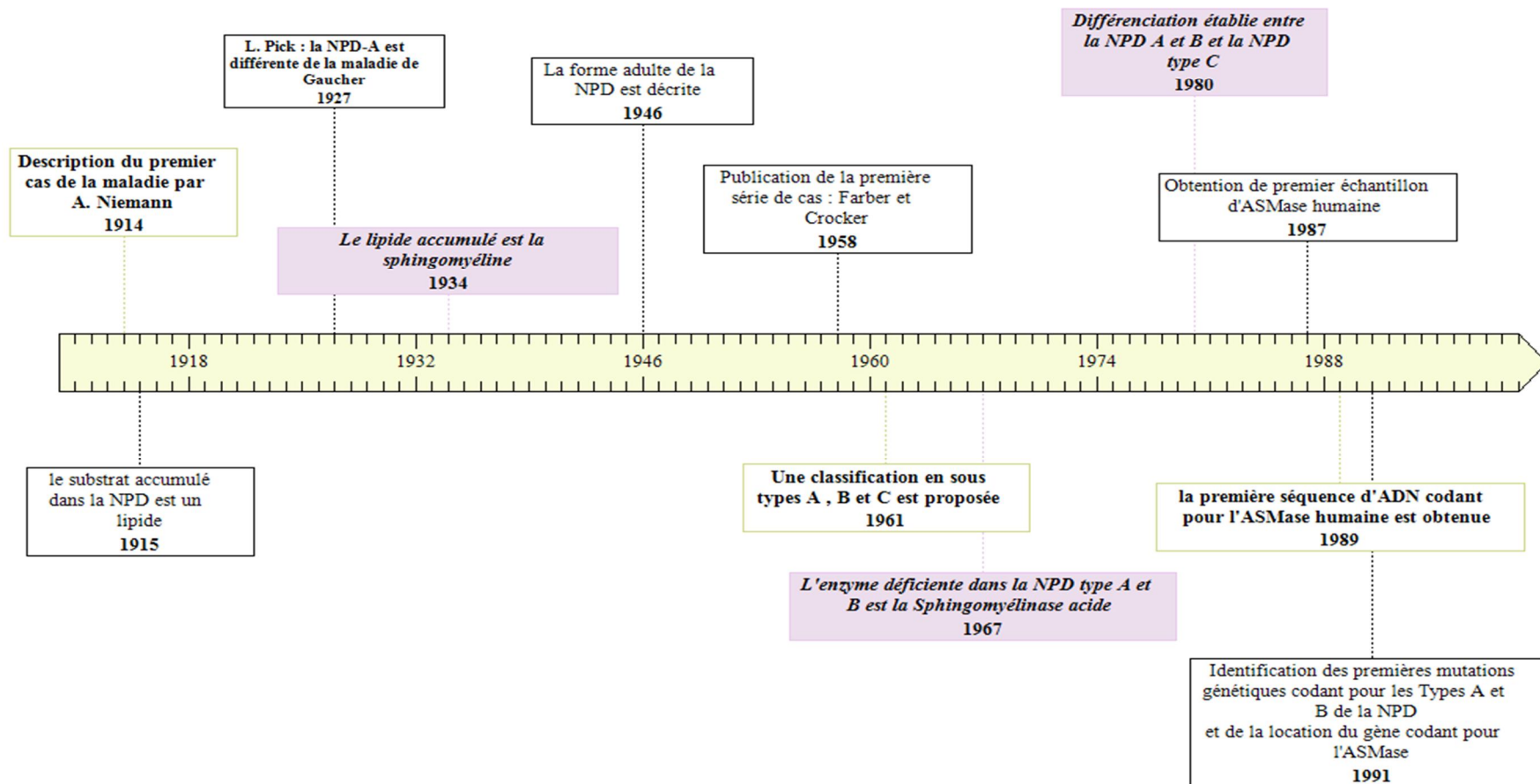


Figure 11: Historique de la maladie de Niemann-Pick

2. Classification :

La classification de la NPD, comme l'a proposée Crocker au début des années soixante, est faite de quatre types, d'A à D.

2.1. *La NPD type A : La forme neurodégénérative aigue :*

La NPD de type A est plus fréquente chez les personnes d'origine juive ashkénaze. Les patients atteints développent des symptômes dès l'âge de 3 mois.

Sa présentation clinique et son évolution sont relativement uniformes et se caractérisent par une apparence normale à la naissance. Certains patients peuvent présenter un œdème néonatal, voire un Hydrops Fetalis. Le premier signe détecté est généralement la présence d'une hépatosplénomégalie évidente à l'âge de 3 mois et qui devient progressivement plus importante.

Le développement du patient semble progresser normalement jusqu'à l'âge de 6 mois environ, suivi d'une phase de plateau de 6 mois à 15 mois environ. Enfin, une détérioration psychomotrice et intellectuelle rapidement progressive se produit. Le développement psychomoteur ne progresse pas au-delà de l'âge de 12 mois et, aux stades avancés, l'enfant atteint est totalement incapable d'interagir avec l'environnement [22].

Une légère hypotonie peut être évidente à l'âge de 6 mois, suivie d'une perte progressive du tonus et des réflexes tendineux profonds. Avec la progression de la maladie, la perte de la fonction motrice s'installe, et dans les derniers stades, la spasticité et la rigidité sont plus prononcées.

Les nourrissons atteints présentent des problèmes d'alimentation, un retard de croissance, des infections récurrentes des voies respiratoires et de l'irritabilité. La plupart des enfants atteints de NPD de type A meurent avant l'âge de 2 ou 3 ans, souvent d'une insuffisance respiratoire consécutive à une infection pulmonaire [26].

2.2. La NPD type B : forme chronique viscérale épargnant le système nerveux central. (Traitée dans ce travail)

2.3. La NPD type C :

Forme neuronopathique subaiguë, avec une viscéromégalie moins prononcée que le type A et, surtout, un niveau plus faible de stockage des lipides et généralement aucun déficit généralisé en sphingomyélinase.

- La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) est panethnique. La prévalence dans les pays d'Europe occidentale (France, Royaume-Uni et Allemagne) a été estimée à environ 1/120 000 à 1/150 000 naissances vivantes, un chiffre qui peut être sous-estimé [27].
- Des études d'hybridation cellulaire et des analyses de liaison ont établi l'existence de deux groupes de complémentation génétique, NPC1 et NPC2 (11, 12). Plus de 95 % des patients atteints de NPC sont liés à NPC1 [27].
- L'âge de la présentation peut varier de la période périnatale à l'âge adulte, ce qui se traduit par un âge très variable au moment du diagnostic.
- Les manifestations initiales peuvent être hépatiques, neurologiques ou psychiatriques. L'atteinte systémique (foie, rate et poumons) et la maladie neurologique suivent une évolution indépendante.
- L'atteinte hépatique, de gravité variable, est souvent présente dans les premiers mois de la vie, où elle constitue la principale caractéristique de la maladie.

- Chez les patients typiques, le trouble neurologique consiste principalement en une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie, une dysphagie et une démence progressive. La cataplexie et les crises d'épilepsie sont fréquentes, la dystonie et les troubles psychiatriques occasionnellement. La majorité des cas présentent une paralysie verticale supranucléaire du regard caractéristique.
- Un retard de développement moteur et une hypotonie suivie de signes pyramidaux sont les principales caractéristiques d'une variante plus rare, à début précoce et à progression rapide.
- Il est facile de suspecter un diagnostic de NPC chez les patients présentant les symptômes les plus typiques, mais il existe des présentations cliniques étonnamment différentes, en particulier chez les nourrissons et les nouveau-nés, et l'apparition neurologique peut être retardée jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte.
- L'activité de la sphingomyélinase acide est toujours normale dans les leucocytes ce qui permet d'exclure une Niemann-Pick B ou A.
- Le diagnostic est généralement obtenu par la mise en évidence d'une accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié, comme le montre une intense fluorescence périnucléaire après coloration avec de la « Filippine » (un antibiotique polyène qui biodégradable) : Test à la Filippine, couplée à l'étude de l'homéostasie intracellulaire du cholestérol définie par la vitesse précoce (4-6 h) de la formation d'esters de cholestérol induite par les LDL. Les autres examens paracliniques sont peu concluants [27,28].

- L'étude génétique confirme la présence de mutations hétérozygotes dans l'un des gènes impliqués : NPC1 ou NPC2.
- Le traitement repose essentiellement sur les mesures symptomatiques, et actuellement l'administration de Miglustat : Le Miglustat est un inhibiteur de la glucosylceramidase synthase, qui catalyse la première étape de la biosynthèse des glycosphingolipides. Il traverse la barrière hémato encéphalique et réduit l'accumulation de glycosphingolipides au niveau cérébral.
- D'autres approches comme la transplantation hépatique et la transplantation de moelle osseuse n'ont pas montré d'amélioration sur le plan neurologique.

2.4. La NPD type D :

Ce type, similaire à la NPD-C à la fois sur le plan biochimique est pathologique, est réservé à des patients de la Nouvelle Ecosse (Nova-Scotia). Ce n'est donc qu'une classification géographique.

2.5. La NPD type E :

C'est une forme rare non neuropathique, qui a été ajoutée ultérieurement et dont le mécanisme reste méconnu. Elle est considérée comme une variante 'adulte' du type C [17]. Le type E a été décrit chez des adultes avec une augmentation modérée de la sphingomyéline dans le foie et la rate, des degrés variables d'hépatosplénomégalie, et une survie à long terme [29].

Une classification du Déficit en Sphingomyélinase acide a été proposée, faisant la différence entre un Type **A**, un Type **B** et un Type intermédiaire dit **A/B** ou variante Type B.

Tableau VII: Classification du déficit en Sphingomyélinase acide selon la dénomination historique [30].

NPD Type A	NPD intermédiaire, variante NPD B	NPD Type B
- Phénotype : Maladie infantile neurodégénérative sévère d'apparition précoce avec détérioration psychomotrice. - Histoire naturelle : Uniforme - Pronostic : Décès typiquement vers l'âge de 3 ans	- Phénotype : NPD B mais également apparition progressive de signes neurologiques : ataxie, variables degrés de retard mental et neuropathie périphérique. - Histoire naturelle : Variable - Pronostic : les patients peuvent survivre la petite enfance et parfois jusqu'à l'âge adulte.	- Phénotype : Atteinte multisystémique, chronique et progressive avec sans ou légère atteinte neurologique. - Histoire naturelle : Variable - Pronostic : Variable (survie jusqu'à 60-70 ans)

3. Métabolisme et pathogénie :

3.1. Métabolisme de la sphingomyéline :

Le principal lipide qui s'accumule chez les patients atteints de NPD de type A et B est la Sphingomyéline. Cette dernière appartient au groupe des sphingolipides : le deuxième groupe de lipides membranaires après les glycérophospholipides.

En raison de sa propriété amphiphile, la sphingomyéline stabilise les membranes et est donc un composant essentiel des organelles subcellulaires, de la membrane plasmique, des mitochondries, des gaines de myéline, du réticulum endoplasmique et du stroma des érythrocytes. Ce lipide est également présent dans les lipoprotéines (23% dans les VLDL, 25% dans les LDL et 13% dans les HDL) du sang humain.

Les sphingolipides sont des lipides dont le groupement alcool est une Sphingosine. Cette dernière est un alcool gras possédant dix-huit atomes de carbone, deux groupements hydroxyle $-OH$ et un groupement amine $-NH_2$.

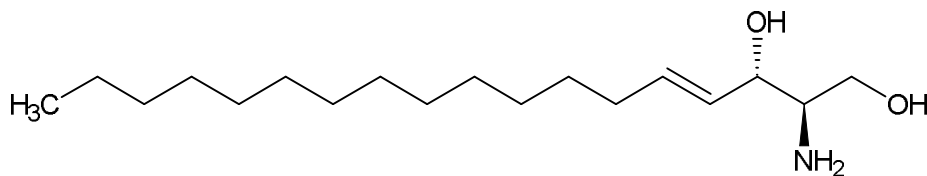


Figure 12 : structure de la Sphingosine

C'est sur sa fonction amine que viennent se fixer les acides gras. Ils sont souvent des acides gras à longue chaîne, et à nombre pair de carbones et principalement saturés.

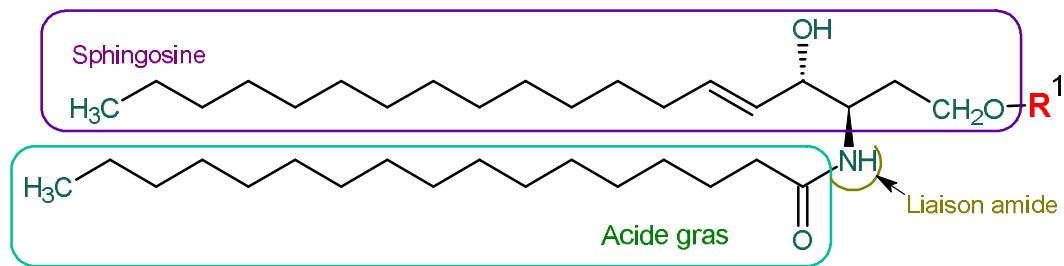


Figure 13 : La structure de base des sphingolipides

C'est en fonction de ce radical (R) que la nature du sphingolipide se détermine. Lorsque le (R) est un atome d'hydrogène (H), le sphingolipide qu'on obtient est donc le céramide.

A partir du céramide on obtient deux groupes de sphingolipides selon la nature du 'R' :

- Les Glycophospholipides : le radical lié au céramide est un hydrate de carbone
- Les Phosphosphingolipides : issus de céramide lié à un acide phosphorique et à un alcool aminé. Ce dernier est souvent une éthanolamine ou une choline.

