

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Niemann Pick de type C

Centres de Référence des Maladies lysosomales
CHU Pitié- Salpêtrière et CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon
Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP



Centres de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme
Filière G2M



Novembre 2021

Table des matières

Liste des abréviations	4
INTRODUCTION	6
Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	6
Méthode	6
Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Héréditaires Lysosomales à expression Neurologique (MHLN) en France	6
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)	8
TEXTE DU PNDS	10
1 Introduction	10
2 Diagnostic et évaluation initiale	10
2.1 Objectifs	10
2.2 Professionnels impliqués	11
2.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic	11
2.4 Confirmation du diagnostic	14
2.5 Diagnostic différentiel	15
2.5.1 Diagnostics différentiels de NPC chez l'enfant selon le tableau clinique	15
2.5.2 Diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent/adulte:	16
2.6 Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie	16
2.7 Annonce du diagnostic et information du patient	18
2.8 Conseil génétique, diagnostic prénatal	19
3 Prise en charge thérapeutique et Suivi	20
3.1 Objectifs	20
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	20
3.3 Prise en charge thérapeutique	21
3.3.1 Traitement spécifique	21
3.3.2 Thérapeutiques non spécifiques (Annexe 4)	22
3.4 Transition Enfant-Adulte	25
3.5 Etudes et essais cliniques	26
3.6 Rythme des consultations de suivi	26
3.7 Examens complémentaires dans le cadre du suivi	27
3.8 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	27
3.9 Prise en charge sociale du handicap	27
3.10 Recours aux associations de patients	29
Annexe 1. Liste des participants	30
Annexe 2. Figure Présentations cliniques	31
Annexe 3. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients impliqués dans la prise en charge du NPC	32
Annexe 3. Modalités pratiques du diagnostic biologique	37

Annexe 4. Liste des Traitements	39
Annexe 5. Traitement de la douleur	40

LISTE DES ABREVIATIONS

AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ADN	Acide désoxyribonucléique
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
AESH	Accompagnant d'Elèves en Situation de Handicap
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BREF	Batterie Rapide d'Efficienc Frontale
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CCMHM	Centre de Compétence des Maladies Héritaires du Métabolisme
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CETL	Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales
CETNL	Comité d'Evaluation des Traitements des NeuroLipidoses
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRMHM	Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CRMRR	Centre de Référence Maladies Rares
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DTR	Déficit de transporteurs en riboflavine
EEG	Electro-Encéphalogramme
EI	Effet indésirable
EMA	Agence Européenne du Médicament
ENMG	Electro-neuro-myogramme
ERG	Electrorétinogramme
ESAT	Etablissement et Service d'Aide par le Travail
ETP	Education Thérapeutique du Patient
ETF	Echographie transfontanelle
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FIV	Fécondation in vitro
G2M	Filière De Santé Maladie Rare dédiée aux Maladies héréditaires du Métabolisme
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HSMG	Hépto-splénomégalie
IMG	Interruption médicale de grossesse
INPDA	International Niemann-Pick Disease Alliance
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MEOPA	Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
MHLN	Maladies Héritaires Lysosomales à expression Neurologique
MHM	Maladies Héritaires du Métabolisme
MMS	Mini-Mental state
MPR	Médecin de médecine physique et réadaptation
MRC	Medical research council
MT	Médecin Traitant
NFS	Numération Formule Sanguine

NGS	Séquençage nouvelle génération
NPC	Maladie de Niemann Pick de type C
ORL	Oto-Rhino-laryngologiste
PC	Périmètre Crânien
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEM	Potentiels Evoqués Moteurs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Soins
PSNV	Paralysie supranucléaire verticale du regard
QI/QD	Quotient Intellectuel/ Quotient de Développement
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SARA	Assessment and Rating of Ataxia
SESSAD	Service d'Education Spécialisé et de Soins à Domicile
SMG	Splénomégalie
SNG	Sonde Naso-Gastrique
TDM	Tomodensitométrie
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TCSH	Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques
TOGD	Transit œso-gastro-duodéal
VCN	Vitesses de Conduction Nerveuse
VML	Vaincre les Maladies Lysosomales
VNI	Ventilation Non Invasive
XCT	Xanthomatose cérébrotendineuse

INTRODUCTION

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de la Maladie de Niemann Pick de type C (NPC). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS est un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge de ces pathologies, en concertation avec le médecin spécialiste. Il est utile aussi au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit l'essentiel de la démarche diagnostique et la prise en charge de référence d'un patient atteint de NPC, en fonction des connaissances et possibilités thérapeutiques disponibles au moment de l'élaboration de ce document.

Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire coordonné par la filière de santé maladies rares G2M (Groupement des Maladies Métaboliques) en lien avec le Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL), en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France. Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions du CETNL. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont les associations de patients.

Organisation de la prise en charge des patients atteints de Maladies Héréditaires Lysosomales à expression Neurologique (MHLN) en France

Les autorités de santé ont décidé en 2004 de labelliser des Centres de Référence pour les Maladies Rares, dont les maladies lysosomales. Le Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) a notamment pour mission d'optimiser la prise en charge de ces patients au niveau national par la constitution de comités d'experts de différentes spécialités (pédiatres, médecins d'adultes, biologistes,

associations de patients...) pouvant être consultés pour une recommandation collégiale concernant les aspects diagnostiques, thérapeutiques, éthiques...

Le CRML coordonnateur et constitutifs et les autres CR dédiés aux maladies métaboliques (CRMHM) participent donc au Comité d'Evaluation des Thérapeutiques Lysosomales (CETL) ainsi qu'à ses différents sous-groupes, qui ont une visibilité sur le web avec un site dédié. Le sous-groupe dédié aux maladies héréditaires lysosomales à expression neurologique (MHLN), incluant le NPC, se nomme CETNL. Il peut être saisi par tout médecin pour toute question sur un patient suspect de ou ayant une MHLN, contribuant à l'homogénéisation des pratiques médicales sur le territoire. Il est un organe de communication entre le réseau de ses membres et divers acteurs, dont les autorités de santé, l'industrie pharmaceutique, les associations de patients. Il permet d'accumuler de l'expérience collective concernant la prise en charge de ces maladies.

L'évolution progressive, la pluralité et la gravité des atteintes liées au NPC exigent une approche multidisciplinaire. A cet effet, des consultations dédiées aux maladies lysosomales se sont mises en place en France dans les centres de références et centres de compétences. Ces consultations permettent à l'enfant et à l'adulte de voir les spécialistes et d'avoir les examens complémentaires nécessaires, en une demi-journée à deux jours. Elles sont organisées 1 à 2 fois par an, selon les besoins et le stade évolutif.

L'existence de réseau ville-hôpital, intégrant les services de soins et les établissements scolaires, est primordiale pour réaliser de véritables parcours de soins pour ces patients, où les compétences de tous sont nécessaires.

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT (MT)

Caractéristiques de la maladie

La maladie de Niemann Pick de type C (NPC) (totalement distincte des types A et B) est une maladie de surcharge lysosomale, à transmission autosomique récessive, causée par le déficit d'une des deux protéines de transport intracellulaire du cholestérol appelées NPC1 et NPC2, résultant de mutations du gène correspondant (soit *NPC1*, soit *NPC2*).

Le déficit d'une de ces deux protéines (dans environ 95% des cas, il s'agit de NPC1) est associé à une accumulation tissulaire (lysosomale) de cholestérol non estérifié et de divers sphingolipides, les principaux organes cibles étant la rate, le foie, le poumon et le cerveau.

Le NPC est une maladie neuroviscérale, dans laquelle l'atteinte systémique se manifeste par une cholestase néonatale fréquente, le plus souvent transitoire, une hépatosplénomégalie, une splénomégalie, très rarement une infiltration pulmonaire. Cette atteinte peut être absente dans 10-15% des cas, ou présente à minima (hépatosplénomégalie uniquement échographique). Tous les patients développent à terme une maladie neurologique progressive, à part quelques patients qui décèdent dans la période périnatale ou les premiers mois de vie de défaillance hépatique ou pulmonaire, et quelques exceptionnels adultes avec splénomégalie isolée. L'âge de début de l'atteinte neurologique conditionne le pronostic évolutif de la maladie (plus le début est précoce, plus l'évolution est sévère et rapide), et constitue la base d'une classification en 4 formes neurologiques : infantile précoce, infantile tardive, juvénile et adolescente/adulte. Les symptômes neurologiques principaux chez les patients typiques sont: ataxie, dysarthrie, dysphagie, et démence progressive. Cataplexie, épilepsie et dystonie sont d'autres symptômes fréquents, ainsi que les troubles psychiatriques dans la forme adolescente/adulte. Dans la forme infantile précoce, un retard du développement moteur avec hypotonie constitue généralement le premier signe d'atteinte neurologique. Enfin, un signe caractéristique, présent dans une grande majorité des cas, est l'existence d'une parésie supranucléaire des saccades oculaires verticales.

