

Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Niemann Pick Type C

Résumé:

La maladie de Niemann Pick type C (NPC) 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. Jusqu'à très récemment, le traitement était limité à des mesures d'accompagnement et il n'existait pas de traitement capable d'endiguer l'évolution de la maladie. Dans la plupart des pays, les patients atteints de la maladie de NPC sont pris en charge dans des centres spécialisés en relation avec des structures de proximité non nécessairement spécialisées. Cependant, la prise en charge efficace des patients est entravée par l'absence de recommandations nationales ou internationales concernant la prise en charge de la maladie. Dans cet article, nous avons cherché à combler ce manque dans la littérature médicale. Un comité d'experts s'est réuni à Paris en Juin 2009 afin d'élaborer des bonnes pratiques de prise en charge de la maladie de NPC. Cette revue fait le point sur les données récentes de la littérature, sur les aspects importants de la prise en charge clinique des enfants, des adolescents et des adultes atteints de la maladie et propose des recommandations s'appuyant sur un consensus d'experts.

1. INTRODUCTION

La maladie de Niemann Pick type C (NPC), est une maladie pan ethnique, de transmission autosomique récessive et dont l'incidence minimale calculée est de 1/150 000 naissances vivantes [1-5]. Cette fréquence est probablement sous estimée avec une incidence réelle plus probablement autour de 1/120 000 d'après le nombre de cas diagnostiqués au cours des 20 dernières années (France) rapporté au nombre de naissances vivantes pour cette même période (Vanier, non publié). La maladie est caractérisée par une grande variété de symptômes neurologiques progressifs et handicapants, notamment des troubles de la coordination manuelle, des troubles de la marche, une dysarthrie, des troubles de déglutition et une détérioration cognitive pouvant conduire à un syndrome démentiel [1,6-8]. Aux stades avancés de la maladie, les patients sont habituellement grabataires, nourris par sonde gastrique et présentent des troubles cognitifs sévères [6,7,9]. La maladie de NPC, même si

elle reste rare, constitue donc pour les patients et leur famille un fardeau émotionnel et économique considérable.

Contrairement à la maladie de Niemann Pick type A et B, causées par un déficit de l'enzyme « sphingomyélinase », la maladie de NPC est causées par des mutations des gènes NPC1 et NPC2, sans qu'il existe un déficit enzymatique à proprement parlé. Les mutations du gène NPC1 sont responsables de 95% des cas et celles de NPC2 de 4% environ, le reste des patients correspondent à des cas biochimiquement prouvés sans mutations identifiées (10-13). Au niveau cellulaire, ces mutations entraînent des anomalies caractéristiques du transport du cholestérol, des glycosphingolipides et de la sphingosine (14-21). La perte de fonction des protéines NPC1 ou NPC2, qui coopèrent normalement pour le transport intracellulaire de ces lipides [1,14], conduit à leur accumulation dans les lysosomes et les endosomes tardifs de nombreux tissus. Le cholestérol non estérifié (ou libre), la sphingomyéline, le monoacylglycero phosphate, les glycosphingolipides et la sphingosine s'accumulent essentiellement dans le foie et la rate alors que les glucosylcéramides, le lactosylcéramide et plus surtout les gangliosides de type GM2 et GM3 s'accumulent, eux, dans le cerveau (8,19,20,22-24).

La maladie de NPC a une présentation clinique extrêmement hétérogène caractérisée par un éventail de symptômes peu spécifiques, des âges de début et des vitesses d'évolution variables (6-8). Cette variabilité complique le diagnostic et contribue probablement à un sous-diagnostic de la maladie et dans certains cas, à des diagnostics erronés. Même après avoir éliminer les diagnostics différentiels de la maladie de NPC, la confirmation de la maladie nécessite des tests biochimiques et génétiques (1,2). Le diagnostic de la maladie de NPC peut donc s'avérer un processus long et sollicite souvent des spécialistes issus de disciplines diverses (8,9,25). Dans les 10 premières années de vie, les présentations cliniques les plus communes sont neurologiques, cependant les formes très précoces se présentent souvent par des manifestations systémiques isolées (26,27). De nombreux cas sont aussi diagnostiqués à l'âge adulte (parfois à plus de 70 ans) (8,28-30). L'âge de début des troubles neurologiques a une influence majeure sur la progression de la maladie : plus les symptômes neurologiques apparaissent tôt dans la vie plus la vitesse de progression de la maladie est élevée et le décès rapide (7,28,31).

Jusqu'à récemment, aucun traitement ne permettait de modifier le cours évolutif de la maladie. Le traitement était donc limité à des mesures d'accompagnement ou à des médicaments symptomatiques (9,32). Il existe un besoin pour des traitements spécifiques modifiant le cours de la maladie et qui puissent stabiliser les patients en ralentissant ou arrêtant la progression des symptômes neurologiques. L'autorisation récente du miglustat, fondée sur des expériences chez l'animal (33), un essai clinique prospectif (34-36) et une

étude de cohorte rétrospective (31) constitue donc une réponse importante à cette attente. La rareté de la maladie de NPC, l'hétérogénéité des présentations, le caractère non spécifique de certains symptômes, la démarche diagnostique longue et techniquement difficile ainsi l'absence de consensus concernant les moyens d'évaluation des patients représentent autant de défis à la prise en charge de la maladie. Dans la plupart des pays, les patients sont adressés dans des centres spécialisés en coordination avec une prise en charge locale non nécessairement spécialisée. Les pratiques sont hétérogènes en raison de l'absence de recommandations nationales ou internationales. Un groupe d'experts s'est réuni à Paris en Janvier 2009 afin de tenter d'établir un guide des bonnes pratiques. Ce document comprend une revue actualisée de la littérature qui aborde les points clé de la prise en charge clinique de la maladie de NPC chez l'enfant, l'adolescents et l'adulte, et propose des recommandations fondées sur un consensus d'experts. Bien que les données publiées concernant l'épidémiologie le suivi et le traitement de la maladie de NPC sont rares, un effort a été fait pour tenter de fonder nos propos sur des travaux publiés.

Remarques générales

Types de maladies et nomenclature

- La maladie de NPC, caractérisée par un trouble du transport lipidique intracellulaire, est distincte des maladies de Niemann Pick de type A et B (NP-A et NP-B), qui correspondent toutes deux au déficit en sphingomyélinase acide.
- La maladie de NPC est causée par des mutations dans un ou l'autre des gènes NPC1 ou NPC2. Les patients porteurs de mutations de NPC1 ou de NPC2 ont le même phénotype clinique et posent les mêmes problèmes de prise en charge. Des cas sans mutations détectées peuvent aussi exister.
- Dans cette revue, nous utiliserons le terme générique « NPC » pour la discussion relative au dépistage, au diagnostic et aux traitements non spécifiques (symptomatiques) de la maladie. Les acronymes « NPC1 » et « NPC2 » seront utilisés lorsque les traitements et autres aspects spécifiques de l'un ou l'autre de ces sous groupes seront évoqués.
- Le terme « Niemann Pick type D » (NP-D) qui décrivait initialement un isolat génétique de Nouvelle Ecosse ne doit plus être utilisé. La NP-D est impossible à distinguer de la maladie de NPC sur les plans biochimique et clinique et se réfère finalement à un groupe de patients porteurs d'une mutation fondatrice particulière dans le gène NPC1 (8,37).