➤ **Synthèse de la Sphingomyéline :**

La sphingomyéline est synthétisée à partir du céramide (Cer) par transfert direct du groupe de tête phosphorylcholine de la phosphatidylcholine au Cer par l'enzyme : céramide-phosphatidylcholine phosphocholinetransférase, ou plus simplement : Sphingomyéline synthase [31]. De plus, elle peut être formée en transférant le groupe phosphocholine de la phosphatidylcholine au céramide ou l'acide gras de l'acide gras acyl-CoA à la sphingosylphosphocholine [1].

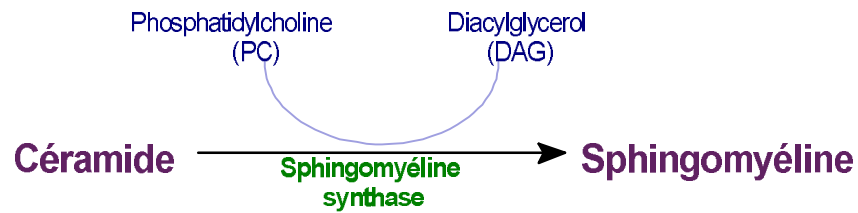


Figure 14: Synthèse de la sphingomyéline

➤ **Dégradation de la Sphingomyéline :**

Le catabolisme de la sphingomyéline a été intensivement étudié.

Jusqu'à présent, trois isoenzymes ont été décrites :

- **La Sphingomyélinase neutre :** cette enzyme membranaire dépendante du Mg^{2+} et dont le pH est optimal à 7,5 est principalement présente dans les cellules du cerveau de la plupart des mammifères [32].
- **La Sphingomyélinase dépendante du Zn^{2+} :** cette enzyme a été découverte dans le sérum humain et bovin [33].
- **La Sphingomyélinase acide (ASMase) :**

Un article de Thannhauser et Reichel [34] publié en 1940 a été le premier à décrire l'existence de l'ASMase. Il s'agit d'une enzyme lysosomale ubiquitaire dont l'activité a été démontrée dans divers tissus, tels que le foie, le cerveau et les reins [8,19].



Figure 15 : Structure de la Sphingomyéline

Toutes les isoenzymes catalysent la dégradation de la sphingomyéline en céramide et phosphocholine.

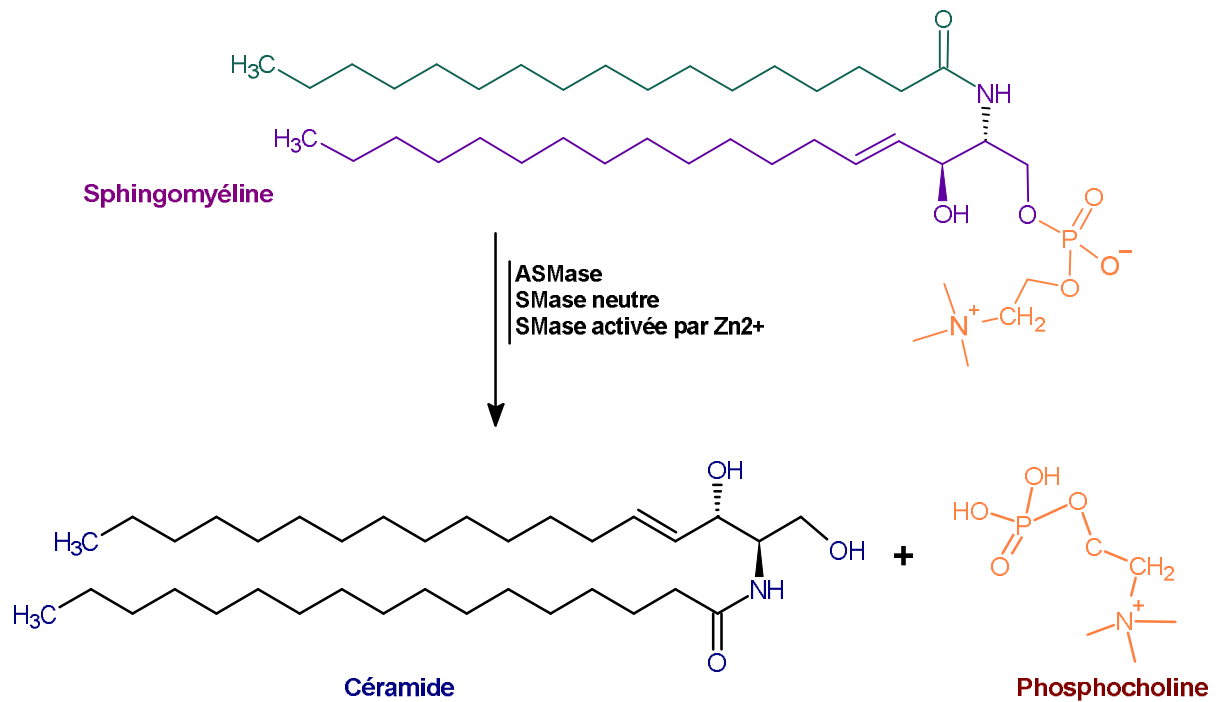


Figure 16 : Dégradation de la Sphingomyéline

3.2. Déficit en Sphingomyélinase acide (ASMase) :

Dans les conditions normales de croissance, la sphingomyélinase acide, une glycoprotéine de 70KDa, se trouve principalement dans les lysosomes, où sa fonction est de participer à la dégradation et au renouvellement des membranes. Elle nécessite la présence de Zinc et un pH bas pour une activité complète. Son déficit primaire, d'origine génétique dans la NPD type A et B, peut être aussi d'origine médicamenteuse secondairement, ex : traitement prolongé aux antidépresseurs [35,36].

Une activité insuffisante de l'ASM entraîne une accumulation anormale du principal substrat de l'ASM, la sphingomyéline, et d'autres lipides liés au métabolisme dans les cellules du système monocyte-macrophage et d'autres types de cellules comme les hépatocytes. Ces substrats peuvent s'accumuler au fil du temps, provoquant des lésions cellulaires et tissulaires progressives et une altération du fonctionnement de plusieurs organes [30].

En plus de la sphingomyéline, des taux élevés de bis(monoacylglycérol) phosphate (BMP) et de lysosphingomyéline (sphingosine phosphocholine) sont également fréquents.

Le glucocérébroside, le lactosylcéramide et les gangliosides, en particulier le ganglioside GM3, sont aussi élevés. [12]. Le taux de cholestérol est rapporté normal ou légèrement élevé dans les types A et B de la NPD [13].

L'activité de l'ASMase déterminée dans des fibroblastes ou des lymphocytes en culture se situe au maximum à 5% de la normale chez les patients de type A [37]. Des valeurs similaires sont également mesurées dans les tissus du foie, des reins et du cerveau [38]. En revanche, l'activité résiduelle de l'ASMase dans les cellules cultivées varie entre 2 et 10 % des valeurs normales chez les patients de type B [39].

3.3. Pathogénie :

Les analyses pathologiques révèlent généralement de grandes cellules chargées de lipides, appelées "cellules spumeuses", dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, le cortex surrénalien, les poumons et la moelle osseuse. Ces cellules spumeuses ou 'Foamy cells' ne sont pas caractéristiques de la maladie de Niemann-Pick mais sont communes dans plusieurs MSL.

Les nourrissons atteints de dégénération psychomotrice sévère (Type A) présentent de profonds changements structuraux dans le cerveau, associés à une perte de cellules neuronales dans les cortex cérébral et cérébelleux, à une gliose, à une démyélinisation et à une infiltration de cellules spumeuses [30]. On sait peu de choses sur les changements structuraux dans le cerveau des patients atteints de NPD de type B. Des cellules spumeuses sont également présentes dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer et l'épithélium du canal biliaire dans les foies de type A et B. Le stockage de la sphingomyéline a également été démontré dans de multiples types d'autres cellules, notamment les fibroblastes dermiques, les macrophages, les cellules endothéliales vasculaires, les cellules musculaires lisses vasculaires, le périnée et les cellules de Schwann. [22].

Plusieurs études parlent d'une surcharge inhomogène en sphingomyéline, qui a pour origine une activité de sphingomyélinase acide variable entre les différents tissus et organes. Besley parle déjà en 1986 d'une activité résiduelle en ASMase dans le cerveau d'un Type B, considérablement élevée (12 %) par rapport à d'autre tissus [40].

4. Génétique Et Diagnostic Prénatal :

4.1. Génétique :

L'ASM est produite par un seul gène : Sphingomyéline phosphodiesterase 1(SMPD1), il s'étend sur environ 5 kb du chromosome 11 (11p15.1-11p15.4) et se compose de six exons [41,42]. Cette région du chromosome 11 est un point névralgique de l'empreinte génomique humaine, et des études ont montré que le gène SMPD1 est exprimé préférentiellement à partir du chromosome maternel [43]. Les types A et B de NPD sont hérités comme des traits récessifs, et le degré d'implication clinique dépend largement du type de mutations SMPD1 héritées.

À ce jour, plus de 180 mutations ont été trouvées dans le gène SMPD1 à l'origine des NPD de type A et B. Il s'agit de mutations ponctuelles (faux sens et non-sens), de petites délétions et d'anomalies d'épissage.

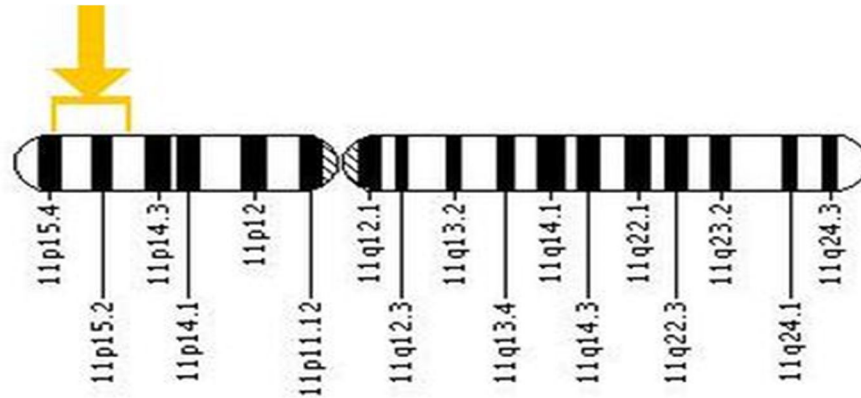


Figure 17: Schéma du chromosome Humain 11, montrant le locus du gène SMPD1

Il existe une grande hétérogénéité dans les mutations de SMPD1 et la plupart des mutations sont "privées", ne se produisant que dans une seule ou quelques familles. Cependant, des prédictions concernant les corrélations génotype/phénotype sont possibles dans certains cas pour lesquels des mutations "communes" ont été trouvées.

Les mutations de type changement de cadre de lecture ou "Frameshift" dues à l'épissage, les insertions et délétions de petite et grande taille et les défauts d'épissage entraînent généralement une activité ASM résiduelle faible ou nulle et sont plus susceptibles de contribuer à un DSMA sévère.

Les lésions manquantes et certaines autres lésions qui conservent une activité résiduelle significative sont plus susceptibles d'entraîner un DSMA chronique.

L'hérédité est récessive autosomique ; par conséquent, la présence de deux allèles de perte de fonction est nécessaire pour développer un DSMA. Le phénotype dépendra de la combinaison de ces allèles.

Plusieurs mutations responsables du type B ont été identifiées, la mutation 'ΔR608' est la première mutation identifiée et est la plus fréquente. Plusieurs d'autres mutations "communes" sont apparues dans des groupes ethniques spécifiques, ex : L137P, L549P et fsP189 dans la population turque, et la mutation ' H421Y'- responsable d'une forme sévère à révélation précoce de la maladie - et K576N dans l'Arabie Saoudite [44].

Jusqu'à présent, il n'y a pas une étude sur les mutations les plus communes au Maroc, mais selon MT. Vanier : la mutation 'ΔR608' représente 90% des allèles de la NPD-B dans la région du Maghreb [45], elle en est peut être d'origine. Il a aussi été suggéré que la présence de cette mutation en homozygotie ou en association à un autre allèle est un facteur neuroprotecteur [44].

Le nombre important de mutations, et la grande hétérogénéité de phénotypes, rend la maladie de Niemann-Pick type B difficile à diagnostiquer et suggère que les programmes de dépistage peuvent être d'une grande valeur diagnostique et thérapeutique.

4.2. Diagnostic Anténatal :

La maladie de Niemann-Pick, est une maladie génétique à transmission récessive. Les parents d'un enfant atteint sont des hétérozygotes obligatoires (porteurs d'une variante pathogène de SMPD1). Au moment de la conception, chaque frère ou sœur d'un individu atteint a 25 % de chances d'être atteint, 50 % de chances d'être hétérozygote et 25 % de chances de ne pas être atteint et de ne pas être porteur. Et chaque frère ou sœur des parents d'un enfant atteint a un risque de 50 % d'être porteur d'une variante pathogène de SMPD1.

Le moment optimal pour déterminer le risque génétique, clarifier le statut de porteur et discuter de la disponibilité des tests prénataux est avant la grossesse. Il est approprié de proposer un conseil génétique (y compris une discussion sur les risques potentiels pour la descendance et les options de reproduction) aux jeunes adultes qui sont atteints, porteurs ou qui risquent de l'être [26,46].

Le diagnostic prénatal pour les grossesses à 25 % de risque est possible grâce à un test biochimique de l'activité enzymatique de l'acide sphingomyélinase (ASM) dans des amniocytes cultivés obtenus par amniocentèse, généralement réalisée à ~15-18 semaines d'aménorrhée ou par prélèvement de villosités chorales, généralement réalisé à ~10-12 semaines d'aménorrhée [47,48].

Un test enzymatique positif, retrouve une absence d'activité ou une activité très diminuée de la sphingomyélinase acide. Ces résultats sont confirmés sur des échantillons de foie de rate et de cerveau du produit de conception avorté, si les parents le décident [47,48].

