



# Focus

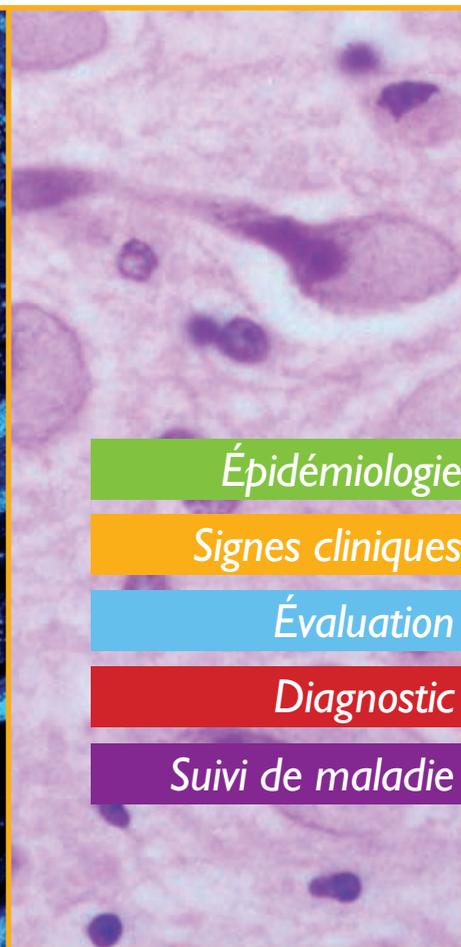
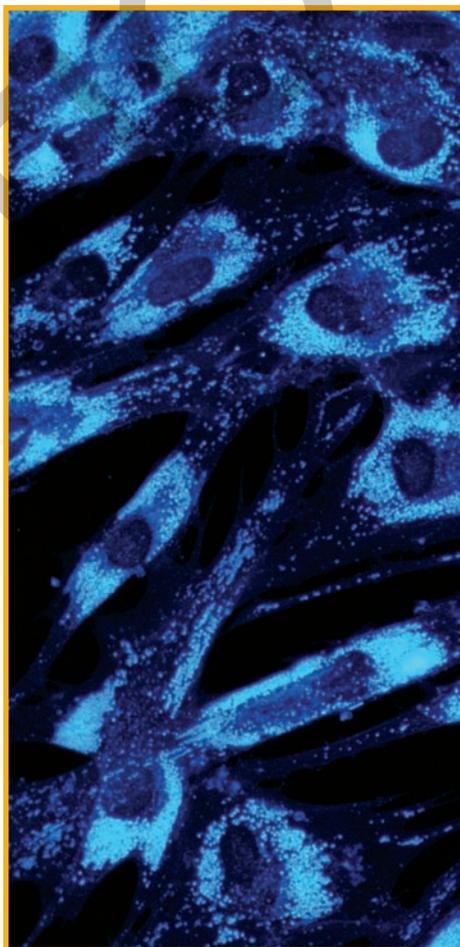
## Neuropédiatrie

# LA MALADIE DE NIEMANN-PICK TYPE C (NP-C)

## DIAGNOSTIC ET SIGNES CLINIQUES

*D'après les recommandations pour le diagnostic  
et la prise en charge de la maladie de Niemann-Pick type C <sup>(1)</sup>*

La maladie de Niemann-Pick type C (NP-C) est une maladie de surcharge lysosomale liée à une anomalie de transport des lipides cellulaires induisant une accumulation de cholestérol et de glycosphingolipides dans le cerveau et d'autres tissus. Cette maladie se caractérise cliniquement par des troubles neurologiques progressifs et handicapants, en raison notamment de troubles de la coordination, de la marche, d'une dysarthrie, de troubles de la déglutition et d'une détérioration cognitive pouvant conduire à un état démentiel.