Répartition géographique

La maladie de NPC est une maladie pan-ethnique qui se présente le plus souvent de façon sporadique avec une fréquence identique quelque soit l'ethnie concernée.

Quelques isolats génétiques ont cependant été identifiés avec une incidence plus élevée de la maladie (8,38).

Pronostic

- La plupart des patients atteints de la maladie de NPC meurent prématurément. Cependant la durée d'évolution est très variable. Elle est essentiellement fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques.
- Très rarement, les patients demeurent asymptomatique durant des dizaines d'années et des cas ayant survécu jusqu'à 60 ou 70 ans parfois sans atteinte neurologique ont même été rapportés.
- Une estimation du pronostic en fonction de l'âge de début, fondée sur des études aux USA et en Europe est présentée dans le tableau 1 (6,7,39).

Prise en charge dans des centres de référence spécialisés

- Du fait des modes de présentation variés de la maladie, un grand nombre de spécialistes peuvent être concernés par la maladie de NPC: néo-natologistes, pédiatres, pneumologues, généticiens, hématologistes, pédiatres spécialisés en gastroentérologie, médecins de famille, internistes, neurologues, psychiatres.
- Les patients atteints de la maladie de NPC 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.

Associations de patients et fondations pour la recherche

- Les associations de patients et les fondations pour la recherche jouent un rôle essentiel en accompagnant les patients et leurs familles, en sensibilisant l'opinion et en diffusant des connaissances actualisées ainsi que des conseils pratiques aux patients et aux professionnels de santé.
- La création de centres de références disposant de ressources, d'une infrastructure et capables de promouvoir la recherche sur des maladies rares du type de la maladie

de NPC est cruciale afin d'avancer dans les thérapies et la prise en charges de ce type de maladie.

- Le nom des principales organisations impliquées dans la maladie de NPC en Europe apparaissent ci-dessous :

Associations de patients

- France : Vaincre les Maladies Lysosomales; <http://www.vml-asso.org>
- Allemagne : Niemann-Pick Selbsthilfegruppe; <http://www.niemann-pick.de/news.php>
- Italie : Associazione Italiana Niemann-Pick Onlus; <http://www.niemannpick.org>
- Hollande : Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten; <http://www.stofwisselingsziekten.nl>
- Espagne : Fundacion Niemann-Pick de Espana; <http://www.fnp.es>
- Royaume Unis : Niemann-Pick disease group; <http://www.niemannpick.org.uk>

Fondations pour la recherche

- European Study Group on Lysosomal Diseases_(ESGLD); www.esgld.org.

Dépistage et diagnostic :

Signes cliniques et symptômes caractéristiques

- La maladie de NPC est une maladie neuro-viscérale: les signes cliniques peuvent être de nature systémique, neurologique ou psychiatrique.
- Des formes cliniques peuvent être distinguées en fonction de l'âge de début des signes neurologiques. Ces catégories, habituellement reconnues, sont la forme pré/périnatale (12,26,28,40,41) ; la forme infantile précoce (28,39,42) la forme infantile tardive et juvénile [7,43-48] et la forme de l'adolescent et de l'adulte (2,6,29,30,49,50). Le tableau 2 résume les principaux signes cliniques observés dans chacune de ces formes.
- Il existe un continuum entre ces différentes formes cliniques avec un chevauchement important (6,28,39,40,44).
- Les signes et symptômes clés de la maladie sont décrits ci-dessous :

(1) symptômes systémiques :

La maladie de NPC est une cause importante de cholestase néonatale avec splénomégalie, de splénomégalie isolée ou d'hépatosplénomégalie chez l'enfant. Les formes périnatales ou néonatales sont habituellement diagnostiquées devant une

anasarque foétale, une ascite, une cholestase néonatale prolongée et une hépatopathie cholestatique qui peuvent survenir de façon isolée (26).

- Dans les formes tardives, l'hépatosplénomégalie, si elle est présente, est habituellement non symptomatique et souvent non reconnue. L'examen clinique peut être suffisant mais parfois, seule l'échographie abdominale permet de la mettre en évidence. L'anamnèse retrouve souvent une histoire d'organomégalie dans la petite enfance, sans cause retrouvée.
- Des infiltrats pulmonaires par des cellules de surcharge sont parfois observés dans les formes à début précoce.

(2) Anomalies ophtalmologiques

- Il n'existe pas de rétinite pigmentaire dans la maladie de NPC, contrairement à d'autres maladies de surcharge lysosomales. De même il n'existe pas de macula rouge cerise, contrairement à ce qu'on peut observer dans la maladie de Niemann Pick A/B.
- 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. A un stade ultérieur, les mouvements horizontaux sont aussi touchés. Le stade ultime est caractérisé par une paralysie supranucléaire complète du regard qui perturbe la lecture, les capacités à interpréter et naviguer dans l'environnement ainsi que les interactions sociales (51, 52). La paralysie supra nucléaire verticale est considérée comme un signe caractéristique de la maladie de NPC.
- Ces anomalies des saccades oculaires s'observent plus souvent dans les formes tardives infantiles tardives ou au delà.

(3) Troubles neuropsychiatriques

Les troubles neuro-psychiatriques apparaissent surtout dans les formes infantiles tardives. Les patients ayant une forme juvénile (6-15 ans) présentent souvent des difficultés scolaires ou des troubles du comportement. Dans les formes plus tardives les manifestations neuropsychiatriques sont fréquentes et ont habituellement un retentissement important sur le parcours éducatif et professionnel (8,29,30).

- Les troubles cognitifs sont constants, allant d'un syndrome dysexécutif mis en évidence uniquement par des tests psychométriques spécialisés à un syndrome démentiel profond conduisant au mutisme akinétique.

- Les troubles psychiatriques sont très fréquents dans les formes à début tardif et peuvent être interprétés à tort comme des manifestations psychotiques ou témoignant d'une schizophrénie, surtout si les autres signes neurologiques sont absents ou non détectés (53). Les autres troubles psychiatriques observés sont l'agitation, l'hyper activité, la dépression, les troubles bipolaires et les troubles du sommeil. Bien que ces signes soient peu spécifiques s'ils sont isolés, l'existence d'hallucinations visuelles, d'épisodes de catatonie, d'un déclin cognitif associé ou d'une aggravation paradoxale sous neuroleptiques doivent attirer l'attention sur l'existence d'une pathologie organique sous-jacente.

Examens initiaux

- Les investigations chez les patients suspects d'être atteints de la maladie de NPC 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.
- Bien que les signes cliniques soient différents entre les formes de l'enfant et celles de l'adulte, les même méthodes diagnostiques peuvent être utilisées quelque soit l'âge de début.
- Bien que les investigations réalisées initialement dépendent des possibilités locales, l'ensemble des examens listés dans le tableau 3 peuvent être réalisés.
- Les points importants de cette évaluation initiale sont détaillés dans le tableau 3.

Dosage de la chitotriosidase plasmatique

- La chitotriosidase plasmatique est considérée comme un marqueur de sévérité et un test diagnostique dans d'autres maladies lysosomales comme la maladie de Gaucher (54,55). Cependant, l'utilité de ce dosage dans le suivi de la maladie de NPC n'est pas connue.
- Ce dosage peut constituer un élément d'orientation du diagnostic, notamment chez les enfants ayant une hépato splénomégalie isolée. Cependant, ce marqueur biologique n'est ni sensible ni spécifique de la maladie de NPC (56).
- L'élévation de la chitotriosidase est plus fréquemment observée chez l'enfant que chez l'adulte. Il faut savoir que cette enzyme est absente chez 6% de la population (57)

Examens biologiques de routine

Les examens biologiques standards, les lipides plasmatiques, la bilirubine non conjuguée, sont habituellement normaux dans la maladie de NPC mais peuvent être

altérés chez les patients ayant une cholestase hépatique ou un hypersplénisme.