L'analyse de mutations, réalisée sur les villosités chorales, est naturellement aussi adaptée au diagnostic prénatal, à condition que la mutation soit identifiée sur le cas index ou le couple à risque, ce qui est rarement le cas sauf pour les populations présentant des allèles mutants communs, ex : Juifs ashkénaze, Nord-Africains, serbes. Cependant le risque de contamination maternelle est plus élevé si on utilise uniquement les villosités chorales [49].

5. Epidémiologie :

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) est une affection génétique rare, et jusqu'à présent on ne dispose pas d'estimations fiables de son incidence à l'échelle mondiale.

Bien que la maladie soit panethnique, de nombreuses mutations sont « privées » ou intéressent des groupes ethniques spécifiques, ce qui contribue à des différences dans le phénotype de maladie [44]. La diversité des mutations et la fréquence des mutations « privées » rendent difficile le dépistage généralisé des porteurs génétiques, qui peut être compliqué par la présence de variations de la séquence SMPD1 qui n'entraînent pas de perte de la fonction de l'ASMase [50].

Le risque de sous-diagnostic dû essentiellement au défaut de sensibilisation de la maladie est aussi un obstacle au recueil de données et à l'obtention d'estimations précises de son incidence [30].

Certaines estimations basées sur des diagnostics réels, selon des données européennes, situent la prévalence à la naissance du Type A à environ 0,25 pour 100 000 naissances, et la prévalence du Type B à 0,4 /100 000 [51] . Mais les estimations extrapolées à partir des résultats du dépistage des porteurs suggèrent que l'incidence réelle pourrait être plus élevée dans certaines populations. On parle ici par exemple de la population juive ashkénaze, qui est d'ailleurs la seule population où un dépistage basé sur l'ADN a été effectué, où la fréquence de portage de trois mutations courantes à l'origine de la NPD de type A suggère un taux de naissance estimé à ~2-3 pour 100 000 pour cette forme de trouble [52].

Dans une étude génétique sur ~1000 individus référés pour une analyse mutationnelle sur une période de 20 ans, E. Schuchman [52], retrouve que le nombre de cas qui n'étaient pas Juifs Ashkénazes, était important dans les populations nord africaines, turques et du Moyen Orient, mais aussi dans des populations de l'Amérique du sud, Chile et Brésil plus précisément. C'est en Asie que le nombre de cas de NPD déficients en ASM référés était le plus faible.

Il n'existe pas d'enquête épidémiologique au Maroc pour déterminer le taux d'incidence annuelle de l'ASMD. Un recueil fait entre 2003 et 2007 au centre d'étude des maladies héréditaires à Rabat, compte 8 cas diagnostiqués de la Maladie de Niemann-Pick [53].

Tableau VIII: Données démographiques.

	Wasserstein et al. 2004 [3]	McGovern et al. 2008 [4]	Lidove et al. 2016 [5]	Notre Service
Nombre de cas	N= 29	N= 59	N= 28	N= 4
Sexe				
-Masculin	15	31	19	2
-Féminin	14	28	9	2
-Age à l'admission (moy)	2,2 – 64,1 ¹	7 – 65 (17,6)	20 – 75 (43,6) ²	8 ^{mois} – 4 ans (2,3)
-Age moyen de la présentation	NF	5,0 ± 7	NF	1,03
-Age moyen de diagnostic (extrêmes)	NF	9,8 ± 10,9 (1,0–54,1)	11,2 (1,2–73)	2,29 (8 ^{mois} – 4 ^{ans})
Nombre de familles non apparentées	23	NF ³	24	3
Histoire familiale d'ASMD	NF ⁴	n = 22	n = 7	n = 2
Décès :	n = 3		n = 3 (tous <50ans	n = 0
-Insuffisance Hépatique (IH)	1 (10ans)		1	
-Hématome extradural (HED)	1 (9ans)	NF		
-Complications de Greffe MO	1 (18ans)			
-Insuffisance cardiaque (IC)			1	
-Insuffisance respiratoire (IR)			1	

1- A l'entrée 20 patients étaient <18 ans et 9 étaient adultes (>18ans)

2- L'Age indiqué dans l'étude de Lidove est l'âge des patients en 2015 (patients suivis entre 1985 et 2015)

3- Patients multinationaux : USA (n= 26), Brésil (n = 13), Italie (n =8), France (n =7), et Allemagne (n = 5).

4- NF : Données non fournies

La consanguinité est souvent présente dans cette maladie, ce qui confirme son caractère génétique. Dans notre série elle est à 100% et de premier degré.

Il n'y a pas de **sexe ratio**, puisque la maladie est transmise de façon récessive. Elle touche de façon égale les deux sexes.

L'**Age** d'apparition des symptômes est très précoce dans le Type A de la maladie : premiers mois de vie, cependant l'âge de début dans le type B est très variable allant de la petite enfance à l'âge adulte. Dans notre série l'âge d'expression clinique de la maladie concerne principalement la période néonatale (≤ 6 mois).

6. Diagnostic :

Contrairement au phénotype relativement homogène de la NPD A, la NPD-B englobe un large spectre de caractéristiques somatiques et neurologiques de gravité variable.

La NPD-B, se caractérise par une hépatosplénomégalie avec hypersplénisme progressif, une aggravation du profil lipidique athérogène, une détérioration progressive de la fonction pulmonaire et un dysfonctionnement hépatique stable [3]. Les personnes atteintes d'un déficit en ASM qui survivent à la petite enfance peuvent présenter des manifestations neurologiques progressives et/ou cliniquement significatives. La survie à l'âge adulte est possible [46].

6.1. Manifestations cliniques :

6.1.1. Hépatosplénomégalie :

L'hépatosplénomégalie est une caractéristique commune de la maladie. Dans le cas de la NPD de type A, l'affection devient généralement massive, tandis que dans le cas de la NPD type B, elle peut varier considérablement. Certains patients atteints de la NPD-B présentent une hypertrophie massive, tandis que d'autres présentent une hypertrophie plus légère qui peut passer inaperçue pendant des années [26]. La splénomégalie est généralement plus volumineuse que l'hépatomégalie, mais les deux sont persistantes et progressent avec la maladie.

Dans l'étude transversale de 59 patients enfants et adultes atteints de NPD B (âgés de 7 à 65 ans), le volume splénique variait de 3,1 à 27,3 fois la normale, 85 % des patients ayant un volume splénique supérieur à 5 fois la normale [4]. L'hypersplénisme, le risque hémorragique et de rupture splénique augmentent avec le volume splénique.

L'hépatomégalie est fréquente. Cliniquement, elle va d'une simple hépatomégalie asymptomatique, à une insuffisance hépatique aigue, alors que les anomalies histologiques varient de la fibrose hépatique à la cirrhose franche [46].

Dans notre série, l'hépatosplénomégalie a été précoce, commune entre tous les malades et persistante au cours de l'évolution de la maladie.

6.1.2. Atteinte Pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire complète la triade de symptômes les plus communs de la NPD-B (splénomégalie, hépatomégalie, atteinte pulmonaire).

Chez la plupart des patients atteints de NPD de type B, la diminution de la diffusion pulmonaire causée par le stockage de la sphingomyéline dans les macrophages pulmonaires devient évidente dès l'enfance et progresse avec l'âge.

Les signes cliniques vont de l'absence de symptômes à la dépendance à l'oxygène et à de graves limitations d'activité. La plupart des personnes atteintes présentent des signes de pneumopathie interstitielle sur les radiographies pulmonaires et les tomodensitométries à coupes fines. Les résultats radiographiques peuvent être marqués en l'absence de symptômes pulmonaires cliniques apparents [46].

Pour ce qui est du cas de nos patients, l'examen clinique ne trouvait pas d'atteinte pulmonaire, mais la radiologie (Rx de thorax et TDM thoracique) montrait un syndrome interstitiel d'importance variable chez 75 % des cas.

6.1.3. Atteinte Neurologique :

La plupart des patients atteints de la maladie ne présentent pas de signes neurologiques à l'examen clinique, bien que certains patients aient été décrits avec une neuropathie périphérique, des signes cérébelleux, des signes extrapyramidaux, des troubles psychiatriques et des difficultés d'apprentissage. En outre, certains patients présenteraient un développement précoce normal, mais une perte des capacités linguistiques et un début d'ataxie vers la troisième année de vie [26].

Dans une étude regroupant 64 personnes atteintes de la NPD-B, 19 patients (30%) avaient des anomalies neurologiques. Sur ces 19 cas, 14 (22 %) présentaient des troubles mineurs et non progressifs et cinq (8 %) présentaient des troubles globaux et progressifs (neuropathie périphérique, anomalies rétiniennes) apparus entre l'âge de deux et sept ans [54].

Dans une autre étude française sur 28 adultes atteints, 3 patients présentaient une neuropathie périphérique, 2 un retard mental, 3 une dépression nécessitant un traitement, et 1 patient une psychose [5].

Des corrélations clinico-génétiques ont été établies concernant l'atteinte neurologique. Dans l'étude de Wasserstein, la présence de la mutation p.Gln294Lys s'associait à une atteinte neurologique progressive (atteinte cognitive). La présence de la mutation p.Arg610del, dans la même étude, à l'état homozygote comme à l'état hétérozygote (associée à une autre mutation) ne s'accompagnait pas d'atteinte cognitive progressive, mais pour certains des symptômes modérés (hypotonie, diminution des ROT). La p.Arg610del est dite neuroprotective [54].

Le développement psychomoteur de nos patients a été jusqu'à la dernière consultation satisfaisant pour l'âge et l'examen neurologique est resté normal durant la période du suivi. Sachant que deux de nos patients pour lesquels l'analyse génétique a été faite, portent la mutation p.Arg610del sur l'un de leurs chromosomes.

6.1.4. Retard de croissance :

Une croissance linéaire anormale et un retard de maturation osseuse sont fréquents chez les enfants et les adolescents atteints de la NPD-B et peuvent entraîner une petite taille significative à l'âge adulte.

Dans une étude faite sur 23 enfants et adolescents avec une NPD confirmée, les scores Z moyens pour la taille et le poids étaient respectivement de -1,24 (29^{ème} percentile) et -0,75 (34^{ème} percentile), et l'âge osseux des enfants de moins de 18 ans était retardé en moyenne de 2,5 ans. La petite taille et le faible poids sont corrélés à l'organomégalie, à un âge osseux retardé et à de faibles concentrations sériques d'IGF-1 [55].

Dans l'étude transversale [4], le retard de croissance était le plus prononcé chez les adolescents qui présentaient également un âge osseux décalé correspondant à une puberté retardée.

Ainsi, bien que la petite taille soit une source d'inquiétude chez les adolescents atteints de NPD B, la taille finale à l'âge adulte semble se rapprocher des valeurs normales chez la plupart des patients.

L'état de croissance de nos malades était satisfaisant par rapport à l'âge de chacun, au moment du diagnostic. C'est au cours de l'évolution qu'est apparu le retard staturopondéral et pubertaire chez 75% des patients suivis.

Le retard était statural uniquement pour le patient n°2, et staturopondéral et pubertaire chez le patient n°1 qui était en pleine adolescence.

6.1.5. Atteinte osseuse :

Les résultats rapportés dans une étude transversale traitant les manifestations osseuses/squelettiques [56] montrent que l'atteinte du squelette est fréquente chez les patients atteints de NPD-B, comme cela a été noté dans d'autres maladies de surcharge lipidique. Les patients pédiatriques et adultes de l'étude présentaient une diminution de la DMO (densité minérale osseuse) par rapport aux témoins, et la majorité des adultes présentaient des scores T pour la colonne lombaire, la hanche et le fémur dans la gamme des ostéopéniques ou ostéoporotiques. Par conséquent, les patients atteints de NPD-B peuvent présenter un risque accru de développer des complications cliniques liées à l'ostéoporose.

D'après les antécédents médicaux, 19% des patients de l'étude transversale [4] avaient subi une ou plusieurs fractures osseuses et 39% ont souffert de douleurs osseuses et/ articulaires.

Ces résultats suggèrent que l'examen du squelette, y compris la scintigraphie DEXA, dont la fréquence est guidée par les résultats et l'état clinique du patient, devrait faire partie de l'évaluation clinique des patients atteints de NPD.

Aucune atteinte osseuse n'a été retrouvée chez nos malades. Seul un retard de l'âge osseux de 3ans et demi a été rapporté chez le patient n°1.

Tableau IX: Données cliniques des différentes séries

	Wasserstein et al. 2004 [3]	McGovern et al. 2008 [4]	Lidove et al. 2016 [5]	Notre Service
Nombre de cas n=	29	58	28	4
Splénomégalie n=	27	51	22	4
-Taille/Volume de la rate	4,5 – 27,3 MN	3,1 – 27,3 MN	12 – 25 cm	7.3 – 10.3
-Splénectomie n=	2 ^a	5	1	0
Hépatomégalie n=	NF [*]	42	14	4
-Volume hépatique/flèche hépatique ^b	0,93 – 3,21 MN	0,7 – 3,9 MN	13 – 22 cm	11 – 13.4
-Insuffisance hépatique n=	1	1	1	0
Atteinte respiratoire n=	NF ^c	25	17	0
Atteinte cardiaque n=	NF	29	NF	0
Atteinte osseuse/articulaire n= (douleurs, fractures...)	NF	23	6	0
Atteinte neurologique		10	-	
-Neuropathie périphérique	NF	5	3	0
-Atteinte Cognitive		5	2	
Tâche de cerise rouge (RCS)^d	NF	15	NF	1
Retard Staturo-pondéral et/ pubertaire	NF	17	3	2

a- 2 patients splénectomisés avant l'étude et exclus des études hématologiques

b- Le volume Hépatique est exprimée en MN : multiples fois la normale dans les séries de Wasserstein et de McGovern. Dans notre série et celle de Lidove rapporte la flèche hépatique en centimètres (cm)

c- Le nombre de cas présentant une atteinte pulmonaire n'est pas précisé, mais des détails sur les tests pulmonaires sont rapportés ultérieurement.

d- RCS : Red Cherry Spot

*- NF : données non fournies.