Épidémiologie

Signes cliniques

Évaluation

Diagnostic

Suivi de maladie

## Préface

La maladie de Niemann-Pick type C (NP-C) est une maladie de surcharge lysosomale atypique caractérisée par des anomalies du trafic intracellulaire de certains lipides (en particulier cholestérol et glycosphingolipides). Elle est totalement distincte des maladies de Niemann-Pick par déficit en sphingomyélinase (types A/B). La gravité de la maladie est pour la grande majorité des patients liée à une atteinte neurologique progressive et sévère, associant dans les formes les plus fréquentes troubles de la coordination et de la marche, dysarthrie, problèmes de déglutition et détérioration cognitive. Les présentations cliniques sont toutefois très hétérogènes, avec un âge de début situé entre la période périnatale et l'âge adulte avancé, une intrication éminemment variable entre atteinte viscérale et neurologique – y compris au décours de la maladie – et une vitesse d'évolution, elle aussi, très variable. L'hétérogénéité clinique conjuguée à la complexité relative du diagnostic de laboratoire contribuent à un fréquent retard au diagnostic et à un probable sous-diagnostic, même si la France est un pays où cette maladie rare est plutôt bien reconnue. Rappelons qu'en France, les patients peuvent être pris en charge dans des centres de référence opérant en relation avec des structures de proximité non nécessairement spécialisées.

Compte tenu des progrès importants réalisés au cours des dernières années tant sur la connaissance de la maladie que pour la prise en charge des patients, un groupe international d'experts s'est réuni début 2009. S'appuyant sur les données de la littérature à cette date ainsi que sur l'expérience personnelle des participants, ce groupe a publié des recommandations concernant la démarche diagnostique, la prise en charge thérapeutique et l'évaluation du suivi des patients (Wraith et al., *Mol Genet Metab*, 2009;98:152-65). Cet article exhaustif a récemment bénéficié d'une traduction en français. Il nous a néanmoins semblé utile de faciliter la tâche des cliniciens rédigeant un document qui mette l'accent sur les points essentiels, le lecteur pouvant se référer ultérieurement au texte original et aux références princeps.

Dr Marie TVanier  
Président du Comité Scientifique  
Niemann-Pick type C<sup>(2)</sup>

Conflits d'intérêts : Interventions ponctuelles : Activités de conseil (Actelion Pharmaceuticals) ; conférences en qualité d'intervenant (Actelion Pharmaceuticals, Shire).

## Épidémiologie

- La maladie de NP-C est une maladie neurodégénérative rare, pan-ethnique associée à des manifestations systémiques variables. La prévalence publiée de la maladie est variable. Une incidence de 1/120 000 naissances a été calculée en France, à partir du nombre de diagnostic rapporté au nombre de naissances au cours des 20 dernières années (Vanier, résultats non publiés).
- Le déficit biochimique primaire implique le transport intracellulaire de certains lipides et est causé par des mutations de l'un ou l'autre des deux gènes NP-C1 (en France 94 % des familles) ou NP-C2 (en France 6 % des familles). De rares cas avec mutations non identifiées ont été rapportés.
- Les présentations cliniques de la maladie de NP-C sont extrêmement hétérogènes. L'atteinte systémique peut être sévère, voire fatale (par défaillance hépatique ou multiviscérale) dans la période périnatale et les premiers mois de vie. Au delà de cette période critique, elle constitue un signe d'appel utile lorsqu'elle est présente. Toutefois, c'est la symptomatologie neurologique qui est responsable de la gravité de la maladie chez plus de 85 % des patients. Chez ces derniers, la vitesse d'évolution et l'espérance de vie sont variables et dépendent étroitement de l'âge de début des signes neurologiques.

Une estimation pour la France de l'âge de diagnostic et du pronostic en fonction de la forme neurologique de la maladie est présentée dans le tableau suivant.

	Forme neurologique	Moyenne (intervalle)	
		Âge du diagnostic	Âge du décès
France* (n = 70)	Infantile précoce	1,3 ans (1 mois–3,5 ans)	3,8 ans (1,6–6,5 ans)
	Infantile tardive	4 ans (1 mois–7 ans)	10 ans (6,5–14 ans)
	Juvenile	9 ans (8 mois–16 ans)	19 ans (13–34 ans)
	Adulte	27 ans (3 mois–58 ans)	44 ans (28–49 ans)

\* (n = 70) - Données non publiées provenant du comité pour l'évaluation du traitement de la maladie de NP-C (CETNP).