En pratique, il existe un continuum entre les différentes formes cliniques. En dehors des formes viscérales néonatales fatales, le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

Diagnostic

Les examens complémentaires habituels peuvent apporter des éléments d'orientation, inconstants et non spécifiques de NPC :

- Bilan biologique : cholestase chez le nouveau-né ou petit nourrisson ; cytolysse hépatique et/ou thrombopénie modérées
- Echographie abdominale : splénomégalie avec ou sans hépatomégalie
- Radiographie ou scanner thoracique : atteinte interstitielle ou alvéolo-interstitielle pulmonaire
- IRM cérébrale : normale, ou montrant une atrophie cérébelleuse, une discrète atteinte de la substance blanche
- Explorations ORL : peuvent révéler une surdité de perception
- L'EEG peut aider dans le diagnostic d'épilepsie
- L'examen du LCR n'est pas informatif

Ces examens permettent d'écartier les diagnostics différentiels, en particulier d'autres maladies qui disposent d'un traitement spécifique.

Le diagnostic biologique spécifique de NPC est basé sur des dosages biochimiques spécialisés (oxystérols et lysosphingolipides plasmatiques) et devra être confirmé par le séquençage des gènes *NPC1* et *NPC2*.

Prise en charge et suivi

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie et selon les règles de bonne pratique.

Le traitement symptomatique repose sur la prise en charge globale du patient notamment des troubles moteurs et de leurs complications orthopédiques (kinésithérapie, décontractants, antalgiques, adaptation de l'environnement, installations et appareillages), des troubles psychiatriques, de l'épilepsie, et du retentissement nutritionnel, respiratoire et psycho-affectif de la maladie.

Le suivi des patients atteints de NPC doit se faire au minimum annuellement et plus fréquemment si nécessaire selon l'âge et les complications associées, en collaboration avec un spécialiste (neurologue/neuropédiatre) d'un centre de référence ou de compétence. Au mieux, le suivi fait appel à une consultation multidisciplinaire (CMD) associant l'ensemble des spécialistes nécessaires à une prise en charge du polyhandicap et de l'épilepsie. L'intervention d'une équipe de soins palliatifs peut être sollicitée de façon complémentaire.

Il existe actuellement un traitement spécifique, le Miglustat, ayant une AMM depuis 2009 pour les formes neurologiques de NPC : il doit être prescrit avec l'accord d'un médecin d'un centre de Référence Maladies Rares (CRMR) ou de Compétence Maladies Rares (CCMR) pour cette maladie. D'autres molécules sont en cours d'essais cliniques qui peuvent être accessibles.

Rôle du médecin traitant

- Adresser tout nourrisson/enfant ayant une cholestase avec viscéromégalie vers un service de pédiatrie voire un centre pédiatrique spécialisé en hépatologie pédiatrique et/ou dédié aux maladies héréditaires du métabolisme. En cas de trouble neurologique associé à l'atteinte viscérale ou isolé (hypotonie du petit nourrisson, régression psychomotrice ou troubles neurologiques moteurs, cognitifs, épileptiques, sensoriels), le nourrisson/enfant sera adressé à un neuropédiatre pour la démarche diagnostique.
- Adresser tout patient adolescent/adulte ayant un tableau neurologique progressif, un syndrome cérébelleux ou dystonique à un neurologue, éventuellement après avoir fait réaliser des examens complémentaires, notamment une IRM cérébrale.
- Veiller à ce que le patient soit suivi par une équipe multidisciplinaire, ayant l'expérience des maladies lysosomales ou neurodégénératives, en lien avec le CRMR ou CCMR expert pour cette maladie, une fois le diagnostic établi.
- Vérifier la bonne compréhension du traitement et du suivi par le patient et/ou ses aidants, assurer la surveillance des complications et comorbidités de la maladie, et des effets secondaires des traitements administrés, en coordination avec les équipes référentes hospitalières et les professionnels de proximité.
- S'assurer du bon déroulement de la transition de la pédiatrie vers la médecine d'adulte.