6.1.6. Autres manifestations :

A l'examen ophtalmologique la présence de la tache rouge cerise, classique dans la NPD-A, n'est pas rare chez les patients atteints du type B, le pourcentage peut arriver jusqu'à 75% [46].

La plupart ne présentent aucun signe de maladie neurologique progressive ; la présence d'un halo maculaire ou d'une macula rouge cerise n'est donc pas synonyme d'atteinte neurologique [57].

La tache rouge cerise maculaire a été retrouvée chez un seul patient de notre série, en l'absence de toute atteinte neurologique ou cognitive.

L'atteinte cardiovasculaire n'est pas exceptionnelle dans la NPD-B, elle fait partie du phénotype de l'ASMD à un âge précoce. Dans une évaluation systématique de la morbidité et de la mortalité chez 103 patients atteints de NPD B, 9 % des patients souffraient d'une maladie des artères coronaires ou des valves cardiaques [30]. La maladie coronarienne précoce, identifiée chez certains adultes atteints de NPD-B, est présumée liée à la dyslipidémie [46].

6.2. Manifestations paracliniques

6.2.1. Numération formule sanguine :

Dans l'étude transversale de Wasserstein [3], la numération leucocytaire et la concentration d'hémoglobine moyennes étaient plus faibles chez les patients âgés de moins de 18 ans. Tandis que la numération plaquettaire moyenne était plus faible chez les patients âgés de plus de 18 ans. Lors de la visite finale, le nombre de patients qui présentaient des taux anormaux de leucocytes et d'hémoglobine dépassait 10 fois leur nombre lors de la visite initiale.

Chez un patient de la même étude, présentant un phénotype sévère de la maladie, et qui a été suivi pour la plus grande durée, les taux de plaquettes et de leucocytes diminuaient de façon importante au fil des années.

Une pancytopénie, peut aussi avoir lieu, secondairement à la splénomégalie massive progressive [26].

Selon ces résultats, et les observations dans la littérature, l'altération de l'hémogramme est considérablement corrélée à l'importance de la splénomégalie, à la durée de progression de la maladie, et à la sévérité du phénotype.

Dans notre série, l'hémogramme des patients est resté sensiblement normal, le long du suivi.

6.2.2. Profil lipidique :

Dans une étude sur le profil lipidique des patients atteints d'ASMD, regroupant 40 enfants et adolescents atteints de la NPD type A ou B, le faible taux de l'HDLc s'accompagnait d'une hyperlipidémie caractérisée par une hypertriglycéridémie chez 62 % des patients et un taux élevé de LDLc chez 67 % d'entre eux. Les anomalies lipidiques étaient évidentes dès le plus jeune âge étudié (1 an, 3 mois) et se produisaient dans tous les génotypes, y compris l'homozygotie pour la mutation DelR608 dite " plus légère " [58].

Il a été aussi observé qu'un nombre important de patients avaient un taux élevé de LDLc et que tous avaient un taux de HDL-C nettement diminué. Cette constatation est préoccupante car chacun de ces facteurs est associé à un risque accru de maladie coronarienne chez l'adulte.

Dans la même étude, 10 des 18 patients pédiatriques atteints de NPD de type B présentaient du calcium dans les artères coronaires, ce qui expose ces patients à un risque cliniquement significatif de coronaropathie au début de l'âge adulte.

Ceci dit que le faible taux sérique de l'HDLc accompagné d'hyperlipidémie faite de taux élevées de TG et de LDLc est fréquent dans la NPD-B, et est évident dès le plus jeune âge étudié. De même que la maladie coronarienne précoce, identifiée chez certains adultes atteints de NPD-B, est vraisemblablement liée à la dyslipidémie [46].

Dans notre série, le taux sérique d'HDLc était initialement diminué chez 1 seul patient, avec des triglycérides élevées pour 3 patients. Ultérieurement, le taux de l'HDLc a été diminué chez tous les malades, avec augmentation des taux sériques des LDLc et des Triglycérides. Ce qui rejoint la littérature dans l'aggravation progressive de la dyslipidémie vers profil athérogène.

6.2.3. Bilan hépatique :

Les transaminases (ALAT, ASAT) peuvent être élevées dans la NPD-B sans pour autant refléter la réalité de l'atteinte histologique [3,26].

Dans l'étude prospective de McGovern [4], les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) étaient élevées chez environ la moitié des patients. Tandis que la bilirubine totale était élevée chez un tiers d'entre eux.

Des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude transversale de Wasserstein [3], avec des taux de bilirubine qui sont restés normaux. Les transaminases ont eu tendance à rester élevées chez la majeure partie des patients tout au long de l'étude.

Chez nos malades, le taux de bilirubine est resté normal le long de l'évolution, alors que les transaminases ont été légèrement à modérément élevées chez 75% des cas, et sont restées stables chez 1 seul patient, et se sont normalisées pour un autre.

Tableau X: Différentes paramètres biologiques par série

	<i>Wasserstein et al. 2004</i>		<i>McGovern et al. 2008</i>		Notre Service	
	[3]		[4]			
	% Valeurs anormales	Valeur moyenne	% Valeurs anormales	Valeur moyenne	% Valeurs anormales	Valeur moyenne
Hémoglobine (g/dl)	19	12.9	26	13.3	50	10,7
Taux de Leucocytes ($\times 10^9$ /L)	34	5.7	21	6.4	0	11.5
Taux de Plaquettes ($\times 10^9$ /L)	54	152.3	53	158	0	314
Lipides (mg/dl)						
Cholestérol total	78	223	41	230	50	152.7
HDL	88	22.5	74	26	50	37.2
LDL	81	159.3	46	162	25	99
Triglycérides	68	224.0	62	202	75	169,7
Bilan hépatique						
ASAT (U/L)	68	69.1	51	63	75	96.2
ALAT (U/L)	69	66.1	51	99	75	117
Bilirubine totale (mg/dl)	17	0.82	33	3.2	0	0,55

6.2.4. Observations anatomopathologiques :

De grandes cellules spumeuses chargées de lipides sont présentes dans **le foie**, la rate, les voies respiratoires des poumons, au niveau de la peau et **la moelle osseuse** dans les NPD de type A et B. Ces cellules ont un aspect de mûre en raison de l'accumulation de gouttelettes lipidiques qui se colorent en phospholipides. La microscopie électronique révèle souvent des figures concentriques lamellées, semblables à la myéline [22].

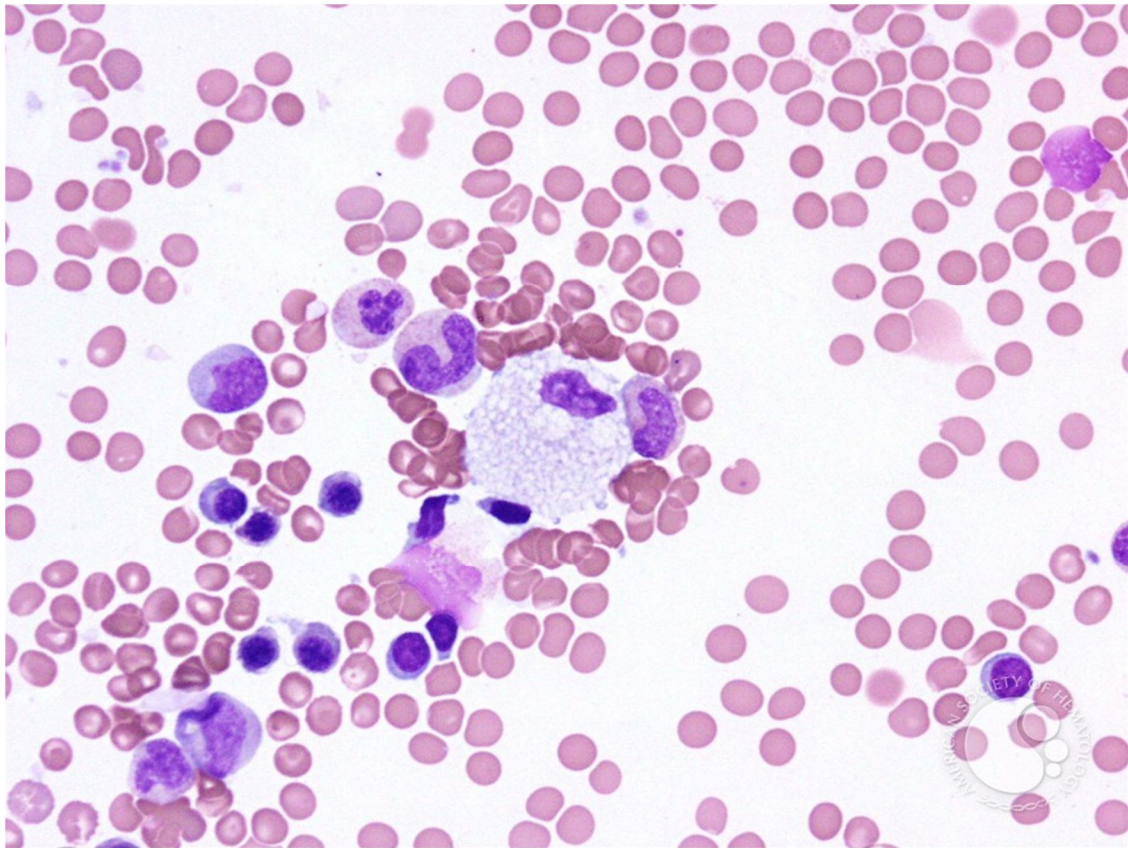


Figure 18: Cellule spumeuse au niveau de la moelle osseuse, les éléments myéloïdes et érythroïdes sont en cours de maturation normale [59].

Les biopsies hépatiques d'une cohorte de 17 adultes atteints de NPD de type B ont révélé que la plupart des spécimens présentaient un certain degré de fibrose allant d'une fibrose minime à une cirrhose franche. Cette même étude n'a pas trouvé de corrélation entre la teneur en SM et le grade de la fibrose, ni entre la taille du foie et le grade de la fibrose [60].

La biopsie hépatique, et le Myélogramme ne sont pas nécessaires au diagnostic de la NPD-B, mais peuvent être réalisés quand la confirmation du diagnostic n'a pas pu être faite sur l'étude enzymatique, aussi en cas de suspicion de l'évolution d'un foie de NPD-B en fibrose et/cirrhose.

Dans notre série, le myélogramme a été réalisé chez 3 patients, revenu non concluant pour un, et mettant en évidence des cellules spumeuses type Niemann-Pick pour les autres.

La biopsie hépatique a été faite chez un seul patient, chez qui le diagnostic a été retardé. L'étude anatomopathologique du spécimen montrait un aspect morphologique de surcharge évoquant la NPD-B sur fond de cirrhose.

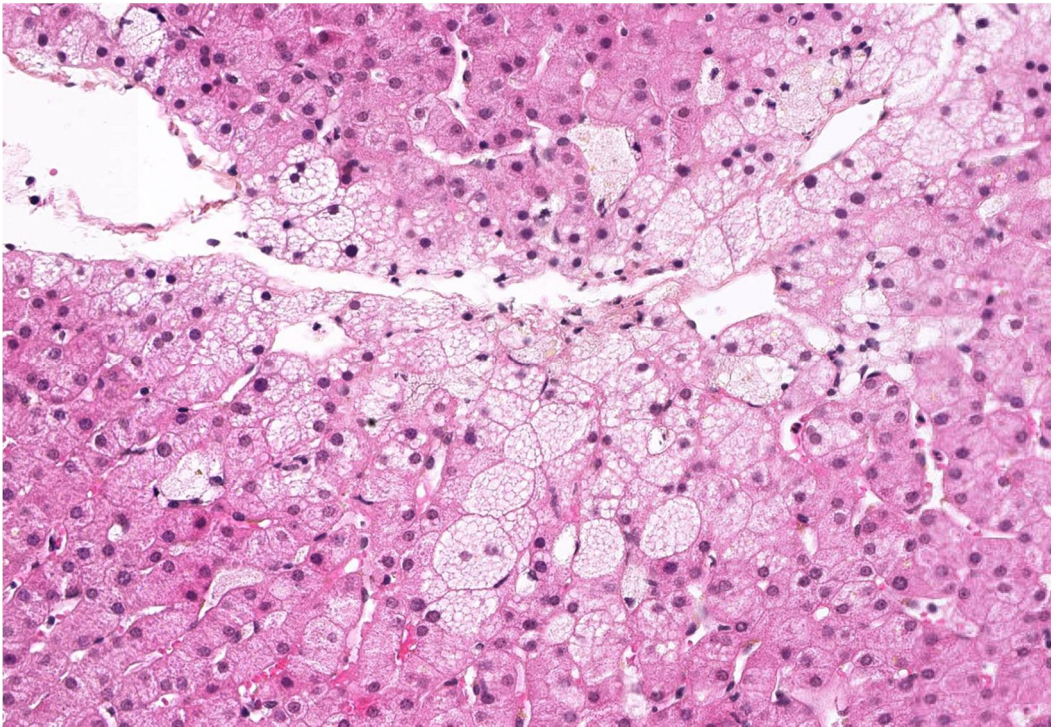


Figure 19: Cellules spumeuses (foam-cells) type Niemann-Pick au niveau du foie [61].

6.2.5. Imagerie :

a. L'atteinte pulmonaire :

La radiographie pulmonaire de la maladie de Niemann-Pick (NPD) de type B révèle un modèle d'infiltration réticulonodulaire typique, même chez les patients ne présentant pas de symptômes pulmonaires manifestes. Des nodules pulmonaires calcifiés peuvent être observés.

Le même modèle est observé au niveau du scanner pulmonaire à coupes fines avec un épaississement du septum interlobulaire et une densité en verre dépoli. Ces constatations sont typiquement localisées initialement dans les bases pulmonaires et peuvent apparaître dans les apex avec le temps.