## Évaluation initiale

- Les investigations chez les patients suspects d'être atteints de la maladie de NP-C doivent tenir compte des diagnostics différentiels (en particulier des autres maladies lysosomales), de l'âge de début, du profil évolutif des signes ainsi que des symptômes.
- Les points importants de cette évaluation initiale sont détaillés dans le tableau page suivante.

### Abréviations :

ASAT, aspartate aminotransférase ; ALAT, alanine aminotransférase.

<sup>a</sup> La cataplexie au cours de la maladie de NP-C peut être discrète (chutes de la tête, chutes souvent confondues avec des crises atoniques) ou sévère avec perte complète de tonus déclenchée par les stimuli émotionnels.

<sup>b</sup> Examen du tonus, de la force musculaire, des réflexes moteurs, recherche de mouvements anormaux (ataxie et dystonie) évaluation de la déglutition.

<sup>c</sup> voir le Tableau 2.

<sup>d</sup> Audiogramme et/ou potentiels évoqués auditifs

<sup>e</sup> Uniquement dans des centres spécialisés, peut nécessiter une anesthésie générale chez l'enfant

<sup>f</sup> Si disponible (voir section "histologie").

## Signes cliniques et symptômes caractéristiques en fonction de l'âge de début

• La maladie de NP-C est une maladie neuro-viscérale : les signes cliniques peuvent être de nature systémique, neurologique ou psychiatrique.

Âge de début	Manifestations systémiques	Manifestations neurologiques
Période pré-périnatale (≤ 3 mois)	Hydrops foetal ; Hépto-splénomégalie ; Ascite foetale parfois persistante ; Cholestase prolongée (fréquente) ; Insuffisance respiratoire ; Insuffisance hépatique	Habituellement aucun
Période infantile précoce (3 mois à < 2 ans)	Hépto-splénomégalie isolée ou non	Retard des acquisitions motrices ; Hypotonie centrale ; Surdité ; PSVR <sup>a</sup> (souvent non détectée)
Période infantile tardive (2 à < 6 ans)	Organomégalie isolée ou non (habituellement présente)	Chutes fréquentes, maladresse ; Ataxie progressive, dystonie, dysphagie, dysarthrie ; Hypotonie centrale ; Surdité ; Crises épileptiques (partielles ou généralisées) ; Cataplexie ; PSVR <sup>a</sup> (habituellement présente)
Juvenile (classique) (6-15 ans)	Organomégalie isolée ou non (peut manquer)	Echec scolaire, difficultés d'apprentissage ; Troubles du comportement ; Chutes fréquentes, maladresse ; Ataxie, dysarthrie, dystonie, dysphagie progressives ; Myoclonies ; Cataplexie ; Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées) ; PSVR <sup>a</sup> (habituellement présente)
Adolescents et adultes (> 15 ans)	Organomégalie (peut manquer) ou splénomégalie isolée chez l'adulte dans de très rare cas.	Maladresse ; Cataplexie ; Signes psychiatriques <sup>b</sup> ; Déclin cognitif, démence, difficultés d'apprentissage ; PSVR <sup>a</sup> ; Progression lente des symptômes moteurs <sup>c</sup> ; Myoclonies ; Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées)

<sup>a</sup> PSVR, paralysie supra-nucléaire verticale du regard – augmentation de la latence des saccades verticales avec ralentissement progressif voire perte de la vitesse

<sup>b</sup> Schizophrénie (psychose), dépression

<sup>c</sup> Ataxie, dystonie, dysarthrie, dysphagie

## Saccades oculaires

Les anomalies des saccades oculaires représentent souvent le premier signe de la maladie. Chez la plupart des patients, les anomalies concernent initialement les mouvements oculaires verticaux vers le bas, puis à des stades plus avancés, les mouvements vers le bas et le haut. Puis les mouvements horizontaux.