Une thrombopénie modérée peut s'observer chez les patients ayant une splénomégalie.

Une baisse des HDL est habituelle mais non constante.

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

Histologie

- L'examen microscopique de la moelle osseuse, de la rate, du foie, des poumons ou des ganglions lymphatiques peut révéler la présence de cellules de surcharge spumeuses ou d'histiocytes « bleu mer » caractéristiques mais non spécifiques de la maladie (8,43,58). Ces anomalies cellulaires anormales peuvent aussi être détectées au niveau des muscles, de l'œil, ou de la peau (8,59). En cas d'hépatopathie cholestatique, l'examen du foie par microscopie optique est parfois insuffisant et nécessite une analyse complémentaire par microscopie électronique.
- L'examen par microscopie électronique de la peau (59) (ou d'une biopsie hépatique) peut mettre en évidence des corps cytoplasmiques polymorphes qui sont pathognomoniques de la maladie de NPC. Cette analyse nécessite une préparation méticuleuse des échantillons ainsi qu'une interprétation par un anatomopathologiste expérimenté (8).

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 est à réaliser en première intention.
- La présence d'une ou plusieurs mutations pathogènes sur un ou deux allèles de NPC1 ou NPC2, associées à la présence de signes cliniques caractéristiques, confirment le diagnostic. La découverte de nouvelles mutations peut conduire à des investigations plus poussées.
- L'algorithme diagnostique de laboratoire proposé dans la figure 1 résume la démarche diagnostique qui devrait être suivie pour confirmer le diagnostic.
- Les tests diagnostiques ne sont pas faciles à réaliser, nécessitent des contrôles positifs et négatifs et sont parfois d'interprétation difficile à cause de nombreux facteurs méthodologiques. Ces tests doivent donc être réalisés dans des centres spécialisés. Des protocoles standardisés de diagnostic utilisés par les différents laboratoires seraient hautement souhaitables.
- Les examens permettant un diagnostic précis à effectuer chez les patients suspects

de la maladie de NPC après le dépistage peuvent dépendre de la disponibilité locale des ressources et expertises.

Test diagnostic biochimique

- Le diagnostic de la maladie de NPC nécessite des cellules vivantes, en général des fibroblastes issus d'une biopsie de peau. Le test à la filipine est actuellement considéré comme le test diagnostique clé de la maladie de NPC, le plus sensible et le plus spécifique. Les fibroblastes sont cultivés dans un milieu riche en LDL, après quoi ils sont fixés puis marqués par la filipine. L'examen en microscopie à fluorescence montre la présence de vésicules péri nucléaires fortement fluorescentes caractéristiques, remplies de cholestérol. Cet aspect de surcharge « classique » est observé dans environ 85% des cas. Dans 15% des cas, considérés comme des phénotypes biochimiques « variants », la surcharge est moins évidente et variable. L'interprétation des résultats est difficile dans ces cas avec un risque de faux positifs ou de faux négatifs (60,61). Cependant, dans les phénotypes « variants », l'incubation des cellules en présence de LDL, dans des conditions appropriées, peut permettre d'optimiser le test à la filipine et faciliter l'identification de lignées cellulaires « variantes » (61).
- La mesure de formation du cholestérol estérifié dans les fibroblastes en culture, après test de charge en LDL, constitue un test secondaire, complémentaire du test à la filipine (60,61). Les cellules des patients ayant un phénotype biochimique classique montrent un taux d'estérification nul ou très réduit. Les cellules des patients ayant un phénotype variant montre un taux d'estérification modérément diminué. Les résultats ne permettent donc pas de conclure dans certains cas et l'analyse génétique des mutations prend toute sa valeur dans ces cas (voir tests génétiques). En raison du caractère complexe, onéreux et long du test d'estérification, l'analyse génétique est le plus souvent demandée directement, dès qu'il existe une positivité du test à la filipine (Figure 1).
- Les test biochimiques ne peuvent pas être utilisés pour mettre en évidence les porteurs hétérozygotes. Dans ce cas, le test à la filipine est en règle complètement normal. Certains porteurs hétérozygotes ont toutefois un test à la filipine légèrement positif, de façon similaire à ce qu'on observe dans le phénotype « variant ».
- Le diagnostic pré-natal utilisant les tests biochimiques posent des problèmes et ne peuvent être utilisés dans toutes les familles (62,63). Il n'est réalisable que dans de très rares centres. Dans la mesure du possible, le test génétique doit être préféré (voir tests génétiques).

- Le marquage à la filipine de frottis de moelle osseuse, couplé à une coloration par la technique de Giemsa représente une alternative rapide au test sur culture de fibroblastes en mettant en évidence des cellules de surcharge spumeuses, mais ce test ne doit pas être considéré comme un test définitif.

Test génétique

- La maladie de NPC est causée par des mutations, héritées de façon autosomique récessive, dans l'un ou l'autre des deux gènes, NPC1 localisé sur le chromosome 18 q11-q12 et NPC2, localisé sur le chromosome 14, q24.3.
- 95% des patients ont des mutations dans NPC1 alors que 4% seulement ont des mutations dans NPC2, les 1% restant ne présentent pas de mutations identifiables (10-13). Le séquençage de NPC1 et NPC2 peut être réalisé dans plusieurs laboratoires spécialisés.
- L'identification de mutations dans NPC1 peut parfois être difficile et nécessiter l'analyse combinée du DNA génomique et des cDNA. En raison de la présence de nombreux polymorphismes dans ces gènes, l'interprétation des variations de séquence doit être faite avec prudence. Le phénotype biochimique « variant » est associé à certaines mutations préférentielles de NPC1 (11)
- Le diagnostic génétique est indispensable chez les patients ayant un phénotype biochimique variant ainsi que pour le diagnostic pré-natal (8,63).
- En cas de forte suspicion clinique, un diagnostic génétique doit être proposé même en cas de normalité du test à la filipine. (voir test diagnostic biochimique).

Détection des porteurs hétérozygotes et diagnostic pré-natal

- Lorsqu'un cas index a été détecté dans une famille, une étude des parents est nécessaire afin de vérifier la ségrégation allélique. Cette étude permettra éventuellement de dépister les porteurs hétérozygotes chez d'autres membres de la famille.
- Un conseil génétique peut être proposé, une fois les mutations identifiées afin d'informer sur les risques éventuels de transmission à la descendance.
- Un diagnostic pré-natal peut être proposé aux couples ayant déjà eu un enfant atteint de la maladie. L'identification des mutations chez un nouvel enfant atteint de la maladie de NPC, et pour lequel les parents désirent un diagnostic prénatal, est une priorité. L'ADN des deux parents doit être étudié avant conseil génétique final.
- Le diagnostic prénatal est réalisé idéalement à partir de biopsie de villosité choriales

à 10-12 semaines. L'analyse génétique en biologie moléculaire est la méthode de choix et peut être réalisée directement sur les cellules des villosités chorales non cultivées. A l'inverse, un diagnostic prénatal par test biochimique nécessite une culture (voir test diagnostic biochimique) et n'est envisageable que si le cas princeps présente un phénotype biochimique « classique ». Aujourd'hui, la méthode biochimique est proposée en dernier recours (62,63).