A côté des examens morphologiques, des tests fonctionnels, sont aussi menés pour évaluer l'atteinte pulmonaire :

- La Spirométrie pour évaluer la capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire forcé en 1 seconde
- La capacité de diffusion du monoxyde de carbone dans les poumons (D_{LCO})

Dans une cohorte de 53 patients, visant à évaluer les résultats de la radiographie, de la TDM et des examens de la fonction pulmonaire (La capacité de diffusion du monoxyde de carbone : D_{LCO} , Spirométrie) chez les patients atteints du type B de la maladie de Niemann-Pick, la plupart des patients présentaient des signes de pneumopathie interstitielle à la radiographie pulmonaire (90 %, 47 patients sur 52) et au scanner à coupes fines (98 %, 51 patients sur 52). En outre, la plupart des patients (70 %) qui ont effectué l'étude de diffusion gazeuse présentaient des anomalies d'échanges gazeux [62].

Parfois, il y a une mauvaise corrélation entre les tests de fonction pulmonaire et les résultats morphologiques du scanner. Cela signifie que les modifications interstitielles n'affectent pas toujours de manière significative les échanges d'oxygène, même si elles sont très évidentes sur le plan radiographique [63].

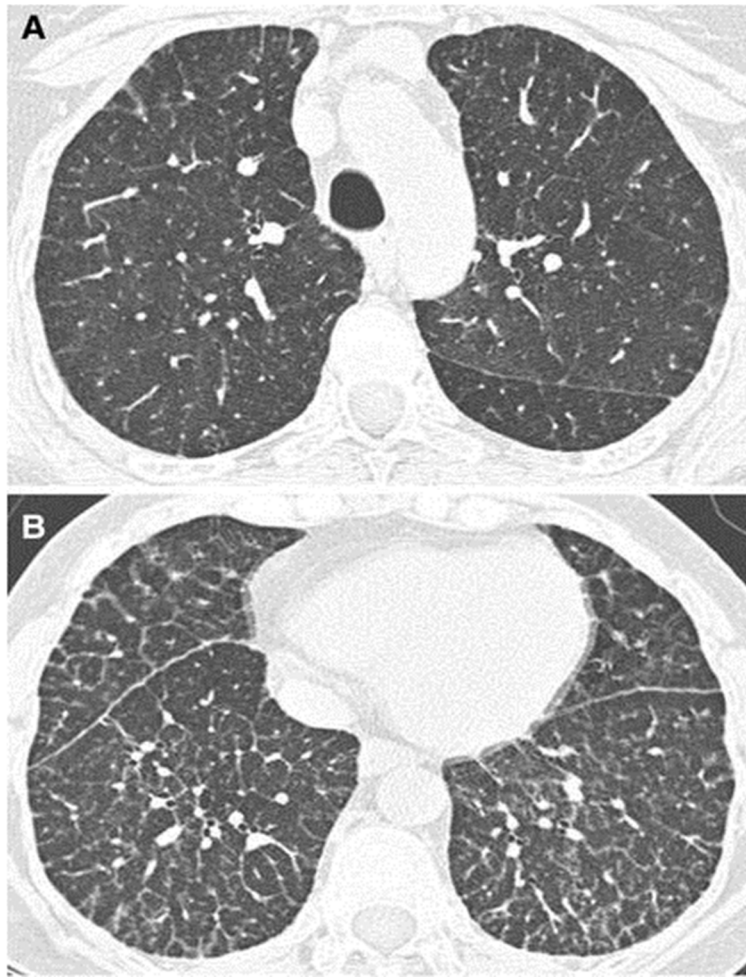


Figure 20: Image TDM axial en fenêtre pulmonaire, montrant l'aspect d'un poumon de NPD-B [64].

b. L'hépatosplénomégalie :

La tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la NPD de type B peuvent être utilisées pour quantifier les volumes du foie et de la rate. Des masses spléniques sont souvent détectées, représentant le matériel de stockage accumulé. Ces masses sont échogènes à l'échographie et de faible résolution au scanner.

Le Fibroscan est proposé comme alternative aux biopsies invasives, pour évaluation de degrés de fibrose ou de cirrhose installée sur foie de surcharge.

c. Atteinte osseuse :

L'imagerie osseuse de la NPD de type B montre souvent un retard de l'âge osseux. En effet, l'âge osseux peut accuser un retard de 2,5 ans en moyenne par rapport à l'âge chronologique. De nombreux patients présentent une ostéopénie significative, qui peut être quantifiée à l'aide de l'ostéodensitométrie (DEXA). Chez les adultes atteints de NPD de type B, les scores Z de la DEXA se situent souvent dans la fourchette de l'ostéopénie ou de l'ostéoporose [26,56,63].

6.3. Confirmation du diagnostic :

Selon les recommandations du consensus [65] et en cas de suspicion d'ASMD, il faut toujours commencer par un dosage enzymatique de l'activité de l'ASM, le séquençage du gène devant suivre une fois le diagnostic biochimique confirmé.

Il est aussi recommandé de déterminer simultanément l'activité de la Glucocérébrosidase pour distinguer le déficit en sphingomyélinase acide, de la maladie de Gaucher.

Le séquençage du gène peut être diagnostique si deux mutations pathogènes sont détectées ; cependant, la plupart des variantes génétiques ne sont pas pathogènes.

Les résultats d'autres examens paracliniques, tels que la présence de cellules spumeuses chargées de lipides caractéristiques dans le foie, la rate, les voies respiratoires et la moelle osseuse, ainsi qu'un faible taux de plaquettes et une dyslipidémie mixte (faible taux de cholestérol HDL et taux élevés de cholestérol LDL et de triglycérides), bien que très évocateurs d'un déficit en sphingomyélinase acide, ne remplacent pas la nécessité d'obtenir des résultats confirmés des tests enzymatiques.

6.3.1. Mesure de l'activité enzymatique de l'ASMase

L'activité enzymatique de la sphingomyélinase acide peut être mesurée en utilisant des leucocytes isolés du sang périphérique, des fibroblastes et des gouttes de sang séchées (DBS).

Les DBS qui sont très stables peuvent être utilisées lorsqu'il est difficile d'envoyer des échantillons de sang liquide aux laboratoires de référence. Cependant les effets de l'anémie et les transfusions récentes en sont les principales limites. Les fibroblastes cutanés en culture peuvent être préférés pour confirmer l'activité enzymatique dans les cas équivoques.

Pour deux de nos patients, les échantillons sous forme de gouttes de sang séchées ont été envoyés à un laboratoire de référence pour mesure de l'activité enzymatique de l'ASMase et de la Glucocérébrosidase. La mesure du taux de lysosphingomyéline a été demandée pour un des deux cas.

6.3.2. Etude génétique :

Le gène ASM (SMPD1) a été cloné et représenté sur le chromosome 11 p15.1-15.4, et plus de 180 mutations ont été décrites.

Il existe actuellement deux systèmes de numérotation pour les mutations de SMPD1, en raison de deux séquences de référence (numéros d'accès GenBank **NM_000543.4** et **M81780.1**) qui diffèrent par un polymorphisme de longueur dans la région du peptide signal.

Pour les deux cas de notre série qui ont bénéficié de l'étude génétique, la numérotation **NM_000543.4** a été utilisée.

6.3.3. Bilan initial d'étendue de la maladie :

Pour évaluer l'étendue de la maladie et les besoins d'une personne ayant reçu un diagnostic de déficit en acide sphingomyélinase (ASM), il est recommandé de procéder aux évaluations suivantes [46]:

- ✓ Radiographie pulmonaire pour évaluer l'étendue de la pneumopathie interstitielle
- ✓ Tests de fonction pulmonaire, y compris l'évaluation de la capacité de diffusion, chez les personnes en âge de coopérer
- ✓ Âge osseux chez les enfants de moins de 18 ans
- ✓ Examen ophtalmologique ;
- ✓ Examen neurologique ;
- ✓ Examens biologiques de base, notamment numération globulaire complète, profil lipidique à jeun, analyses chimiques sériques, tests de la fonction hépatique.
- ✓ Biopsie du foie chez les personnes présentant des signes de détérioration de la fonction hépatique
- ✓ Consultation d'un généticien clinique et/ou d'un conseiller en génétique.

6.3.4. Biomarqueurs du déficit en sphingomyélinase acide :

Les dosages de biomarqueurs peuvent être utiles pour le suivi de la maladie une fois le diagnostic de DSMA posé. Ils peuvent aussi avoir grand intérêt dans la détermination de la sévérité de la maladie.

Parmi plusieurs biomarqueurs étudiés on retrouve :

- ♦ **La Chitotriosidase plasmatique**, qui est un biomarqueur de l'activation des macrophages, est qui est nettement augmentée dans plusieurs MSL, dont la maladie de Gaucher et le DSMA chronique.
- ♦ **Les lysosphingolipides plasmatiques** qui se sont avérées être des biomarqueurs de sphingolipidose dans plusieurs MSL. **La lysosphingomyéline** est retrouvée élevée dans les tests de gouttes de sang séchées.
- ♦ **Les oxystérols** qui sont des dérivés oxygénés du cholestérol, sont aussi augmentés en cas de DSMA et de NPC.

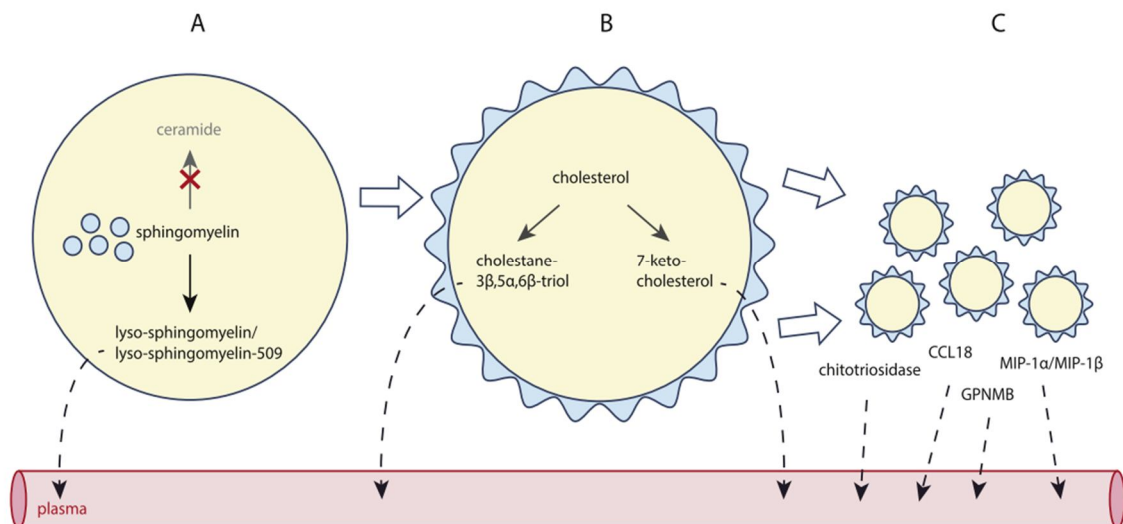


Figure 21: Les biomarqueurs biochimiques dans l'ASMD et leur interdépendance [66].

- ♦ Dans le DSMA, **(A)** la capacité limitée à convertir la SM en céramide conduit à des niveaux élevés de SM. Cela entraîne la conversion de la SM en LSM et LSM-509/PPCS.

- ♦ L'accumulation intracellulaire de ces lipides combinée à l'accumulation secondaire de cholestérol conduit à la formation de macrophages spumeux. **(B)** Dans ces macrophages spumeux, le stress oxydatif conduit à la conversion du cholestérol en oxystérols 7-cétocholestérol et cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol.
- ♦ **(C)** Les macrophages spumeux excrètent également la chitotriosidase, le CCL18 et les MIP-1 α et MIP-1 β .

Abréviations :

SM : sphingomyéline,

LSM : lysosphingomyéline,

PPCS : N-palmitoyl-phosphocholinesérine,

CCL18 : chimiokine CeC motif ligand 18 ;

MIP : protéine inflammatoire des macrophages.

Les figures suivantes sont les algorithmes de diagnostic du déficit en sphingomyélinase acide, dans sa présentation infantile et post-infantile, tels qu'ils ont été proposés dans les recommandations de consensus [65].