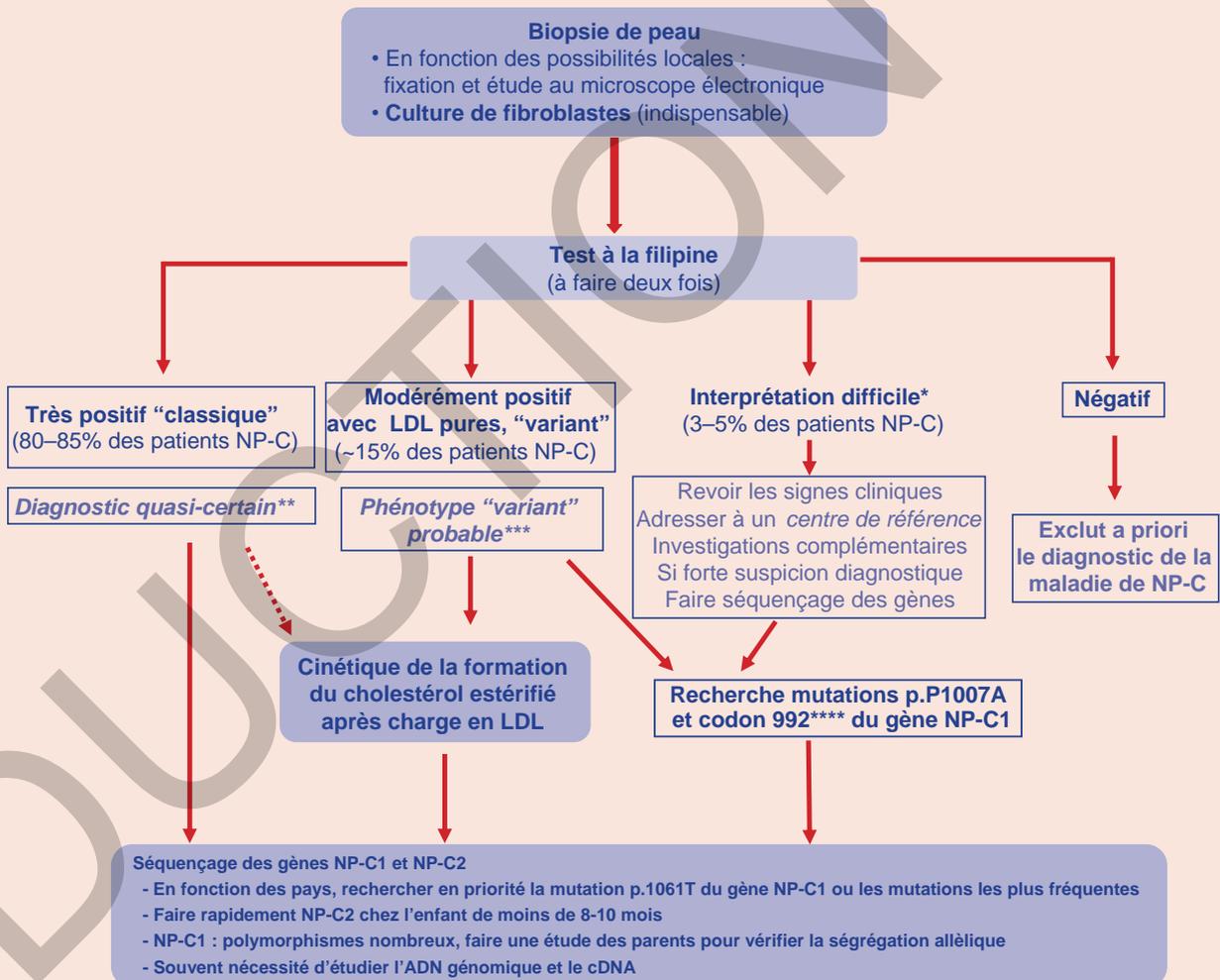
La Paralysie Supra nucléaire Verticale du Regard (PSVR) est considérée comme un signe caractéristique de la maladie de NP-C.