Informations Utiles

- Site CETL : www.cetl.net
- Site G2M : <http://www.filiere-g2m.fr>
- Association VML : www.vml-asso.org
- Site Orphanet : <http://www.orpha.net> Site HAS : <https://www.has-sante.fr>

1 Introduction

La maladie de Niemann-Pick type C (NPC) est une maladie lysosomale neuro-viscérale qui résulte de mutations soit du gène *NPC1* (grande majorité des cas, environ 95%), soit du gène *NPC2*. La transmission est autosomique récessive. L'incidence est estimée à 1/100 000 naissances en France.

La maladie peut débuter à tout âge, du nouveau-né jusqu'à l'âge adulte. Il s'agit d'une maladie neuro-dégénérative (début insidieux, aggravation progressive) accompagnée de manifestations viscérales débutant avant l'atteinte neurologique (et qui rarement peuvent rester isolées).

Plusieurs formes cliniques sont décrites en fonction de l'âge de début et du type de symptômes :

- Forme viscérale fulminante du nouveau-né / petit nourrisson avec défaillance hépatique ou pulmonaire alvéolo-interstitielle (rare).
- Présentations viscérales, généralement "d'attente" avant le début de la maladie neurologique :
 - ictère cholestatique néonatal prolongé, avec hépatospléno- ou splénomégalie qui va persister.
 - hépatospléno- ou splénomégalie isolée, pouvant apparaître entre la période néonatale et l'adolescence, et rester isolée pendant plusieurs années ou décades
- Formes neurologiques (à terme, >90% des patients) : infantile précoce, juvénile et une forme de l'adolescent/adulte, entre lesquelles il existe en fait un continuum, même si chaque forme est caractérisée par sa présentation clinique particulière. C'est l'âge de début de l'atteinte neurologique qui va conditionner le pronostic évolutif neurologique (plus le début est précoce, plus la maladie neurologique est sévère) et le pronostic vital.

Les protéines NPC1 (localisée dans la membrane lysosomale) et NPC2 (localisée dans la lumière du lysosome) jouent un rôle essentiel dans le transport intra cellulaire du cholestérol d'origine exogène. Elles travaillent de façon coordonnée et séquentielle (NPC2, puis NPC1). Dans le NPC, l'accumulation lipidique intra-lysosomale est complexe, incluant le cholestérol mais aussi d'autres lipides, notamment les gangliosides GM2 et GM3 au sein du système nerveux central. Les altérations neuropathologiques les plus remarquables à noter, outre la surcharge neuronale, sont une disparition neuronale progressive, en particulier dans le cervelet (cellules de Purkinje), des signes de taupathie (écheveaux fibrillaires, hyperphosphorylation de tau), et une dystrophie axonale.

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

- établir le diagnostic et évoquer les diagnostics différentiels,
- orienter le patient vers un centre de référence (CRML ou CRMHM) et/ou un médecin spécialisé,
- rechercher les complications,
- réaliser l'étude génétique familiale pour permettre un conseil génétique.

2.2 Professionnels impliqués

Chez l'enfant, les symptômes initiaux de NPC sont des motifs de consultation chez le pédiatre, le médecin généraliste, plus rarement l'ophtalmologue ou l'ORL. Chez l'adolescent/adulte, les troubles moteurs et/ou psychiatriques peuvent amener à consulter le médecin généraliste, le psychiatre ou le neurologue. Ces professionnels jouent donc un rôle essentiel dans le repérage et l'orientation vers le spécialiste qui fera le diagnostic. La confirmation du diagnostic sera faite par un neuropédiatre, un hépatopédiatre, un hématopédiatre, un métabolicien, un neurologue spécialisé (souvent hospitalier), ou un généticien à la suite des résultats des examens complémentaires.

Les professionnels impliqués dans le diagnostic et l'évaluation initiale sont les suivants :

- Neuropédiatre, hépatopédiatre, hématopédiatre
- Métabolicien
- Neurologue
- Pédopsychiatre et psychiatre
- Généticien
- Médecin traitant généraliste ou pédiatre
- Ophtalmologue
- ORL
- Médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)
- Biologiste médical
- l'intervention précoce d'une équipe de soins palliatifs peut être pertinente, notamment dans les formes dont l'expression clinique est rapidement sévère – formes périnatales et infantiles précoces.