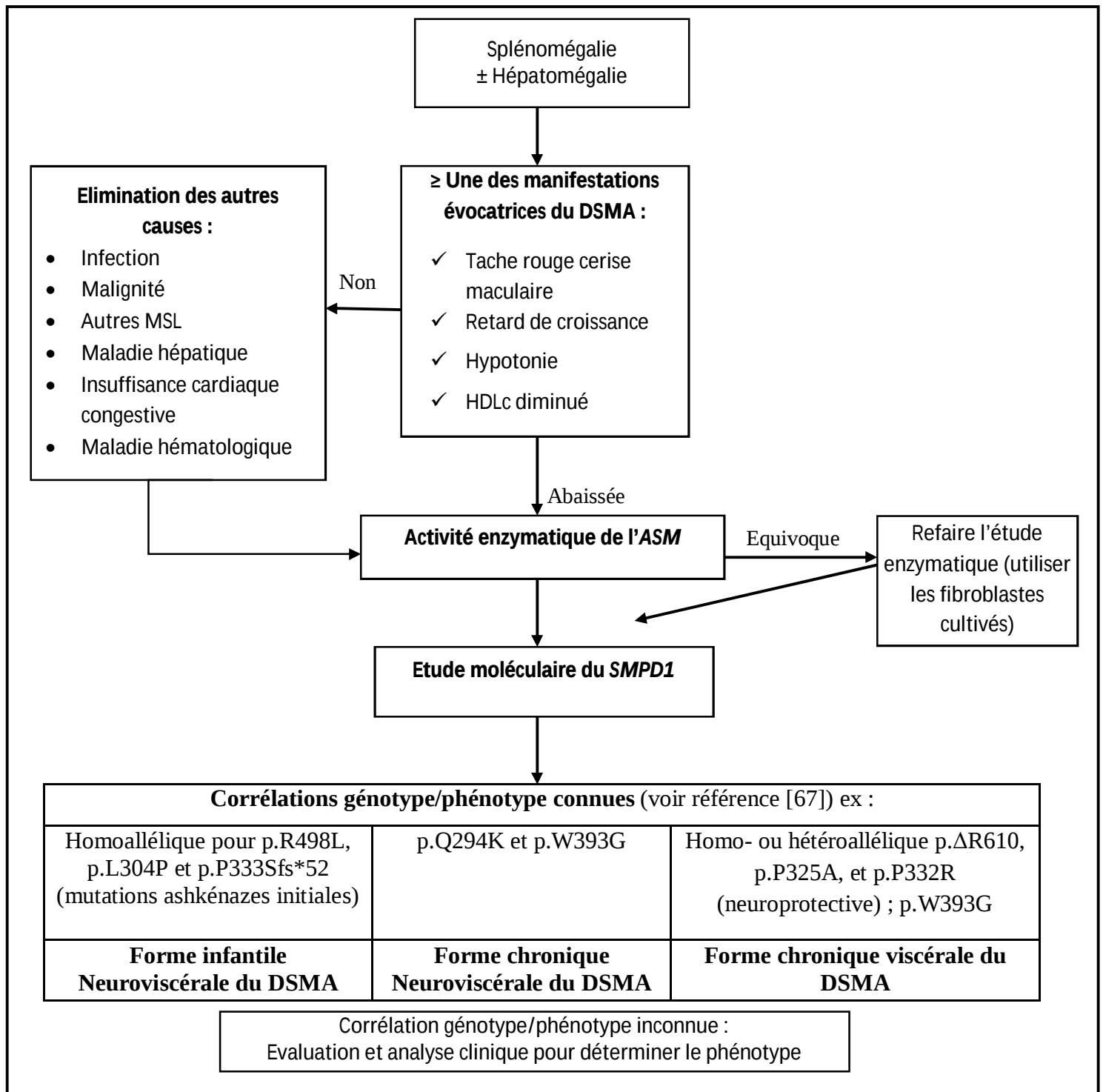


Figure 22: Algorithme de diagnostic du déficit en acide sphingomyélinase se manifestant pendant la petite enfance et l'enfance [65].

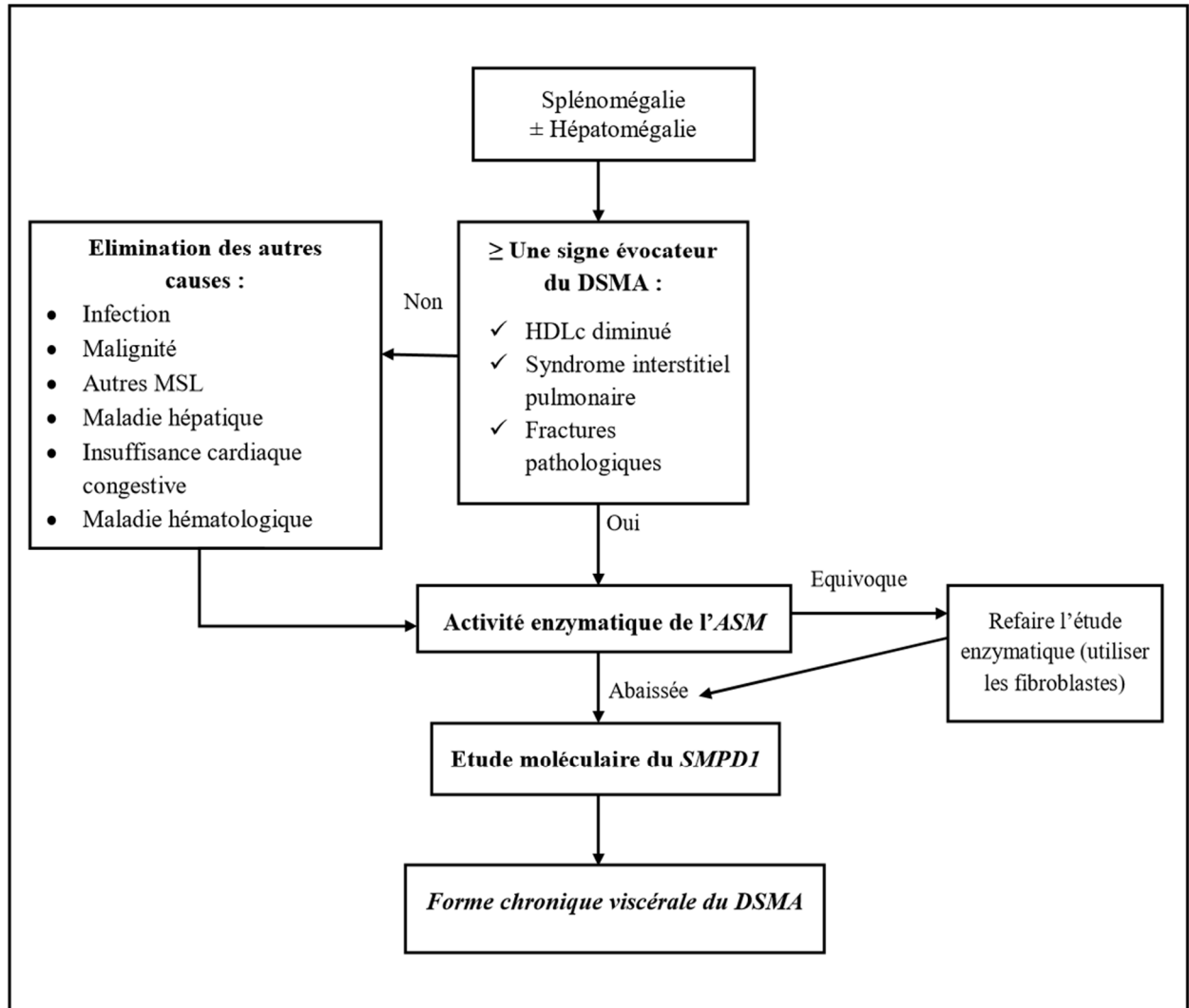


Figure 23: Algorithme de diagnostic du déficit en acide sphingomyélinase se manifestant après l'enfance [65].

6.4. Dépistage :

Comme précisé auparavant, la lysosphingomyéline est élevée dans les gouttes de sang séchées des patients atteints de la NPD-B. Le test aux DBS peut être donc utilisé pour un dépistage massif des nouveau-nés atteints et porteurs de la maladie, et aussi par les cardiologues pour dépistage chez les patients cardiaques avec un profil lipidique athérogène avec HDLc abaissé.

L'objectif principal du dépistage est le raccourcissement de la durée de diagnostic, pour une meilleure prise en charge de la maladie. Les sujets atteints, chez qui la maladie ne s'est pas encore déclarée, auront donc un diagnostic préétabli et auront donc court-circuités le long processus d'établissement du diagnostic.

Ceci a été bien élucidé à travers un programme de dépistage néonatal de 5 maladies de surcharge lysosomale, dans l'état d'Illinois- USA. Parmi 219 973 DBS obtenues , 2 étaient positives pour le DSMA (1 dans 109 897) [68].

Le dépistage des porteurs n'est pas disponible pour la NPD-B en vue du grand nombre de mutations privées, contrairement à la NPD-A pour laquelle un programme de dépistage est disponible dans la population juive Ashkénaze [69].

6.5. Diagnostic différentiel :

Les caractéristiques cliniques du déficit en sphingomyélinase acide peuvent se chevaucher avec celles d'autres maladies de stockage lysosomale, principalement **la maladie de Gaucher**. En outre, l'infiltration pulmonaire et la faible concentration sérique de l'HDLc sont des critères distinctifs qui sont présents très tôt dans l'évolution de la NPD.

L'hépatosplénomégalie est également présente dans la maladie de Gaucher, le déficit en Hexosaminidase A, la maladie de Sandhoff, la maladie de Niemann-Pick de type C (NPD-C), la maladie de Wolman, les mucopolysaccharidoses et les oligosaccharidoses.

Cependant, ces troubles doivent être distingués du déficit en acide sphingomyélinase sur la base d'autres caractéristiques associées telles que des traits faciaux grossiers et une dysostose multiple dans les troubles mucopolysaccharidiques, des résultats neurologiques spécifiques dans la NPD-C et des études enzymatiques dans la maladie de Gaucher et la maladie de Sandhoff [46].

La pneumopathie interstitielle peut avoir de nombreuses causes, notamment des expositions environnementales, des maladies du tissu conjonctif et des infections. Cependant, la présence d'une hépatosplénomégalie dans le déficit en acide sphingomyélinase permet de le distinguer de ces autres causes de pneumopathie interstitielle.

7. Thérapeutique et surveillance :

Jusqu'à présent la prise en charge des patients atteints du DSMA, se limite à la surveillance, au traitement symptomatique et aux soins palliatifs, ce qui nécessite une approche multidisciplinaire. Cependant plusieurs approches thérapeutiques sont en cours d'investigations.

7.1. Traitement symptomatique :

7.1.1. Hémorragie :

La plupart des personnes atteintes présentent une thrombocytopénie. Lorsque l'hémorragie menace le pronostic vital, la transfusion de produits sanguins est indiquée.

Bien qu'une splénectomie partielle puisse être envisagée pour les individus présentant un hypersplénisme sévère ou une splénomégalie à risque élevé de rupture, la splénectomie totale doit être évitée car l'ablation de la rate exacerbe la maladie pulmonaire, comme dans la maladie de Gaucher [36].

7.1.2. Maladie pulmonaire :

Les personnes présentant une maladie pulmonaire symptomatique peuvent avoir besoin d'oxygène supplémentaire. D'autres mesures pour traiter la maladie pulmonaire interstitielle, comme les stéroïdes, n'ont pas été bien étudiées.

Le lavage broncho-pulmonaire, a été proposée pour les patients présentant une symptomatologie pulmonaire sévère mais cette procédure peut avoir un effet temporaire sur la fonction pulmonaire, mais avec le temps, les cellules inflammatoires sont susceptibles de repeupler les voies respiratoires, entraînant des symptômes équivalents ou plus graves [36,46].

7.1.3. Hyperlipidémie :

Les adultes présentant une hyperlipidémie doivent être traités pour ramener la concentration sérique de cholestérol total dans la fourchette normale avec surveillance de la fonction hépatique (toxicité hépatique des hypolipémiants).

7.1.4. Retard de croissance :

Une évaluation diététique est indiquée dans tous les cas pour s'assurer que l'apport calorique est adéquat pour la croissance.

Les patients pédiatriques atteints de NPD de type B ont besoin de repas fréquents pour favoriser leur croissance. De nombreux patients ont une satiété précoce en raison de l'organomégalie. Pour certains patients, des suppléments à forte teneur en kilojoules sont utiles [46].

7.2. Approches thérapeutiques et thérapies ciblées sous investigation :

Pour la compréhension de la maladie, des modèles murins (ASMKO mice) du DSMA ont été produits. Ces modèles murins ont fourni des informations nouvelles importantes sur la physiopathologie du déficit en Sphingomyélinase acide et ont révélé le nouveau rôle de cette enzyme dans la transduction du signal médiée par les céramides.

Ces modèles expérimentaux ont permis par la suite l'évaluation de diverses approches thérapeutiques, notamment la thérapie par remplacement enzymatique, la thérapie génique et la transplantation de cellules souches. Toutes ces techniques sont en cours d'investigations.

7.2.1. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) :

Une greffe réussie peut corriger le défaut métabolique, améliorer la numération sanguine et réduire les volumes augmentés du foie et de la rate. Cependant, la stabilisation de la composante neurologique après une TCSH n'a pas été signalée ; par conséquent, toute tentative de réaliser une TCSH chez des personnes présentant une maladie neurologique cliniquement évidente doit être considérée comme expérimentale. La morbidité et la mortalité associées à la TCSH limitent son utilisation.

7.2.2. La thérapie génique :

Ici, le gène SMPD1 est utilisé pour exprimer l'ASM dans les organes des personnes atteintes de NPD. Le gène peut être délivré in vivo ou ex vivo (via une transplantation cellulaire).

Les approches de thérapie génique ont été largement étudiées chez les souris ASMKO. Par exemple, des vecteurs rétroviraux contenant l'ADNc-SMPD1 complet ont été utilisés pour transplanter des cellules de moelle osseuse de souris ASMKO, qui ont ensuite été transplantées dans des souris ASMKO partiellement irradiées.

Les effets de cette procédure ont été similaires à ceux décrits ci-dessus par TCSH, avec une amélioration substantielle de l'hépatosplénomégalie et de la fonction pulmonaire, mais peu ou pas d'amélioration de l'atteinte cérébrale [36].

7.2.3. La thérapie de remplacement enzymatique (TRE) :

La thérapie de remplacement enzymatique (TRE) est considérée comme le 'Gold Standard' dans le traitement des maladies de surcharge lysosomale.

Un traitement par Sphingomyélinase acide humaine recombinée (rhASM) pour les manifestations non neurologiques est en cours d'essai clinique.

La sphingomyélinase acide humaine recombinante a été produite avec succès dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Les premières études de traitement ont été menées sur des modèles animaux, plus précisément sur des souris knock-out pour la sphingomyélinase acide. Le traitement par rhASM chez ces animaux a entraîné une toxicité dose-dépendante. Cette toxicité a pu être évitée en augmentant la dose pour éliminer la sphingomyéline stockée et maintenir ainsi un faible niveau de libération de céramides [26].

Les résultats de la TRE chez les souris ASMKO ont été considérables et suggèrent que cette approche pourrait être efficace chez les patients atteints de la forme non neurologique du DSMA [36].