Histoire médicale	Dates des premiers signes neurologiques ; Splénomégalie, splénectomie ; Cholestase néonatale ; Troubles de la posture ou du tonus ; Troubles de la coordination ; Mauvaises performances scolaires, difficultés professionnelles ; Crises d'épilepsie, cataplexie <sup>a</sup>
Examen clinique	Examen clinique complet <sup>b</sup> ; Identification des signes et symptômes caractéristiques <sup>c</sup> ; Constantes vitales, poids, taille, périmètre crânien ; Examen des mouvements oculaires (anomalies des saccades) ; Tests psychométriques ; Evaluation psychiatrique ; Audiogramme <sup>d</sup> ; Echographie hépto-splénique ; Electromyogramme à la recherche d'une neuropathie périphérique
Tests de laboratoire	Numération formule sanguine, hémostasie ; Profil lipidique, bilan hépatique (ASAT et ALAT), urée et électrolytes ; Chitotriosidase plasmatique ; Myélogramme <sup>e</sup> (peut être informative mais optionnelle) ; Analyse d'une biopsie de peau en microscopie électronique <sup>f</sup>

## Diagnostic de laboratoire

- Actuellement, le test à la filipine visant à mettre en évidence un défaut du transport et de l'homéostasie du cholestérol intracellulaire dans les fibroblastes de peau en culture est à réaliser en première intention.
- La présence d'une ou plusieurs mutations pathogènes sur un ou deux allèles de NP-C1 ou NP-C2, associée à la présence de signes cliniques caractéristiques, confirment le diagnostic.
- L'algorithme diagnostique de laboratoire proposé dans la figure suivante résume la démarche qui devrait être suivie pour confirmer le diagnostic.

- Moelle osseuse (peut être utile mais non indispensable) : peut montrer des cellules spumeuses (positives pour le marquage à la filipine)
- Si une biopsie de foie est faite pour exploration d'une hépatite cholestatique, fixer pour analyse en microscopie électronique
- Chitotriosidase plasmatique : utile mais non indispensable, est en général élevée (pas toujours)
- **(Hépto) - splénomégalie isolée : éliminer une maladie de Gaucher ou une maladie de Niemann Pick type B avant de rechercher la maladie de NP-C**
- Fournir au laboratoire suffisamment de renseignements cliniques afin de pouvoir interpréter les résultats des tests



\*Le déficit en sphingomyélinase (dont le type A de début tardif) peut donner une positivité douteuse du test à la filipine avec une cinétique d'estérification du cholestérol après charge en LDLs normale. Dans ce cas (positivité douteuse du test à la filipine), les lignées cellulaires sont souvent catégorisées « non NP-C » après études génétiques négatives ; \*\*faux positifs : « 1-cell disease » mais signes cliniques très différents ; \*\*\*les hétérozygotes peuvent avoir un test à la filipine et un test de charge en LDL similaire au phénotype Variant ; \*\*\*\*dans de nombreux pays, la mutation p. P1007A ou les mutations faux sens du codon 992 du gène NP-C1 représentent les mutations les plus fréquentes du phénotype « variant ».

Note : les études génétiques peuvent être réalisées si les signes cliniques sont très évocateurs de la NP-C, même lorsque le test à la filipine est négatif.

## Suivi de la maladie

Le suivi évolutif de la maladie et la réponse au traitement nécessitent des bilans réguliers tous les 6 à 12 mois en se fondant sur les recommandations du tableau suivant.

Examens	Bilan initial	Fréquence du suivi
<b>Suivi général</b>		
Examen clinique (dont poids, taille <sup>a</sup> , périmètre crânien <sup>a</sup> )	✓	Tous les 6 mois
<b>Paramètres neurologiques cliniques</b>		
Score de handicap fonctionnel de la maladie de NP-C <sup>b</sup>	✓	Tous les 6 mois
Enregistrement vidéo <sup>c</sup>	✓	Tous les 6-12 mois
Crises d'épilepsie <sup>d</sup>	✓	Tous les 6-12 mois
<b>Autres paramètres de suivi</b>		
Évaluations neuropsychologiques <sup>e</sup>	✓	Tous les 6-12 mois
Audition <sup>f</sup>	✓	Tous les 6-12 mois
Potentiels évoqués auditifs		Tous les 6-12 mois
Évaluation des saccades oculaires <sup>g</sup>	✓	Tous les 6-12 mois
<b>Paramètres biologiques<sup>h</sup></b>		
Biologie standard (ASAT, ALAT)	✓	Tous les 6-12 mois
Hématologie (numération)	✓	Tous les 6-12 mois
Chitotriosidase plasmatique <sup>i</sup> (optionnel)	✓	Tous les 12 mois
Échographie abdominale <sup>j</sup>	✓	Tous les 12 mois
<b>Imagerie cérébrale<sup>k</sup></b>		
IRM ou SRM (optionnel)	✓	Tous les 12 mois