2.3 Circonstances de découverte/Suspicion du diagnostic

Présentations cliniques

(Figure annexe 2).

1/ Formes périnatales

En prénatal, une anasarque ou une ascite avec splénomégalie peuvent révéler la maladie de manière exceptionnelle.

La période néonatale est marquée dans 40% des cas par un ictère cholestatique avec hépatosplénomégalie. L'ictère régresse spontanément vers 3-4 mois dans la plupart des cas contrairement à l'hépatosplénomégalie.

Dans la forme néonatale sévère de la maladie (moins de 10% des cas), l'ictère progresse et l'évolution se fait vers une défaillance hépatique fatale. Dans une autre forme viscérale très précoce, certains petits nourrissons développent une atteinte pulmonaire interstitielle dès les premiers mois de vie, et parfois une lipoprotéinose alvéolaire qui progresse vers une insuffisance respiratoire fatale avant l'âge de 3-4 ans.

2/ Forme avec atteinte viscérale isolée chez l'enfant

Chez les nourrissons avec antécédent d'ictère cholestatique néonatal, l'hépatosplénomégalie ou splénomégalie va persister. Chez le petit ou grand enfant, l'apparition d'une splénomégalie peut constituer le signe d'appel de la maladie. La viscéromégalie peut rester isolée pendant une période très

variable (jusqu'à plusieurs décades), mais une évolution vers une des formes neurologiques décrites plus bas surviendra ultérieurement dans la très grande majorité des cas.

Dans ce contexte, un myélogramme peut être demandé dans le cadre du bilan étiologique. La mise en évidence de cellules de surcharge (macrophages spumeux ou histiocytes « bleu de mer ») peut amener à suspecter le diagnostic de NPC. De même, une activité chitotriosidase peut aussi être demandée et être trouvée modérément élevée (mais n'est ni sensible ni spécifique du NPC).

3/ Formes neurologiques chez l'enfant

3a/ Dans la **forme infantile précoce** (environ 20% des cas). L'entourage ou le médecin est alerté entre 6 mois et 18 mois par une hypotonie, un retard ou une stagnation voire une perte des acquisitions motrices, posturo-motrices puis psychomotrices. L'imagerie cérébrale montre des anomalies de la substance blanche évoquant une dysmyélinisation puis une atrophie cortico-sous corticale. Dans ces formes précoces, une hépato-splénomégalie est habituelle, une paralysie supranucléaire verticale du regard (PSNV) rarement signalée mais difficile à diagnostiquer, et l'épilepsie est exceptionnelle.

3b/ Les **formes infantiles tardives** (environ 20% des cas) débutent de manière insidieuse entre 2 et 6 ans par une maladresse motrice et des troubles du langage. Les enfants sont hypotoniques, tombent facilement, ont une lenteur motrice globale, une hypomimie faciale, une motricité bucco-faciale médiocre avec une bouche ouverte, une incontinence salivaire, et parfois une dysphagie et/ou une dysarthrie. Le retard de langage, présent dans le cadre d'un déficit cognitif plus global, peut être aggravé par des troubles de l'audition (otites séreuses ou surdité perceptive). Une épilepsie partielle frontale ou généralisée (crises tonico cloniques fébriles ou non, absences atypiques) apparaît parfois assez précocement. L'EEG peut montrer des anomalies intercritiques généralisées ou à prédominance frontale. Le diagnostic peut errer longtemps si l'interrogatoire et l'examen clinique ne recherchent pas les signes majeurs mais inconstants que sont un antécédent d'ictère (cholestatique) néonatal inexpliqué, la splénomégalie, la cataplexie gélastique (chute brutale du tonus, pouvant aboutir à une chute si l'hypotonie est généralisée, survenant dans un contexte de ressenti d'émotion forte comme un rire), avec ou sans narcolepsie et la PSNV. L'imagerie cérébrale est peu contributive, montrant parfois un corps calleux fin ou une discrète atrophie cortico-sous corticale, sans leucodystrophie.

3c/ **Les formes juvéniles** (environ 25% des cas) débutent entre 6 et 15 ans par une maladresse motrice, une lenteur, des troubles attentionnels et difficultés scolaires liés à une mauvaise coordination motrice, avec une atteinte cérébelleuse et dystonique progressives associée à une régression cognitive. La splénomégalie est présente dans 80% des cas et peut avoir été notée depuis de nombreuses années. La cataplexie est fréquente. L'épilepsie est rarement révélatrice. La PSNV est quasi constante.