Des études ultérieures ont débuté chez l'homme par une rhASM nommée Olipudase Alfa qui a montré des résultats positifs dans deux essais cliniques séparés : chez l'adulte et chez l'enfant.

Dans l'étude de phase 1 [70] chez des patients adultes, des administrations uniques de l'Olipudase Alfa à des doses croissantes une fois toutes les deux semaines ont été effectuées, sans effets indésirables. Un essai randomisé de phase 2/3 a objectivé que les patients atteints de NPD non neurologique et traités à l'Olipudase Alfa présentaient une nette amélioration de la fonction pulmonaire et régression des volumes hépatiques et spléniques.

L'essai de phase 2, portant sur 20 patients pédiatriques (de la naissance à <18 ans) atteints de DSMA sans anomalies neurologiques aiguës ou rapidement progressives, a évalué la sécurité et la tolérance de l'Olipudase alfa jusqu'à 3 mg/kg administré par voie intraveineuse toutes les deux semaines pendant 64 semaines.

Les 20 patients ont tous terminé l'étude avec notification d'effets indésirables légers à modérés (toux, vomissements, rhinopharyngite, diarrhée, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, contusion, douleur abdominale, congestion nasale, éruption cutanée, urticaire...)

Les résultats d'efficacité préliminaires à 52 semaines, définis comme des objectifs secondaires de l'essai, ont montré diminution du volume splénique de 49 %, et le volume hépatique de 41%, une augmentation du taux des plaquettes de 34 %, et une amélioration du Z-score pour 78.9% des participants.

Toutes les approches thérapeutiques présentées ci-dessus n'ont pas montré d'efficacité sur l'atteinte cérébrale, cependant des essais récents combinant la thérapie génique et la TRE sur des modèles murins, supposent que la précocité de l'intervention thérapeutique et la combinaison de ces deux approches peut avoir un effet en cas de forme neurologique précoce du DSMA, ex : [71]

7.3. Surveillance :

Les personnes atteintes de NPD-B doivent être évaluées au moins une fois par an pour les éléments suivants :

- **Antécédents** (au moins tous les 6-12 mois) :
 - Croissance et prise de poids chez les enfants ;
 - Fatigue ;
 - Tout changement dans les activités sociales, domestiques, scolaires ou professionnelles ;
 - Saignements,
 - Essoufflement ;
 - Douleurs abdominales ;
 - Maux de tête ;
 - Douleurs aux extrémités.
- **Examen physique** incluant une évaluation de la *fonction neurologique* ;
- **Bilan biologique** incluant les enzymes hépatiques, la numération plaquettaire et le profil lipidique à jeun ;
- Évaluation de la **fonction pulmonaire** et **radiographie pulmonaire** ;
- Évaluation du squelette par **Ostéodensitométrie** ;
- **Surveillance de la nutrition.**

8. Evolution et pronostic :

8.1. *Complications :*

Les patients atteints de NPD de type B présentent principalement une atteinte viscérale, parfois massive. Contrairement au phénotype stéréotypé du type A, la présentation clinique et l'évolution des patients atteints de NPD-B sont plus variables en ce qui concerne les résultats cliniques, l'âge d'apparition et la gravité des symptômes. La plupart des patients sont diagnostiqués dans la petite enfance ou l'enfance, lorsqu'une hypertrophie du foie et de la rate est détectée lors d'un examen physique de routine [26].

Les principales complications à prévenir :

- Les patients atteints de NPD de type B sont exposés à un risque de rupture splénique et doivent éviter les sports de contact
- Un petit nombre de patients atteints de NPD de type B développent une insuffisance hépatique et peuvent être candidats à une transplantation hépatique
- La maladie pulmonaire est progressive chez les patients atteints de NPD de type B et peut entraîner une dépendance à l'oxygène
- Une cardiopathie coronarienne ou valvulaire peut survenir chez les patients atteints de NPD de types B et A/B.

8.2. *Morbidité et mortalité :*

La mortalité dans la NPD A est le plus souvent due à une insuffisance respiratoire avant l'âge de 3 ans. En revanche, les données de mortalité pour le NPD B sont très hétérogènes et limitées pour permettre la construction de

courbes de survie. Les données disponibles suggèrent que la survie des patients atteints de NPD B varie de manière significative, ce qui correspond à leur hétérogénéité phénotypique [30].

Une étude de Cassiman et al. [72] a révélé que chez les patients atteints de DSMA neuroviscéral chronique (variante intermédiaire NPD A/B ; variante NPD B), les causes de décès les plus fréquentes étaient les maladies neurodégénératives (23,1 %), les maladies respiratoires (23,1 %) et les maladies hépatiques (19,2 %).

En revanche, les décès des patients atteints de DSMA viscéral chronique (type B) étaient principalement dus à une maladie respiratoire (30,9 %), à une maladie hépatique (29,1 %) et à une hémorragie (12,7 %).

Dans une cohorte de 103 patients atteints de NPD-B [73], s'intéressant à l'étude de la morbi-mortalité, les morbidités graves comprenaient des maladies hépatiques (insuffisance hépatique), cardiaques (valvulopathies, coronaropathie) et pulmonaires cliniquement significatives, chacune d'entre elles ayant également contribué au décès de certains patients.

8.3. Coût et impact psychosocial de la maladie :

Le vécu personnel et l'impact psychosocial de la maladie ont été évalués chez un petit nombre de patients adolescents et adultes atteints de NPD B (n = 8) et chez les parents (n = 9) des patients adolescents [74]. L'étude a identifié les problèmes psychosociaux sur la base d'entretiens avec les patients et les soignants, et six patients (trois adultes et trois adolescents) ont fourni des données quantitatives pour une mesure du développement psychosocial.

L'activité physique limitée et l'isolement social ont été identifiés comme des facteurs de stress psychosociaux majeurs chez tous les patients et les relations familiales étroites comme un moyen de faire face à la maladie

Chez les patients pédiatriques, l'isolement social était souvent lié à l'exclusion d'activités physiques telles que les jeux brutaux, le football et la lutte, qui exposent au risque de rupture splénique. En outre, les patients juvéniles ont souvent souffert du rejet de leurs pairs en raison du ballonnement abdominal due à l'hépatosplénomégalie et du retard de croissance.

Chez les adultes, la fatigue chronique et le manque d'énergie semblent être les principaux facteurs d'isolement social.

Les patients et les parents ont également exprimé de façon constante leur frustration face à l'absence de traitement et au manque d'informations médicales [30].

Les parents et les soignants ont souvent des difficultés à maintenir leur santé émotionnelle et mentale tout en s'occupant de leurs enfants atteints d'une maladie potentiellement mortelle. En outre, les familles touchées peuvent être confrontées à une charge financière extrême étant donné que l'évolution multiforme de la maladie chez de nombreux patients pédiatriques et adultes est associée à des hospitalisations d'urgence répétées, notamment pour des hémorragies et des complications respiratoires, à un besoin chronique de soins de soutien tels que l'oxygénothérapie ou les soins psychosociaux, et à un handicap mental ou physique progressif qui peut nécessiter des thérapies spéciales coûteuses [30,73].



Conclusion



La NPD-B est une sphingolipidose héréditaire autosomique récessive secondaire à un déficit en sphingomyélinase acide (ASMase). Il s'agit d'une affection rare et panethnique.

Elle se manifeste cliniquement par une hépatosplénomégalie, un retard de croissance, une atteinte pulmonaire et une atteinte neurologique progressive dans sa forme neuroviscérale chronique.

La paraclinique est caractérisée par une thrombocytopénie, un profil lipidique athérogène progressive avec HDLc diminué et des transaminases souvent altérées.

Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité enzymatique de l'ASMase dans les leucocytes du sang périphérique ou sur des gouttes de sang séchées suivie d'une étude génétique pour l'identification des mutations responsables ;

Il est nécessaire de reconnaître les signes cliniques et paracliniques évocateurs de la maladie, non seulement par les pédiatres mais par tous les médecins d'autant plus que la présentation retardée à l'âge adulte n'est pas exceptionnelle.

Le dépistage néonatal par DBS de la NPD est une nouvelle perspective qui permettra dans le future, d'éviter le retard diagnostique dont souffrent les patients et leurs familles, surtout s'il est couplé au conseil génétique.

Le traitement actuellement est symptomatique, mais la thérapie par remplacement enzymatique (TRE) à la sphingomyélinase recombinée (Olipudase Alfa), est en phase d'étude très avancée, et les résultats sont promoteurs.



Résumés



Résumé

Titre : La Maladie de Niemann-Pick type B, à propos de 4 cas pédiatriques et revue de la littérature

Rapporteur : Pr. Rachid ABILKASSEM

Auteur : Cherkaoui Laazizi Asmae

Mots clés : Maladie de Niemann-Pick B, Hépatosplénomégalie, Sphingomyélinase, lysosome, Pédiatrie

Objectifs. – la maladie de Niemann-Pick B est une sphingolipidose héréditaire rare du au déficit en sphingomyélinase acide. L'objectif de ce travail est de préciser les différentes caractéristiques de la maladie, et de mettre le point sur l'actualité diagnostique et thérapeutique.

Méthodes. – C'est une étude rétrospective de quatre cas de la NPD-B colligés au service de pédiatrie de l'Hôpital militaire Mohamed V-Rabat durant 13 ans, de janvier 2008 au décembre 2020.

Résultats. – Il s'agit de 2 garçons et 2 filles. L'âge moyen du début de la symptomatologie et du diagnostic étaient respectivement 1an et 2ans et 3mois. La consanguinité était toujours présente. Les manifestations ayant conduit au diagnostic étaient une hépatosplénomégalie dans 100% des cas, une tâche rouge cerise dans 25% des cas, un retard staturopondéral dans 25% des cas, et l'absence d'atteinte neurologique. Le bilan biologique objectivait une élévation des transaminases dans 75% des cas, un HDLc et des triglycérides augmentés dans 50% des cas. Le myélogramme montrait des cellules spumeuses dans 75% des cas et la radiographie thoracique un syndrome interstitiel dans 75%. Le dosage enzymatique de sphingomyélinase était effondré chez tous les patients. L'étude génétique a objectivé la présence de la mutation neuroprotective (**p. (Arg610del)**) chez deux cas. L'évolution a été marquée par l'augmentation de l'hépatosplénomégalie, l'aggravation du profil lipidique, la conservation de la fonction respiratoire et du développement psychomoteur.

Conclusion. – La NPD-B est de pronostic variable. Sa prise en charge actuelle repose sur le diagnostic précoce, la surveillance et le traitement symptomatique. Les résultats des essais de la thérapie par remplacement enzymatique (Olipudase Alfa) sont promoteurs.

Summary

Title : Niemann-Pick disease type B, about 4 pediatric cases and literature review

Reporter : Pr. Rachid ABILKASSEM

Author : Cherkaoui Laazizi Asmae

Key words : Niemann-Pick disease B, Hepatosplenomegaly, Acid sphingomyelinase, Lysosome, Pediatrics

Objective. - Niemann-Pick B disease is a rare hereditary sphingolipidosis due to acid sphingomyelinase deficiency. The aim of this study was to clarify the various features of the disease and to review the current diagnostic and therapeutic status.

Methods. - This is a retrospective study of four cases of NPD-B, collected in the pediatric department of the Mohamed V Military Hospital in Rabat during 13 years, from January 2008 to December 2020.

Results. - it's about 2 males and 2 females. The average age of onset of symptoms and of diagnosis were respectively 1 year and 2 years and 3 months.

Consanguinity was found to be 100%. The symptoms that led to the diagnosis were hepatosplenomegaly in 100% of cases, a cherry red spot in 25% of cases, a delay in the growth rate in 25% of cases, and the absence of neurological involvement in 100%. The biological assessment showed elevated transaminases in 75% of cases, increased HDLc and TG in 50% of cases. The myelogram showed foamy cells of the NP type in 75% of cases and the thoracic X-ray showed interstitial syndrome in 75%. The sphingomyelinase enzyme activity levels were collapsed in all patients. The genetic study showed the presence of the neuroprotective mutation (p. (Arg610del)) in two cases. The evolution was marked by increased hepatosplenomegaly, worsening lipid profile, preserved respiratory function and satisfactory psychomotor and cognitive development.

Conclusion. - NPD-B has a very variable prognosis. Its actual management is based on early diagnosis, surveillance and symptomatic treatment. The outcomes of trials of enzyme replacement therapy (Olipudase Alfa) are promising,

ملخص

العنوان: مرض نيمان-بيك صنف ب، حول أربعة حالات سريرية ومراجعة للأدبيات العلمية

المقرر: أ. د. أبي القاسم رشيد

الكاتب: أسماء الشرقاوي لعزيري

الكلمات المفتاح: مرض نيمان-بيك (ب)، تضخم الكبد والطحال، سفنغوميليناز، أمراض التراكم الليوزومي، طب الأطفال.

الأهداف: مرض نيمان-بيك صنف ب هو داء وراثي نادر سببه نقص انزيم السفنغوميليناز. كان الهدف من هذا العمل هو إبراز الخصائص المختلفة للمرض، وتبسيط الضوء على جديد التشخيص والتجارب العلاجية

التقنيات: هذه دراسة بأثر رجعي لأربع حالات مصابة بمرض نيمان-بيك (ب) تم تشخيصها وتتبعها في قسم الأطفال بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط، لمدة 13 سنة، من يناير 2008 إلى دجنبر 2020.

النتائج: يتعلق الأمر بصبيين وفتاتين. كان متوسط العمر عند ظهور الأعراض وعند التشخيص على التوالي سنة واحدة وستين وثلاثة أشهر.

زواج الأقارب كان حاضرا بنسبة 100%. كانت المظاهر التي أدت إلى التشخيص هي تضخم الكبد والطحال في 100% من الحالات، وبقعة حمراء كرزية في 25% من الحالات، وتأخر في النمو في 25% من الحالات، مع غياب الأعراض العصبية عند جميع الحالات.