**Abréviations** : ALAT, alanine aminotransférase ; ASAT, aspartate aminotransférase ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; SRM, spectroscopie du proton par résonance magnétique

<sup>a</sup> Seulement chez les enfants et les adolescents

<sup>b</sup> Le score de handicap fonctionnel de la maladie de NP-C mesure la marche, la manipulation, la parole et la déglutition (voir « score de handicap fonctionnel comme mesure globale de la détérioration neurologique »).

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

<sup>d</sup> Type de crises, intensité et fréquence.

<sup>e</sup> Examen neurologique complet avec évaluation psychiatrique sommaire fondée sur l'interrogatoire et le MMS ou équivalent.

<sup>f</sup> Évaluation de l'audition par un audiogramme ou des potentiels évoqués auditifs.

<sup>g</sup> En suivant un protocole d'examen ophtalmologique standardisé (voir "signes et symptômes caractéristiques", et l'annexe A)

<sup>h</sup> Important chez les patients ayant des manifestations systémiques (ictère cholestatique, ou splénomégalie importante).

<sup>i</sup> Il n'a pas été démontré que l'activité de la chitotriosidase plasmatique (optionnelle) soit corrélée à la progression des troubles neurologiques.

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

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

Le score de handicap fonctionnel spécifique de la maladie de NP-C est considéré comme un paramètre de suivi utile

Marche	Score	Parole	Score
Normale	1	Normale	1
Ataxique mais autonome	2	Dysarthrie modérée <sup>d</sup>	2
Aide à l'extérieur	3	Dysarthrie sévère <sup>e</sup>	3
Aide à l'intérieur	4	Communication non verbale	4
Fauteuil roulant	5	Communication impossible	5
<b>Manipulation</b>		<b>Déglutition</b>	
Normale	1	Normale	1
Dysmétrie ou dystonie légères <sup>a</sup>	2	Fausse routes occasionnelles	2
Dysmétrie ou dystonie modérées <sup>b</sup>	3	Fausse routes quotidiennes	3
Dysmétrie ou dystonie sévères <sup>c</sup>	4	Sonde naso-gastrique ou gastrostomie	4

**Abréviations** : NG, nasogastrique

<sup>a</sup> Autonome pour les gestes de la vie quotidienne.

<sup>b</sup> Besoin d'une aide pour certaines tâches mais capable de manger seul

<sup>c</sup> Besoin d'une aide pour toutes les activités

<sup>d</sup> Compréhensible par les proches seulement

<sup>e</sup> Incompréhensible

## Quand suspecter une maladie de Niemann-Pick de type C <sup>(3)</sup> ?

Lorsque l'1 des 4 signes suivants est inexpliqué :

- Splénomégalie
- Cholestase néonatale prolongée
- Paralysie supranucléaire verticale du regard isolée
- Cataplexie

OU

Lorsque qu'1 des signes neurologiques suivants est présent : (avec IRM normale, leucopathie discrète ou atrophie corticale et/ou cérébelleuse isolée) tel que

- Ataxie
- Mouvements anormaux (non expliqués par les effets d'un traitement neuroleptique)
- Dysarthrie

+

et associé à un des troubles suivants :

- Troubles psychiatriques
- Démence
- Epilepsie

Il faut penser à la maladie de Niemann-Pick de type C et demander un test à la filipine auprès d'un centre de diagnostic spécialisé.

## Prise en charge dans des centres de référence spécialisés

Les patients atteints de la maladie de NP-C doivent être dirigés vers un centre de référence ou de compétence spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des maladies lysosomales. En cas d'impossibilité pour le patient de se déplacer vers un centre spécialisé, un spécialiste devrait être contacté et être tenu informé de l'évolution du patient.