4/ Chez l'adolescent et l'adulte (environ 25% des cas), les présentations isolées possibles de NPC sont principalement :

- *Psychiatrique* : il s'agit d'un syndrome psychotique (avec délire, hallucinations) pouvant faire poser un diagnostic de schizophrénie. Cependant il peut exister certains éléments atypiques incitant le psychiatre à demander un avis neurologique : confusion marquée lors de l'épisode délirant, résistance aux traitements neuroleptiques (deux échecs ou plus), atteinte cognitive (frontale+++), plus marquée et surtout rapidement évolutive en quelques mois ou années, mauvaise tolérance aux neuroleptiques avec notamment dysarthrie. Il existe probablement dès ce stade une paralysie du regard vers le bas, qui peut aider à redresser le diagnostic. Cependant cette paralysie donne rarement lieu à une plainte

du patient, et il faut donc examiner spécifiquement les saccades oculaires pour la dépister, ce qui est rarement fait en psychiatrie. Au cours de l'évolution, l'apparition de symptômes moteurs ou de troubles cognitifs sévères peuvent faire reconsidérer le diagnostic de schizophrénie et évoquer une NPC.

- *Neurologique motrice* : symptômes d'apparition insidieuse et d'aggravation progressive avec trouble moteur généralisé (surtout lié à une ataxie cérébelleuse, mais aussi une dystonie, plus rarement des myoclonies) responsable d'un trouble de la marche, de difficultés d'utilisation des membres supérieurs, d'une dysarthrie et d'une dysphagie (d'apparition souvent plus tardive).

- *Neuro-cognitive et comportementale* : symptômes d'apparition insidieuse et d'aggravation progressive avec trouble cognitif principalement frontal (trouble de la mémoire, trouble dysexécutif) et troubles du comportement de type frontaux (désinhibition, apathie, stéréotypies).

Beaucoup plus rarement il peut exister initialement :

- Une *plainte oculo-motrice* : une difficulté à regarder vers le bas liée à la PSNV. A l'examen, lorsqu'on demande au patient de regarder vers le bas, la saccade est le plus souvent anormalement lente, parfois absente à un stade plus avancé. (Les patients ayant cette paralysie ont tendance à fermer les yeux lors de la saccade vers le bas, nécessitant parfois que l'examineur maintienne avec ses doigts l'ouverture des paupières pour observer correctement).

- Une *surdité de perception*.

- Une *splénomégalie* (SMG), ou encore plus rarement hépato-splénomégalie (HMSG) : souvent de taille modérée, elle peut exister depuis l'enfance sans que le diagnostic ait été fait (avec souvent une diminution de volume au cours des années), ou être découverte de manière fortuite lors d'un examen clinique fin, ou sur un scanner ou une échographie. A l'âge adulte, l'HMSG n'est pas responsable de complications (notamment n'évolue pas vers la cirrhose).

Tous ces modes d'entrée dans la maladie peuvent survenir isolément, co-exister, ou apparaître de manière séquentielle au cours de l'évolution.

Récurrence dans une fratrie

Lorsque plusieurs sujets sont atteints au sein d'une même fratrie, ils s'inscrivent globalement dans une même forme neurologique. Ceci est particulièrement vrai pour les formes infantiles précoces et infantiles tardives, avec toutefois un degré de variabilité plus important pour les formes juvéniles et adolescentes/adultes. Par contre, l'étude de nombreuses familles multiplex a démontré la coexistence possible de formes viscérales périnatales rapidement fatales (par anasarque, défaillance hépatique ou multiviscérale) et de formes neurologiques dans une même fratrie.

Les examens complémentaires (hors biologie spécifique), peuvent montrer:

- Chez le nouveau-né /petit nourrisson :

Biologie de routine : une cholestase avec cytolyse hépatique, une thrombopénie.

Echographie abdominale : splénomégalie, hépatomégalie sans anomalie des voies biliaires.

Radio ou scanner thoracique : atteinte interstitielle ou alvéolo-interstitielle pulmonaire

L'échographie transfontanellaire (ETF), la tomodensitométrie (TDM) ou l'IRM cérébrale et les études du LCR sont normales.

- Chez l'enfant :

Biologie de routine : élévation modérée des transaminases, thrombopénie modeste.