Diagnostic différentiel

- En raison du grand nombre de manifestations cliniques de la maladie, la palette des diagnostics différentiels de la maladie de NPC est large, en particulier lorsque le phénotype clinique est incomplet.
- Certains symptômes systémiques comme l'ictère cholestatique ou la splénomégalie isolée, certains signes neurologiques tels que la dystonie, la démence, la cataplexie ou la paralysie supra-nucléaire du regard peuvent s'observer dans de très nombreuses pathologies, dont d'autres maladies métaboliques héréditaires comme les gangliosidoses à GM2 et la maladie de Gaucher (64).

Neuropathologie

- L'examen neuropathologique peut apporter des informations importantes mais n'est possible qu'après biopsie cérébrale ou rectale et n'est donc pas adapté comme test diagnostic.
- Les anomalies neuropathologiques comportent l'existence d'une surcharge lipidique intra neuronale, la présence de méganeurites, d'une dendrogénèse ectopique, de dystrophies neuro axonales, d'une perte neuronale et de plaques neurofibrillaires (65-69).
- L'analyse des lipides sur tissus congelés (rate de préférence mais aussi foie, ou cerveau) effectuée dans un laboratoire spécialisé peut montrer rapidement des anomalies spécifiques.

Traitement

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

- Les traitements symptomatiques peuvent être utilisés pour améliorer la dystonie, les attaques de cataplexie, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les troubles gastro intestinaux ou plus rarement l'atteinte pulmonaire (9,32).
- Depuis l'approbation du miglustat, la stabilisation de la maladie neurologique constitue l'objectif thérapeutique.

Traitements symptomatiques

Traitements des manifestations neurologiques :

- La cataplexie peut être traitée par des anti-dépresseurs tricycliques ou des stimulants du système nerveux central (8,45,46).
- Les crises d'épilepsie peuvent être contrôlées par des anti-épileptiques
- La dystonie et les tremblements peuvent répondre aux anticholinergiques ou aux injections de toxine botulique dans certains cas.
- La mélatonine peut être utilisée pour traiter les troubles du sommeil. Une consultation dans un centre spécialisé est cependant parfois nécessaire.
- Les troubles du comportement tels que l'hyperactivité, les hallucinations ou l'agitation sont souvent pris en charge par l'équipe médicale locale. L'avis de psychiatres peut parfois être nécessaire en fonction des disponibilités et des situations.

Prise en charge des manifestations systémiques

- A fur et à mesure que les troubles de déglutition progressent, les patients deviennent dénutris. L'alimentation et la déglutition doivent être surveillées en raison du risque de fausse route. L'alimentation mixée, épaissie est souvent nécessaire en cas de dysphagie. La plupart des patients nécessitent la pose d'une sonde de gastrostomie afin de maintenir une hydratation et un apport calorique suffisants.
- L'hyper salivation peut être traitée par des petites doses d'atropine orale ou par des injections de toxine botulique dans les parotides ou les glandes sous maxillaires.
- Les troubles gastro-intestinaux, notamment la diarrhée, peuvent s'observer chez les patients traités ou non. Les anti-diarrhéiques et un régime adapté peuvent être prescrits ainsi qu'un programme de rééducation intestinale pour lutter contre la constipation.

- Les troubles de la déglutition entraînent des complications respiratoires. L'antibiothérapie prophylactique peut prévenir les infections pulmonaires. L'atteinte pulmonaire primitive est rare dans la maladie de NPC. Les bronchodilatateurs et la kinésithérapie respiratoire sont utilisées dans ces cas mais il n'existe pas d'étude contrôlée ayant démontré l'efficacité de ces mesures.

Traitement spécifiques de la maladie de NPC

Objectifs des traitements spécifiques

- Les traitements spécifiques de la maladie de NPC sont fondés sur la physiopathologie présumée de la maladie. Les fonctions neurologiques peuvent être considérées comme la somme des réseaux de neurones restant fonctionnels au cours de la progression de la maladie. Ces réseaux fonctionnels constituent la cible thérapeutique principale dans une maladie neurodégénérative progressive comme la maladie de NPC.
- En raison de la probable perte irréversible de nombreux neurones au moment du diagnostic de la maladie et au moment de la mise en route du traitement spécifique, la stabilisation ou le ralentissement du cours évolutif constituent les buts à atteindre pour un traitement à long terme.
- En raison des profils évolutifs différents en fonction de l'âge de début des symptômes, les buts thérapeutiques doivent être déterminés au cas par cas.

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

Ciblage des molécules de signal cellulaires

- La mobilisation de transporteurs des endosomes pourrait constituer une cible potentielle pour les petites molécules capables de pénétrer dans les compartiments intra-cellulaires. L'hyper expression de la GTPase Rab 9 permet d'inverser le phénotype cellulaire de la maladie de NPC en restaurant un transport cellulaire lipidique normal en culture (70,71). Des expériences récentes ont montré que l'hyper expression de Rab9 diminue la surcharge lipidique et prolonge la survie dans un modèle murin de la maladie de NPC (72).
- D'autres résultats montrent que le blocage de l'apoptose ou des autres voies de mort cellulaire sont des approches thérapeutiques utilisables dans la maladie de NPC (9,32).

- D'autres travaux sont néanmoins nécessaires afin de confirmer la faisabilité de ces approches.

Les neurostéroïdes

- Les neurostéroïdes régulent la croissance, la différenciation neuronale et modulent de nombreux récepteurs aux neurotransmetteurs. Dans un modèle murin de NPC1, l'administration précoce, intrapéritéonéale, d'allopregnanolone associée à de la β cyclodextrine a permis de retarder l'apparition des anomalies neuropathologiques, des symptômes neurologiques et de prolonger la survie (73-75).
- D'autres travaux sont cependant nécessaires pour confirmer l'utilisation des neurostéroïdes comme traitement de la maladie de NPC.

Chélateurs des stérols

- Des données récentes ont permis de montrer que le traitement précoce des souris NPC1 avec de la 2-hydroxy- β -cyclodextrine permettait de réduire la concentration en cholestérol hépatique et splénique, améliorait les fonctions hépatiques et neurologiques et prolongeait la survie de ces souris (76).
- D'autres études sont nécessaires pour démontrer l'utilisation de ce type de traitement de la maladie de NPC.

Le curcumin

- Le curcumin a un effet bénéfique sur l'homéostasie calcique et, secondairement, sur le métabolisme lipidique chez les souris mutantes NPC1 (77).
- L'élévation de la concentration calcique cytoplasmique à l'aide du curcumin permet de normaliser certaines anomalies cellulaires dans le modèle de souris NPC1 et de prolonger la survie de ces animaux (77).
- Des données supplémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser ces effets.

Approches ayant donné lieu à des essais cliniques

Transplantation de tissus et d'organes

- Il n'existe pas d'évidence que la protéine NPC1 puisse être transférée d'une

cellule à l'autre. A l'inverse, il a été montré que la protéine NPC2 pouvait être sécrétée et capturée (13,78).