Liste des centres de référence labélisés en France : Maladies Héréditaires du Métabolisme (Extrait Orphanet. 2010).

### Centre de référence des maladies lysosomales

Dr Nadia BELMATOUG - Hôpital Beaujon - Clichy  
Dr Bénédicte HERON (enfants) - Hôpital Trousseau - Paris,  
Dr Frédéric SEDEL (adultes) Centre hospitalier Pitié-Salpétrière - Paris  
Tél : 01 40 87 52 86

### Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Pr Pascale DE LONLAY  
Dr Vassili VALAYANOPOULOS  
Hôpital Necker - Enfants Malades - Paris  
Tél : 01 44 49 48 52

### Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Dr Hélène OGIER DE BAULNY - Hôpital Robert Debré - Paris  
Tél 01 40 03 57 07

### Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Pr François FEILLET - Hôpital Brabois enfants - Nancy  
Tél : 03 83 15 47 96

### Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Dr Dries DOBELAERE  
Hôpital Jeanne de Flandre - Lille  
Tél : 03 20 44 41 49

### Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme

Pr Brigitte CHABROL  
Hôpital des enfants de la Timone - Marseille  
Tél : 04 91 38 48 00

### Centre de référence des maladies rénales rares et des maladies héréditaires du métabolisme

Pr Pierre COCHAT  
Dr Nathalie GUFFON  
Hôpital Femme Mère Enfant - BRON  
Tél : 04 72 12 95 37

### Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique

Pr David COHEN  
Dr Olivier BONNOT  
Hôpital Pitié Salpétrière - Paris  
Tél : 01 42 16 23 47

### Centres de compétences :

CHU de Toulouse  
Dr Pierre BROUE -  
Hôpital des enfants - TOULOUSE - Tél : 05 34 55 85 66  
CHRU de Tours  
Pr François LABARTHE  
TOURS - Tél : 02 47 47 38 18  
CHU de Brest  
Pr Loïc de PARSCAU  
Hôpital Morvan - BREST - Tél : 02 98 22 33 81

### Centres de diagnostic biologique :

Dr Philippe LATOUR - Tél : 04 72 12 96 32  
Hospices Civils de Lyon - Centre de Biologie Est  
Laboratoire de Biochimie & de Neuro-biologie  
Gillet-Mérieux - LYON  
Pr Thierry LEVADE - Tél : 05 67 69 04 81  
Laboratoire de Biochimie Métabolique  
Institut Fédératif de Biologie - TOULOUSE

### Associations de patients

Vaincre les Maladies Lysosomales;  
<http://www.vml-asso.org>

## Références

<sup>(1)</sup> Recommandations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C.

NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bambi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topçu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC. D'après *Mol Genet Metab.* 2009;98:152-65.

Coordination éditoriale : Dr Catherine Romain

<sup>(2)</sup> Comité Scientifique composé de :

- Dr Olivier Bonnot - Psychiatre - Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique - Centre Hospitalier Pitié-Salpétrière - Paris
- Dr Bénédicte Héron - Neuropédiatre - Centre de référence des maladies lysosomales - Hôpital Trousseau - Paris
- Dr Philippe Latour - Biologiste - Groupe Hospitalier Est - Lyon
- Dr Frédéric Sedel - Neurologue - Centre de référence des maladies lysosomales - Centre Hospitalier Pitié-Salpétrière - Paris
- Dr Marie T. Vanier - Médecin Biologiste - INSERM U820 - Lyon

<sup>(3)</sup> D'après le Dr Sedel - Service de Neurologie - Fédération des Maladies du Système Nerveux - Centre de référence des maladies Lysosomales. Hôpital Pitié salpétrière- Paris 13°.

La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et du Comité de Rédaction de la Revue. Le document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé grâce au soutien du laboratoire Actelion Pharmaceuticals France.

Pour réaliser votre « Focus », contactez Benoît Sibaud au 01 71 16 51 37 ou [b.sibaud@elsevier.com](mailto:b.sibaud@elsevier.com).

© Elsevier-Masson SAS. Dépôt légal : juin 2010