Echographie abdominale : splénomégalie (avec ou sans hépatomégalie plus modeste).

Imagerie cérébrale (TDM, IRM) : normale, ou discrète atteinte de la substance blanche (hypersignaux T2 postérieurs, corps calleux fin), atrophie cérébelleuse puis sustentoriale.

IRM médullaire : normale.

ENMG : normal, ou montrant une élévation modérée des VCN.

Explorations ORL : surdité de perception mixte (endo-cochléaire et/ou neuropathie auditive).

LCR : normal.

- Chez l'adulte :

Biologie de routine : normale (rarement thrombopénie liée à une splénomégalie modérée).

IRM cerveau : normale, ou atrophie cérébelleuse et/ou discrète leucopathie (hypersignaux T2 de la substance blanche) peu spécifique.

IRM médullaire : normale.

ENMG : normal.

Explorations ORL : surdité de perception mixte (endo-cochléaire et/ou neuropathie auditive).

LCR : normal.

Echographie abdominale : discrète hépatomégalie et/ou splénomégalie (inconstante).

2.4 Confirmation du diagnostic

L'examen de première intention est le dosage de **biomarqueurs plasmatiques** (réalisé dans quelques laboratoires spécialisés en France, voir annexe) : oxystérols et/ou lysosphingolipides, dont l'accumulation est un reflet indirect de la maladie. Le test à la filipine, qui met en évidence une accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes, dans les fibroblastes en culture n'est plus réalisé en routine en première intention.

Les oxystérols, le cholestane-3 ,5 ,6 -triol (plus spécifique) et le 7-céto-cholesterol, sont des dérivés oxydés du cholestérol. Ils sont augmentés dans la maladie de NPC mais également dans les déficits en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick A et B), les déficits en lipase acide (maladie de Wolman et surcharge en esters du cholestérol) et la xanthomatose cérébrotendineuse. De rares faux négatifs ont été rapportés dans des formes neurologiques tardives de NPC.

Un composé de masse 509 Da, initialement considéré comme un analogue de la lysosphingomy line et désigné « lysosphingomy line 509 », a été récemment identifié comme la N-palmitoyl-O-phosphocholine-sérine (PPCS). C'est un marqueur sensible de la maladie, mais non spécifique (faux positifs notamment en cas de dyslipidémie, élévation dans le NPA/B). La lysosphingomy line proprement dite est normale ou subnormale dans le NPC alors qu'elle est généralement élevée dans le NPA/B. En cas de doute entre NPC et NPA/B, une mesure de l'activité sphingomyélinase acide permettra de conclure. Des acides biliaires dérivés des oxystérols ont également été décrits comme bons marqueurs de la maladie. Leur dosage n'est actuellement pas proposé en France.

La suspicion biochimique doit dans tous les cas être confirmée par **l'étude des gènes NPC1 et NPC2** chez le patient, complétée par une étude familiale pour vérifier la ségrégation des variants pathogènes identifiés et permettre le conseil génétique.

En cas de difficultés pour établir le diagnostic (variant de signification indéterminée, un seul variant identifié...), le cas peut être discuté dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaires.

Exceptionnellement, le test à la filipine (qui met en évidence une accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes) pourra être réalisé dans les fibroblastes en culture.

Chez les hétérozygotes, les biomarqueurs peuvent être modérément élevés dans environ 25% des cas. Le taux de portage de mutations pathogènes hétérozygotes en population générale est estimé à 1/150.

Une étude génétique non ciblée est parfois réalisée en première intention, dans le cadre de panels de gènes par porte d'entrée clinique (ataxie, cholestase etc...) ou d'étude d'exome, pouvant aboutir à un diagnostic de NPC. Dans ce cas, le dosage des biomarqueurs plasmatiques peut être réalisé secondairement pour conforter le diagnostic.

2.5 Diagnostic différentiel

Le tableau clinique neurologique de NPC n'est pas pathognomonique, mais il peut exister des éléments cliniques associés qui sont alors très évocateurs du diagnostic :

- Antécédent de cholestase néonatale.
- Splénomégalie.
- Altération des saccades verticales du regard ou PSNV.
- Cataplexie gélastique chez l'enfant (avec ou sans narcolepsie).

Il existe un certain nombre de diagnostics différentiels, la plupart desquels peuvent être éliminés sur la base de l'examen clinique et de résultats d'examens complémentaires, notamment l'IRM cérébrale et médullaire et l'étude du LCR.