- Il existe donc des arguments permettant de penser que la greffe de moelle osseuse pourrait être efficace chez les patients ayant des mutations de NPC2. L'expérience de ce type de traitement reste toutefois très limitée.
- Des études pré-cliniques et cliniques chez des patients ayant des mutations de NPC1 ont montré que la greffe de moelle osseuse ou la greffe hépatique pouvaient diminuer la surcharge en cholestérol et en sphingomyéline. Par contre il n'y avait pas d'effet sur l'atteinte neurologique (79-82).

Médicaments hypocholestérolémiants

- Des stratégies visant à diminuer la concentration de cholestérol ont été essayées, fondées sur l'hypothèse que le cholestérol était un métabolite toxique au cours de la maladie de NPC. Bien que des combinaisons d'agents hypocholestérolémiants permirent de diminuer de façon significative les concentrations de cholestérol plasmatique et hépatique, aucun effet ne fut observé concernant l'évolution des troubles neurologiques (83,84).

Miglustat

- Le principal progrès dans le traitement de la maladie de NPC a consisté à montrer l'effet du miglustat (N-butyldeoxynojirimycin; NB-DNJ; Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals Ltd.) pour réduire ou stabiliser la progression de la maladie.
- Le miglustat est un petit imino-sucre qui agit en inhibant de façon compétitive l'enzyme glycosyl céramide synthétase qui catalyse la première étape de synthèse des glycosphingolipides (GSL) (85,86). Le miglustat diminue l'accumulation potentiellement neurotoxique des gangliosides GM2 et GM3, du lactosyl céramide et du glucosyl céramide. Le miglustat n'inhibe pas la synthèse de la sphingomyéline (un sphingolipide ubiquitaire d'importance considérable) ni celle du galactosyl céramide (un composant clé de la myéline). Le traitement par miglustat ne conduit pas à la l'accumulation de céramide (87).
- Le miglustat pourrait aussi moduler de façon indirecte l'homéostasie calcique intracellulaire par le biais de la réduction des taux de glucosylcéramide (88). En effet, les anomalies de l'homéostasie calcique secondaire à une surcharge en sphingosine pourraient être un facteur initial dans la pathogénie de la maladie de NPC 1 (77).

- Le miglustat est capable de traverser la barrière hémato encéphalique (89), de diminuer la concentration des GSL dans le cerveau, de diminuer les anomalies neuropathologiques, de retarder l'apparition des symptômes neurologiques et de prolonger la survie au cours d'essais pré-cliniques (33).
- Le miglustat a reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1, en Europe (90), aux Etats Unis (91) et dans d'autres pays, dans les formes modérées à légères de la maladie lorsque l'enzymothérapie n'est pas utilisable. Le miglustat a obtenu la désignation de médicament orphelin pour le traitement de la maladie de NPC en Europe et aux Etats Unis en 2006 et 2008 respectivement. En Janvier 2009, la commission européenne a étendu l'indication au traitement des manifestations neurologiques progressives chez les enfants et les adultes atteints de maladie de NPC (90).
- Un essai randomisé et contrôlé (OGT-918-007) (36) a permis de montrer l'efficacité, la tolérance et l'innocuité du miglustat à la dose de 200 mg trois fois/jour chez des patients adolescents et adultes (âge >12 ans, n=29) en comparaison à un traitement symptomatique standard. Une étude ouverte a étudié l'effet du Zavesca chez des enfants (n=12) âgés de 4 à 12 ans. Une extension de l'étude, en ouvert avec suivi au long terme (jusqu'à 66 mois) a aussi été rapportée (34,35). La vitesse des saccades oculaires horizontales (HSEM- α) était améliorée par rapport au groupe contrôle après 12 mois de traitement (36) et stabilisée après 24 mois (35) chez les enfants, les adolescents et les adultes. Des bénéfices étaient également notés concernant la déglutition, la marche et les fonctions cognitives (35,36). Au total, 72,4% des patients traités pendant plus de 12 mois étaient stabilisés d'après un score composite tenant compte de l'HSEM- α , de la marche, de la déglutition et de la cognition (92).
- Une étude de cohorte internationale a permis d'évaluer rétrospectivement l'évolution de la maladie chez des patients traités par miglustat en pratique courante (n=66) (93) en utilisant un score composite spécifique de la maladie (39) (voir score fonctionnel évaluant la détérioration neurologique globale). Alors que la plupart des patients avaient présenté une évolution de leur maladie avant le début du traitement par le miglustat (93), la majorité avait présenté une stabilisation voire une amélioration durant le traitement et il existait une diminution significative du taux de progression annuel du score composite pour un suivi médian de 533 jours (18-1646 jours). 75,4 % des

patients étaient considérés comme « bon répondeurs » et cette proportion augmentait dans les formes tardives (93).

- Les effets du miglustat sur les signes systémiques n'ont pas été évalués dans ces études. Aucun effet n'a été rapporté à ce jour sur ce type de signes cliniques.
- La tolérance du miglustat était semblable à celle observée au cours de la maladie de Gaucher de type 1 (94-96), et était similaire entre les cas pédiatriques et les cas tardifs (adolescents/adultes). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée, les flatulences, l'amaigrissement et les tremblements (35). Les effets gastro intestinaux et la perte de poids légère à modérée (notée chez 50% des patients) tendaient à diminuer avec le temps et ont pu être minimisés par des mesures spécifiques (voir modifications et arrêt des traitements). Les courbes de croissances n'étaient pas altérées chez les enfants et les adolescents (35). Une diminution modérée des plaquettes, non associée à des saignements, était observée chez certains patients, nécessitant un contrôle régulier (90). Comme recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit, le miglustat ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou allaitant. Des études chez le rat ont montré que le miglustat affecte la spermatogénèse, les qualités des spermatozoïdes et la fertilité (97,98). Chez l'homme, une étude pilote n'a pas montré d'effet du miglustat sur la concentration, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes, après 6 semaines de traitement (99). En absence d'information complémentaire, les hommes sous miglustat doivent cependant arrêter le traitement avant la conception et doivent utiliser des méthodes contraceptives fiables sous traitement (90).
- La dose recommandée de miglustat chez les adolescents et les adultes atteints de la maladie de NPC est de 200 mg trois fois par jour (90). Chez les enfants entre 4 et 12 ans, la posologie doit être adaptée à la surface corporelle (tableau 4) (90). Il existe peu d'expérience du traitement par miglustat chez les enfants avant 4 ans.

Qui traiter ?

- Les traitements symptomatiques visant à améliorer certains symptômes neurologiques ou gastro-intestinaux sont utilisés au cas par cas.
- A ce jour, le miglustat est le seul traitement approuvé capable d'enrayer le

cours évolutif de la maladie. La Figure 2 peut être utilisée comme guide dans la décision d'introduire un traitement par miglustat. Le miglustat n'est formellement contre indiqué dans aucune des formes cliniques de la maladie.

- Le traitement doit être débuté immédiatement chez les patients présentant une atteinte neurologique quelle qu'elle soit. Chez les patients n'ayant pas d'atteinte neurologique mais chez lesquels il existe un autre cas familial pour lequel on connaît le profil évolutif de la maladie, le traitement peut être débuté à l'âge présumé du début des troubles neurologiques voire un peu avant (Fig2).
- Les patients atteints d'une forme infantile précoce et ceux présentant une démence sévère à un stade terminal de la maladie sont moins susceptibles de bénéficier du traitement par le miglustat et la décision de débiter le traitement doit être prise au cas par cas.
- Les réglementations et les critères régionaux ou nationaux doivent être pris en compte avant de débiter un traitement par miglustat. Ces aspects sortent du cadre de ces recommandations.