أظهر التقييم البيولوجي زيادة في الترانساميناسات في 75% من الحالات، وانخفاضا في نسبة الكوليسترول عالي الكثافة، وارتفاعا في نسبة الدهون الثلاثية في 50% من الحالات. أظهر تصوير النخاع خلايا رغوية من نوع نيمان-بيك في 75% من الحالات وأظهر التصوير بالأشعة السينية متلازمة الخلال الرئوية في 75% من الحالات.

كان النشاط الأنزيمي للسفنغوميليناز منخفضا إلى منعدم عند جميع المرضى. وأبانت الدراسة الجينية عند حالتين عن وجود الطفرة الجينية الواقية للأعصاب (p(Arg610del)). تميز تطور المرض بزيادة تضخم الكبد والطحال، تفاقم مستوى الدهون، واستقرار الوظيفة التنفسية والنمو الحركي النفسي عند جميع المرضى.

الخلاصة: مرض نيمان-بيك هو مرض ذو تشخيص جد متباين، تعتمد إدارته حاليا، في غياب علاج فعال، على التشخيص المبكر والمراقبة وعلاج الأعراض. التجارب السريرية بخصوص العلاج ببدائل الأنزيم (الأليبوداز ألفا) أصبحت في مراحل متقدمة ونتائجها تبدو مشجعة.



Bibliographie



- [1]. Schuchman E and DR. Type A and B Niemann--Pick disease: deficiencies of acid sphingomyelinase activity. *Metab Mol Bases Inherit Dis* (8th edn), Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, al(eds) Mc Graw Hill New York. 2001;3589–610.
- [2]. Philip L P, Keith H, J C, Colleen L M, Yuezhou Y, Donald T. Partial Pyridoxine Responsiveness in PNPO Deficiency. *JIMD Rep*. 2012;4:113–6.
- [3]. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: Results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114.
- [4]. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of niemann-pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122.
- [5]. Lidove O, Belmatoug N, Froissart R, Lavigne C, Durieu I, Mazodier K, et al. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B) : une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes. *Rev Med Interne* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2017;38:291–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.10.387>
- [6]. Niemann A. Ein Unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkd*. 1914;79:1–10.
- [7]. Crocker AC, Farber S. Crocker, A. C. Niemann Pick disease A review of eighteen patients - 1958.pdf. 1958.
- [8]. Alpay N. Diagnostik des Morbus Niemann-Pick Typ A, B und C : Etablierung von Nachweismethoden eines saure Sphingomyelinase-Mangels in verschiedenen humanen Geweben und einer intrazellulären Cholesterintransportstörung in Fibroblasten. 2005;

- [9]. Elleder M. Niemann-Pick disease. *Pathol Res Pract* [Internet]. Gustav Fischer Verlag · Stuttgart · New York; 1989;185:293–328. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338\(89\)80006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0344-0338(89)80006-8)
- [10]. BLOOM W. SPLEENS FROM GAUCHER'S DISEASE AND LIPOID-HISTIOCYTOSIS. *Arch Intern Med* [Internet]. 1927;39:456. Available from:
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1927.00130030141014>
- [11]. Epstein E, Lorenz K, Unterst M, Foundation E, Archiv V. Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit verglichen mit der Lipoidchemie des Morbus Gaucher und der Schüller-Christianschen Krankheit . 1930;157:145–70.
- [12]. Klenk E. Über die Natur der Phosphatide der Milz bei der Niemann-Pickschen Krankheit. 10. Mitteilung über Phosphatide. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1934;229:151–6.
- [13]. U. Pflander. La maladie de Niemann-Pick dans le cadre des lipoidoses. *Schweiz Med Wochenschr*. 1946;
- [14]. A. Dusendschon. Deux cas familiaux de maladie de Niemann-Pick chez adulte. 1946.
- [15]. 15. Crocker AC. the Cerebral Defect in Tay-Sachs Disease and Niemann-Pick Disease. *J Neurochem*. 1961;7:69–80.
- [16]. 16. Vanier MT. Niemann-Pick C disease: History, current research topics, biological and molecular diagnosis. *Arch Pediatr* [Internet]. Elsevier; 2010;17:S41–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(10\)70010-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(10)70010-5)

- [17]. ELLEDER M, HRODEK J, CIHULA J. Niemann-Pick disease: lipid storage in bone marrow macrophages. 1982;1077:1065–77.
- [18]. Kanfer JN, Young OM, Shapiro D, Brady RO. The metabolism of sphingomyelin. I. Purification and properties of a sphingomyelin-cleaving enzyme from rat liver tissue. J Biol Chem [Internet]. © 1966 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology.; 1966;241:1081–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)96805-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)96805-5)
- [19]. Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1966;55:366–9.
- [20]. Schneider PB, Kennedy EP. Sphingomyelinase in normal human spleens and in spleens from subjects with Niemann-Pick disease. J Lipid Res [Internet]. © 1967 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology.; 1967;8:202–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)40138-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-2275(20)40138-5)
- [21]. Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN, Feld M, Shapiro D. Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. Science (80-). 1967;155:86–8.
- [22]. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. Mol Genet Metab [Internet]. Elsevier Inc; 2017;120:27–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>

- [23]. Besley GTN, Hoogeboom AJM, Hoogeveen A, Kleijer WJ, Galjaard H. Somatic cell hybridisation studies showing different gene mutations in Niemann-Pick variants. *Hum Genet.* 1980;54:409–12.
- [24]. Pentchev PG, Gal AE, Booth AD, Omodeo-Sale F, Fours J, Neumeyer BA, et al. A lysosomal storage disorder in mice characterized by a dual deficiency of sphingomyelinase and glucocerebrosidase. *Biochim Biophys Acta - Lipids Lipid Metab.* 1980;619:669–79.
- [25]. Pentchev PG, Boothe AD, Kurth HS. A genetic storage disorder in BALB/C mice with a metabolic block in esterification of exogenous cholesterol. *J Biol Chem.* 1984;259:5784–91.
- [26]. Patel JM, MD, MBBS, MS. Sphingomyelinase Deficiency. Medscape [Internet]. 2020;1–12. Available from:
<http://emedicine.medscape.com/article/951564-overview>
- [27]. Milovanovitsh DD, Janeva A, Jovanovitsh V. [Niemann-Pick disease (type C)]. *Srp Arh Celok Lek* [Internet]. 2014;123:313–6. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087057114537378>
- [28]. Tranchant C. Niemann-Pick disease type C. *Prat Neurol - FMC* [Internet]. 2011;2:229–36. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.praneu.2011.07.001>
- [29]. Zheng Z, Cheng C, Zhao W, Feng Q, Li C, Lou T. Renal failure and ascites in a patient with Niemann-Pick disease: Case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9:4800–4.
- [30]. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis. Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2017;12:1–13.

- [31]. Koval M, Pagano RE. Intracellular transport and metabolism of sphingomyelin. *Biochim Biophys Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab.* 1991;1082:113–25.
- [32]. Spence MW, Wakkary J, Clarke JTR, Cook HW. Localization of neutral, magnesium-stimulated sphingomyelinase in plasma membrane of cultured neuroblastoma cells. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 1982;719.
- [33]. Spence MW, Byers DM, Palmer FBSC, Cook HW. A new Zn^{2+} -stimulated sphingomyelinase in fetal bovine serum. *J Biol Chem.* 1989;264:5358–63.
- [34]. Thannhauser SJ, Reichel M. Studies on Animal Lipids. *J Biol Chem* [Internet]. © 1940 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology.; 1940;135:1–13. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)73150-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(18)73150-5)
- [35]. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* 2006;1758:2057–79.
- [36]. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:654–63.
- [37]. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis* [Internet]. 2017;2:1–71. Available from:
<https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/TRD-160005>
- [38]. Callahan JW, Khalil M. Sphingomyelinases in human tissues. III. expression of niemann-pick disease in cultured skin fibroblasts. *Pediatr Res.* 1975;9:914–8.

- [39]. Sloan H., Uhlendorf B., Kanfer J., Brady R., Fredrikson D. DEFICIENCY OF SPHINGOMYELIN-CLEAVING ENZYME ACTIVITY IN TISSUE CULTURES DERIVED FROM PATIENTS WITH NIEMANN-PICK DISEASE. *Biochim Biophys Res Commun.* 1969;34:1–27.
- [40]. Besley GTN, Elleder M. Enzyme activities and phospholipid storage patterns in brain and spleen samples from niemann-pick disease variants: a comparison of neuropathic and non-neuropathic forms. *J Inherit Metab Dis.* 1986;9:59–71.
- [41]. da Veiga Pereira L, Desnick RJ, Adler DA, Distèche CM, Schuchman EH. Regional assignment of the human acid sphingomyelinase gene (SMPD1) by PCR analysis of somatic cell hybrids and in situ hybridization to 11p15.1→p15.4. *Genomics.* 1991;9:229–34.
- [42]. Schuchman EH, Levran O, Pereira L V., Desnick RJ. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1). *Genomics.* 1992;12:197–205.
- [43]. Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, Shtraizent N, McGovern MM, Schuchman EH. Imprinting at the SMPD1 locus: Implications for acid sphingomyelinase- deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:865–70.
- [44]. Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: Novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1413–9.

- [45]. Vanier MT, Ferlinz K, Rousson R, Duthel S, Louisot P, Sandhoff K, et al. Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann-Pick disease type B patients from northern Africa. *Hum Genet.* 1993;92:325–30.
- [46]. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. *GeneReviews®* [Internet]. 1993;1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301544>
- [47]. Wenger DA, Kudoh T, Sattler M, Palmieri M, Yudkoff M. Niemann-Pick disease type B: Prenatal diagnosis and enzymatic and chemical studies on fetal brain and liver. *Am J Hum Genet.* 1981;33:337–44.
- [48]. Epstein CJ, Brady R, Edward L, Bradley IRM, Shapiro D. Utero Diagnosis. 1971;533–5.
- [49]. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn.* 2002;22:630–2.
- [50]. Rhein C, Mühle C, Kornhuber J, Reichel M. Alleged detrimental mutations in the SMPD1 gene in patients with Niemann-Pick disease. *Int J Mol Sci.* 2015;16:13649–52.
- [51]. Orphanet Report Series. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). *Orphanet Rep Ser Rare Dis Collect* [Internet]. 2020;1:1–94. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf%0Awww.orpha.net

- [52]. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;29:237–47. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.002>
- [53]. Chabraoui L. Épidémiologie Des Maladies De Surcharge Lysosomale Au Maroc. 2009;
- [54]. Wasserstein MP, al. Acid Sphingomyelinase Deficiency : Prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. 2006;1–16.
- [55]. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. J Pediatr. 2003;142:424–8.
- [56]. Wasserstein M, Godbold J, McGovern MM. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. J Inherit Metab Dis. 2013;36:123–7.
- [57]. McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. Ophthalmology. 2004;111:1424–7.
- [58]. McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, Simpson W, Mendelson D, Desnick RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. J Pediatr. 2004;145:77–81.
- [59]. Lazarchick J. Bone marrow involvement in Niemann Pick disease - 4. 2021;20036. Available from:
<https://imagebank.hematology.org/image/3828/bone-marrow-involvement-in-niemann-pick-disease--4?type=upload>

- [60]. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (niemann-pick disease type B). *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1234–46.
- [61]. Human pathology. Niemann-Pick disease type B. 1996–202. Available from: <https://www.humpath.com/spip.php?article7983>
- [62]. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick diseases: Findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology*. 2006;238:339–45.
- [63]. Simpson WL, Mendelson D, Wasserstein MP, McGovern MM. Imaging manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Am J Roentgenol*. 2010;194:12–9.
- [64]. von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mançano AD, Rodrigues RS, Hochegger B, Escuissato D, et al. Pulmonary Involvement in Niemann–Pick Disease: A State-of-the-Art Review. *Lung*. 2016;194:511–8.
- [65]. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*. IOP Publishing; 2017;19:967–74.
- [66]. Eskes ECB, Sjouke B, Vaz FM, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Aerts JMFG, et al. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. *Mol Genet Metab* [Internet]. Elsevier; 2020;130:16–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.02.002>

- [67]. Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, et al. SMPD1 mutation update: Database and comprehensive analysis of published and novel variants. *Hum Mutat.* 2016;37:139–47.
- [68]. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier Inc.; 2017;190:130–5. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>
- [69]. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Preconception and Prenatal Carrier Screening for Genetic Diseases in Individuals of Eastern European Jewish Descent. 2014;114:950–3. Available from:
<https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Genetics/co442.pdf?dmc=1&ts=20161018T1236306701>
- [70]. Sanofi. Premiers résultats positifs pour l’olipudase alfa, le premier et le seul médicament expérimental au stade de développement avancé pour le traitement du déficit en sphingomyélinase acide. Commun Press.
- [71]. Samaranch L, Pérez-Cañamás A, Soto-Huelin B, Sudhakar V, Jurado-Arjona J, Hadaczek P, et al. Adeno-associated viral vector serotype 9-based gene therapy for Niemann-Pick disease type A. *Sci Transl Med.* 2019;11.
- [72]. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia H Ben, Al-Sayed M, Schiff M, 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* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;118:206–13. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.001>

- [73]. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*. 2013;15:618–23.
- [74]. Henderson SL, Packman W, Packman S. Psychosocial aspects of patients with Niemann-Pick disease, type B. *Am J Med Genet Part A*. 2009;149:2430–6.

Serment d' Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 236

سنة : 2021

مرض نيمان - بيك صنف ب، بصدد أربعة حالات سريرية ومراجعة للأدبيات العلمية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021/ /

من طرفه

السيدة أسماء الشرقاوي لعزيري

المزودة في 12 يناير 1996 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : مرض نيمان- بيك (ب)؛ تضخم الكبد والطحال؛ سفنغوميليناز؛

ليزوزوم؛ طب الأطفال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيد رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيدة أمل حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيدة ماريا الكبابري

أستاذة في طب الأطفال