Quand débiter le traitement ?

- Les mesures symptomatiques doivent être débutées au cas par cas dès qu'apparaissent les signes neurologiques (voir « traitements symptomatiques ».)
- Le traitement par miglustat doit être débuté dès que possible en fonction des recommandations de la figure 2 (voir aussi « qui traiter ? »)
- Chez les patients atteints d'une forme infantile, les effets cliniques du traitement peuvent ne se faire sentir qu'après 6 mois à un an. Dans les formes plus tardives, cet effet n'est parfois visible qu'après 2-3 ans.

Modifications du traitement et arrêt

- Les traitements symptomatiques doivent être arrêtés en fonction de l'avis du médecin prenant en charge le patient.
- En général, le traitement par miglustat doit être poursuivi tant que des effets bénéfiques sont observés et tant que le rapport bénéfice/effets secondaires est acceptable.
- En raison de la grande variabilité des symptômes et de la vitesse d'évolution

de la maladie, la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement doit être prise au cas par cas après discussion avec le patient et sa famille.

- Les troubles gastro intestinaux représentent l'effet indésirable principal du traitement par miglustat et peuvent en général être limités grâce à la prescription d'anti-diarrhéiques (type Loperamide) ; par un régime pauvre en hydrates de carbone et en lactose (90,94), voire en diminuant transitoirement la dose du miglustat dans certains cas (90).
- En absence d'effet bénéfique perceptible du traitement, la posologie peut être modifiée prudemment en prenant en considération le rapport bénéfice/risque et la tolérance du patient.

Association médicamenteuses

- En pratique, la plupart des patients atteints de la maladie de NPC reçoivent des traitements multiples et des suppléments alimentaires. Le miglustat n'est pas inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450 (90).
- Les interactions pharmacocinétiques avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 hépatique sont donc improbables.

Suivi de la maladie

Suivi de la maladie et de la réponse au traitement

- L'évaluation clinique initiale de référence suivant le dépistage et le diagnostic de la maladie de NPC (voir Dépistage, diagnostic et examens initiaux) doit permettre d'évaluer chaque symptôme neurologique typique en gardant en mémoire les phénotypes décrits en fonction de l'âge (voir Tableau 2).
- Le tableau 5 résume les évaluations pouvant être réalisées lors du bilan de départ (au diagnostic ou lors de l'initiation du traitement) et durant le suivi.
- Un protocole de vidéo standardisé enregistrant l'examen clinique et évaluant la parole, la marche, la dysmétrie, l'écriture, la dystonie et les mouvements oculaires est très utile pour suivre l'évolution de la maladie (voir Annexe A).

Score fonctionnel évaluant la détérioration neurologique globale

- Afin d'évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement il est important d'évaluer le degré de handicap lié à l'atteinte neurologique.
- Itturiaga et al. (39) ont établi une échelle basée sur l'atteinte de 4 paramètres

neurologiques-clé : la marche, la manipulation, le langage et la déglutition. Aux déficits dans chacune de ces fonctions sont assignés des scores numériques allant du plus léger au plus sévère. Chacun des scores ont été pondérés pour développer un score fonctionnel global qui correspond à la somme des sous-scores obtenus pour chacune des 4 fonctions (39).

- L'utilisation de ce score fonctionnel est très utile pour le suivi longitudinal des patients de la maladie de NPC au long cours. Bien que ce score nécessite encore une validation formelle, il a été utilisé pour démontrer les différences de sévérité et de vitesse d'évolution de la maladie en fonction des différentes formes cliniques (Tableau 6), (31).
- Comme tous les scores fonctionnels, celui-ci est sujet à des variations journalières. Il faut donc tenir compte des meilleures performances observées au cours de la semaine ou du mois précédent l'évaluation.

Autres moyens d'évaluation des fonctions neurologiques

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

Marche : Le test de marche standardisé de Hauser [100], qui mesure la capacité du patient à marcher 7,6 mètres est considéré comme une mesure utile. La performance du patient est cotée de 0 (asymptomatique), 5 (nécessité d'une aide bilatérale pour faire la distance en plus de 20 secondes) jusqu'à 9 (utilisation d'un fauteuil roulant, incapacité de se déplacer seul).

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

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

Autres examens

Mouvements des yeux

- Lors de la visite initiale (voir signes cliniques et symptômes caractéristiques), les anomalies des mouvements oculaires peuvent être dépistés par un examen standard (voir annexe A).
- L'analyse ophtalmologique spécialisée des vitesses des saccades oculaires peut être réalisée à partir d'enregistrements vidéo puis d'un traitement informatique permettant de mesurer la vitesse maximale, l'amplitude et la durée des saccades verticales et horizontales (101).

Echelles psychométriques

- Les troubles cognitifs (démence) sont très fréquents chez les patients atteints de la maladie de NPC.
- Plusieurs échelles cognitives peuvent être utilisées en fonction des habitudes et des pays.
- Le Mini Mental Status (MMS) est un test générique couramment utilisé (102) qui a également été validé chez l'enfant (103,104). Bien qu'il soit relativement peu sensible pour saisir les troubles cognitifs de la maladie de NPC, il a été utilisé dans les études évaluant le déclin cognitif associé à la maladie.
- La Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF) évalue le syndrome dysexécutif habituellement associé à la maladie de NPC, en particulier dans les formes de début tardif qui peuvent se présenter sous forme d'une démence frontale (105).
- Des échelles développementales peuvent être utilisées chez l'enfant.

Imagerie

- Bien qu'il s'agisse d'un examen optionnel de suivi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer, à un stade avancé de la maladie, une atrophie cérébrale et de la partie antéro-supérieure du vermis cérébelleux (29). On peut aussi observer une atrophie du corps calleux et une augmentation de signal du centre semi-ovale témoignant d'une atteinte myélinique discrète.
- Les patients ayant une forme infantile précoce peuvent présenter une atteinte sévère de la substance blanche visible sous forme d'un hypersignal net en

séquence T2.

- La spectroscopie proton par résonance magnétique (H-MRSI), en évaluant le ratio choline/créatine, a été proposée comme une technique d'imagerie plus sensible afin de suivre l'évolution de la maladie, à partir d'observations non contrôlées (106). Chez les patients atteints de la maladie de NPC, le rapport N-acetyl aspartate/créatine est diminué dans le cortex frontal et pariétal, le centre semi-ovale et les noyaux caudés alors que le rapport choline/créatine augmente dans le cortex frontal et le centre semi ovale. L'utilisation de l'H-MRSI a été établie pour le diagnostic et le suivi de plusieurs maladies métaboliques héréditaires et a l'intérêt d'apporter des résultats objectifs et quantitatifs (107,108).
- Des études préliminaires utilisant l'H-MRSI chez 3 patients traités par le miglustat suggèrent un effet bénéfique du traitement sur les paramètres chimiques cérébraux (107) mais ces résultats demandent à être confirmés par d'autres études.
- L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) qui permet une mesure de l'intégrité de la substance blanche en fonction des paramètres de diffusion de l'eau pourrait également être utilisée pour suivre les modifications de la substance blanche au cours de la maladie de NPC (109).

Marqueurs biochimiques

- A l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur biochimique permettant d'évaluer le degré d'atteinte neurologique ou la progression de la maladie de NPC.
- Bien que non spécifique de la maladie de NPC, les dosages biologiques de routine sont néanmoins importants pour surveiller la tolérance du traitement.
- Le dosage de la chitotriosidase plasmatique peut constituer un élément d'orientation pour le diagnostic de la maladie de NPC (voir « chitotriosidase plasmatique ») mais ne peut pas être utilisé comme test de suivi dans la mesure où il n'existe pas de corrélation démontrée entre le taux de chitotriosidase et la progression des troubles neurologiques.

Points forts :

- La maladie de NPC est une maladie neurodégénérative rare, pan-ethnique associée à des manifestations systémiques variables. La prévalence publiée

de la maladie est variable (1-5). Une incidence de 1/120 000 naissances a été calculée en France, à partir du nombre de diagnostic rapportés au nombre de naissances au cours des 20 dernières années (Vanier, résultats non publiés).

- Le défaut biochimique primaire concerne le transport intracellulaire de certains lipides (14-21) et est causé par des mutations dans l'un ou l'autre des deux gènes NPC1 (dans 95% des cas) ou NPC2 (4% des cas environ) (10,13), des cas avec mutations non identifiées existent cependant.
- Les présentations cliniques de la maladie de NPC sont extrêmement hétérogènes (8,9,25). La symptomatologie, la vitesse d'évolution et l'espérance de vie sont variables et dépendent étroitement de l'âge de début des signes neurologiques (7,28,31).
- Les différentes formes de la maladie peuvent être grossièrement classées en fonction de l'âge de début des signes neurologiques : forme pré-périnatale (<3 mois) ; forme infantile précoce (3 mois à 2 ans) ; forme infantile tardive (2 à 6 ans) ; forme juvénile (6 à 15 ans), forme de l'adolescent et de l'adulte (>15 ans) (tableau 2) (2,6,39). En réalité, il existe un continuum entre ces différentes formes.
- Le diagnostic de la maladie repose sur les mêmes examens quelque soit la forme clinique (tableau 3).
- Le test diagnostic-clé de la maladie de NPC est le test à la filipine sur culture de fibroblastes cutanés, afin de démontrer l'accumulation lysosomale de cholestérol libre secondaire au trouble du transport du cholestérol intracellulaire (Fig.1) (60,61). La vitesse d'estérification du cholestérol après charge en LDL peut être utile en complément (60,61). L'analyse moléculaire des gènes NPC1 et NPC2 est essentielle avant de proposer un diagnostic pré-natal fiable et pour confirmer le diagnostic chez les patients ayant un phénotype biochimique « variant » (11).
- Les traitements symptomatiques sont utiles mais d'efficacité variable pour tenter d'améliorer les nombreuses atteintes cliniques liées à la maladie (8,32).
- Jusqu'à récemment, il n'existait pas de traitement spécifique de la maladie de la maladie de NPC. Avec l'autorisation récente du miglustat (90), et le développement en cours d'autres traitements spécifiques (9,32), il est possible d'envisager comme but thérapeutique une stabilisation de la maladie neurologique.
- La décision de débiter un traitement par miglustat peut être prise en fonction

des recommandations de ce consensus (Fig. 2).

- 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 5. Le score de handicap fonctionnel spécifique de la maladie de NPC est considéré comme un paramètre de suivi utile (tableau 6).
- Des marqueurs fiables permettant de suivre l'évolution de la maladie neurologique restent à développer. Les techniques d'imagerie sont potentiellement intéressantes mais leur utilité reste à confirmer (106-109).

Perspectives :

Il s'agit des premières recommandations consensuelles concernant la prise en charge de cette maladie héréditaire rare et il est prévu que ce document soit mis à jour dans le futur à fur et à mesure que d'autres données seront disponibles. Une recherche importante concernant l'épidémiologie, la physiopathologie, les méthodes diagnostiques et le traitement de la maladie existe dans de nombreux centres experts. Des avancées importantes concernant les méthodes diagnostiques et de suivi sont attendues dans l'année à venir.

Remerciements

Cet article ainsi que la réunion d'experts ont été possibles grâce à l'aide du laboratoire Actelion Pharmaceuticals Ltd. Une assistance dans l'écriture de ce document a été apportée par Alpha-Plus Medical Communications Ltd (financée par Actelion Pharmaceuticals Ltd). La décision de soumettre cet article à un comité de lecture pour publication a été prise de façon consensuelle par tous les auteurs.

Annexe A : protocole d'enregistrement Vidéo standardisé de l'examen clinique

1) Parole

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

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

3) Mains

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

4) Pieds

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

5) Marche/station debout

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

6) Epreuve graphique

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

7) Oculomotricité

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

Tableau 1. Estimation de l'âge de début de la maladie et de l'âge du décès dans la maladie de NPC par rapport à l'âge de la maladie neurologique.

Groupe d'âge	Forme clinique	Moyenne (intervalle)	
		Age du diagnostic	Age du décès
Espagne (39) (n=45)	Infantile précoce	1,5 ans (3 mois–3 ans)	4 ans (3,5–5 ans)
	Infantile tardive	5 ans (6 mois–7 ans)	11 ans (7–15 ans)
	Juvénile	11 ans (1,5–23 ans)	16 ans (11–21 ans)
	Adulte	24 ans (20–30 ans)	–
Royaume Unis (6) (n=44)	Infantile précoce	5 mois (4-6 mois)	4 ans (3,5-4,5 ans)
	Infantile tardive	10 mois (9-11 mois)	7 ans (5,5-10 ans)
	Juvénile	9 ans (1 mois-2 ans)	18 ans (5-40 ans)
	Adulte	17 ans (14-20 ans)	33 ans (27-37 ans)
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)
	Juvénile	9 ans (8 mois–16 ans)	19 ans (13–34 ans)
	Adulte	27 ans (3 mois–58 ans)	44 ans (28–49 ans)
USA (7) (n=87)	Population totale	10,4 ans (9,3 ans)	16,2 ans (11,1 ans)

**Données non publiées provenant du comité pour l'évaluation du traitement de la maladie de NPC (CETNP).*

Tableau 2. Signes cliniques et symptômes caractéristiques de la maladie de NPC en fonction de l'âge de début.

Age de début	Manifestations systémiques	Manifestations neurologiques
Période pré-périnatale (≤3 mois)	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrops foetal • Hépato-splénomégalie • Ascite foetale parfois persistante • Cholestase prolongé (fréquent) • Insuffisance respiratoire • Insuffisance hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • Habituellement aucun
Période infantile précoce (3 mois à <2 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Hépato-splénomégalie isolée ou non 	<ul style="list-style-type: none"> • Retard des acquisitions motrices • Hypotonie centrale • Surdité • PSVR^a (souvent non détectée)
Période infantile tardive (2 à <6 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Organomégalie isolée ou non (habituellement présente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chutes fréquentes, maladresse • Ataxie progressive, dystonie, dysphagie, dysarthrie • Hypotonie centrale • Surdité • Crises épileptiques (partielles ou généralisées) • Cataplexie • PSVR^a (habituellement présente)
Juvenile (classique) (6–15 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Organomégalie isolée ou non (peut manquer) 	<ul style="list-style-type: none"> • 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^a (habituellement présente)
Adolescents et adultes (>15 ans)	<ul style="list-style-type: none"> • Organomégalie (peut manquer) ou splénomégalie isolée chez l'adulte dans de très rare cas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladresse • Cataplexie • Signes psychiatriques^b • Déclin cognitif, démence, difficultés d'apprentissage • PSVR^a • Progression lente des symptômes moteurs^c • Myoclonies • Crises épileptiques (partielles et/ou généralisées)

^aPSVR, *paralysie supra-nucléaire verticale du regard – augmentation de la latence des saccades verticales avec ralentissement progressif voire perte de la vitesse*

^bSchizophrénie (psychose), dépression

^cAtaxie, dystonie, dysarthrie, dysphagie

Table 3. Bilan initial pour les patients suspectés de la maladie de NPC

Histoire médicale	<ul style="list-style-type: none"> • 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^a
--------------------------	--

(suite des tableaux)

Examen clinique	Examen clinique complet ^b Identification des signes et symptômes caractéristiques ^c Constantes vitales, poids, taille, périmètres crâniens Examen des mouvements oculaires (anomalies des saccades) Tests psychométriques Evaluation psychiatrique Audiogramme ^d Echographie hépato-splénique Electromyogramme à la recherche d'une neuropathie périphérique
Tests de laboratoire	Numération formule sanguine, hémostase Profil lipidique, bilan hépatique (ASAT et ALAT), urée et électrolytes Chitotriosidase plasmatique Myélogramme ^e (peut être informative mais optionnelle) Analyse d'une biopsie de peau en microscopie électronique ^f

^a La Cataplexie au cours de la maladie de NPC 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.

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

^c voir le Tableau 2.

^d Audiogramme et/ou potentiels évoqués auditifs

^e Uniquement dans des centres spécialisés, peut nécessiter une anesthésie générale chez l'enfant

^f Si disponible (voir section "histologie").

Tableau 4

Posologie recommandée du miglustat en fonction de la surface corporelle (90)

Surface corporelle (m ²)	Posologie Recommandée
>1,25	200 mg trois fois/jour
>0,88–1,25	200 mg deux fois/jour
>0,73–0,88	100 mg trois fois/jour
>0,47–0,73	100 mg deux fois/jour
≤0,47	100 mg une fois/jour

Tableau 5**Bilan initial et suivi évolutif de la maladie de NPC**

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

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

^a Seulement chez les enfants et les adolescents

^b Le score de handicap fonctionnel de la maladie de NPC mesure la marche, la manipulation, la parole et la déglutition (voir « score de handicap fonctionnel comme mesure globale de la détérioration neurologique » [93]).

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

^d Type de crises, intensité et fréquence.

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

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

^g En suivant un protocole d'examen ophtalmologique standardisé (voir "signes caractéristiques et symptômes et l'annexe A)

^h Important chez les patients ayant des manifestations systémiques (ictère cholestatique, ou splénomégalie importante).

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

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

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

Tableau 6

Echelle d'évaluation fonctionnelle globale de la maladie de NPC [39].

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

^a autonome pour les gestes de la vie quotidienne.

^b besoin d'une aide pour certaines tâches mais capable de manger seul

^c Besoin d'une aide pour toutes les activités

^d Compréhensible par les proches seulement

^e Incompréhensible

Figure 1

(Encadré:)

- 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 B avant de rechercher de la maladie de NPC**
- **Fournir au laboratoire suffisamment de renseignements cliniques afin de pouvoir interpréter les résultats des tests**

Fig. 1. Algorithme diagnostique biologique. *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 NPC » après études génétiques négatives; **faux positifs: « I-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 NPC1 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 NPC, même lorsque le test à la filipine est négatif.

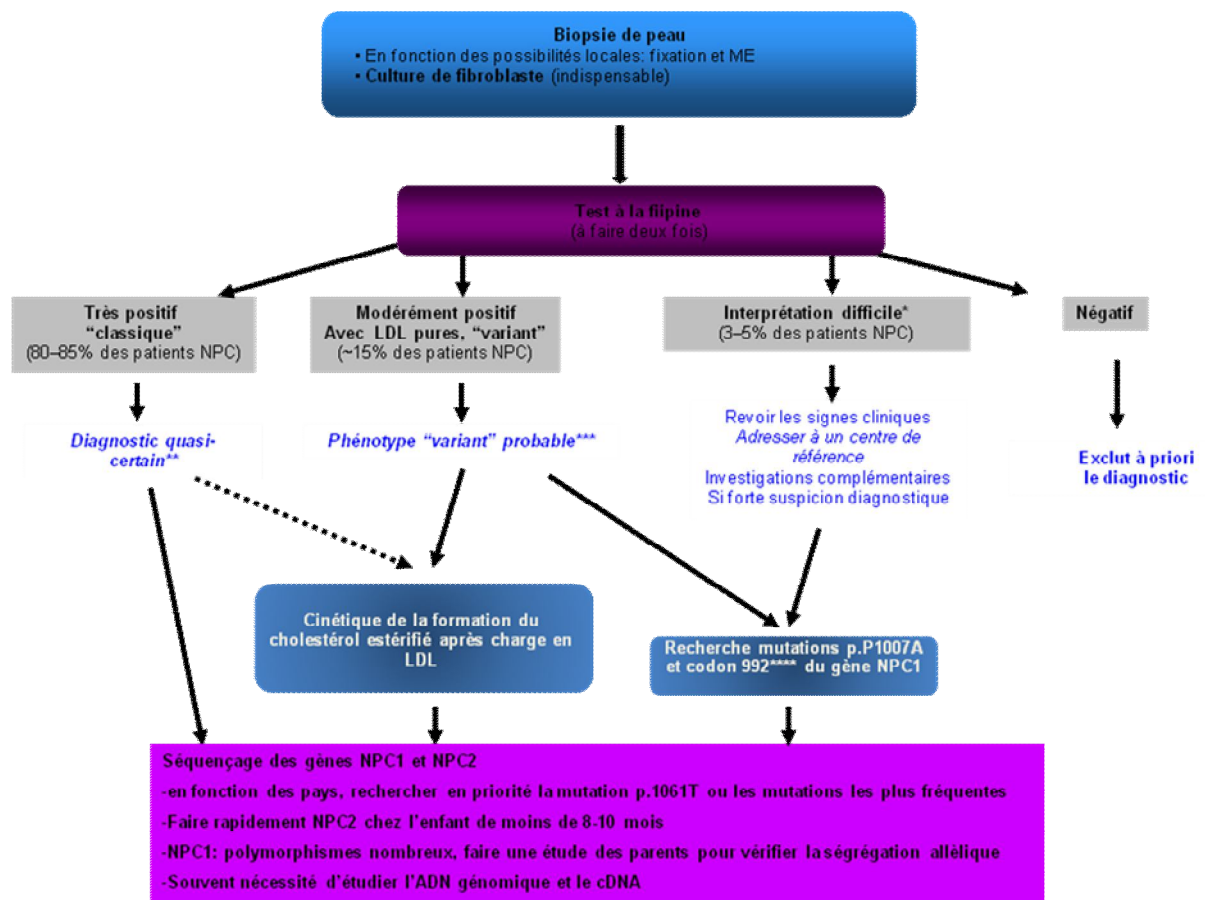


Fig. 2. Protocole d'initiation du traitement par miglustat dans la maladie de NPC. ¹diagnostic biochimique et/ou par génétique moléculaire, avec ou sans les signes et symptômes systémiques ou neurologiques de la maladie. ²Patients asymptomatiques, ayant une splénomégalie isolée ou ayant un ou plusieurs membres de la fratrie atteints et chez qui l'âge d'apparition des signes neurologiques et le profil évolutif de la maladie sont déjà connus.