2.5.1 Diagnostics différentiels de NPC chez l'enfant selon le tableau clinique

Devant une cholestase néonatale sévère persistante, outre les causes hépatiques connues, plusieurs maladies métaboliques peuvent être évoquées, notamment :

- d'autres maladies lysosomales : maladie de Niemann-Pick A, maladie de Gaucher, maladie de Wolman.
- des anomalies du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires : déficit de synthèse des acides biliaires primaires, xanthomatose cérébrotendineuse, déficit en mévalonate kinase.
- des aminoacidopathies : argininémie, déficit en citrine
- une maladie peroxysomale, une cytopathie mitochondriale, une glycogénose de type 4, et un CDG syndrome.

Devant une hépatomégalie et/ou splénomégalie isolées, on évoquera :

- Une maladie de Niemann Pick B.
- Une maladie de Gaucher.

Devant une atteinte neurologique avec splénomégalie, on évoquera :

- 2 autres maladies de surcharge lysosomale : la maladie de Gaucher de type 2 (chez le petit nourrisson) ou de type 3, facilement confirmée par la mesure de l'activité de la glucocérébrosidase ; et la maladie de Niemann-Pick A ou AB facilement confirmée par la mesure de l'activité sphingomyélinase acide.
- Certaines maladies systémiques, très rares chez l'enfant peuvent également comporter des signes neurologiques et une splénomégalie (histiocytoses, neurosarcoïdose).

Une PSNV peut être observée dans :

- la maladie de Gaucher de type 3 évoluée (la paralysie supranucléaire y est d'abord horizontale).
- des formes tardives de gangliosidoses à GM2.
- des formes tardives d'hyperglycinémie sans cétose.
- certaines lésions du tronc cérébral.
- la maladie de Whipple.
- la maladie coéliqua.

Une cataplexie gélastique, avec ou sans narcolepsie, est décrite dans :

- la narcolepsie-cataplexie idiopathique.
- les syndromes de Prader-Willi et de Coffin-Lowry.

Devant un tableau neurologique avec antécédents d'ictère néonatal à bilirubine conjuguée, on peut évoquer aussi

- une xanthomatose cérébrotendineuse (XCT), maladie progressive autosomique récessive responsable d'une accumulation de cholestanol. Il existe aussi une élévation des oxystérols. L'IRM cérébrale peut montrer une atteinte caractéristique des noyaux dentelés.

2.5.2 Diagnostics différentiels à évoquer chez l'adolescent/adulte:

Chez l'adulte, la présentation initiale des patients est souvent peu spécifique, sauf la présence à l'examen de la paralysie du regard vers le bas, qui se rencontre dans quelques rares autres maladies (ataxie cérébelleuse d'origine génétique, paralysie supra-nucléaire progressive, ...) et doit faire évoquer le diagnostic de NPC.

Le tableau clinique complet (psychose, trouble moteur généralisé, trouble cognitif, paralysie du regard vers le bas, surdité, hépato-splénomégalie) est très évocateur de NPC et n'a pas de diagnostic différentiel.

NPC fait partie des diagnostics   évoquer comme beaucoup d'autres étiologies plus fréquentes devant :

- une ataxie cérébelleuse généralisée d'évolution chronique sporadique ou récessive
- une dystonie généralisée d'évolution chronique sporadique ou récessive
- un déclin cognitif progressif
- une psychose atypique. (= confusion avec désorientation temporo-spatiale, syndrome frontal comportemental, résistance aux anti-psychotiques, altération cognitive précoce et sévère)

Dans ces contextes, NPC peut être évoquée lorsque

- l'âge de début est plutôt jeune, même s'il existe des formes à début très tardifs.
- aucun diagnostic plus fréquent n'est avéré du fait d'atypies posant explicitement la question du diagnostic différentiel.
- il existe des arguments pour une maladie génétique récessive (consanguinité, autre cas dans la fratrie).

2.6 Evolution, pronostic et évaluation de la sévérité de la maladie

1) Les formes viscérales

- Les formes périnatales révélées par une ascite anténatale peuvent évoluer vers une anasarque : les enfants naissent prématurés par césarienne, ont une hépatosplénomégalie, un ictère cholestatique et une insuffisance hépatocellulaire dont ils décèdent en quelques jours ou semaines.
- Lorsque l'ictère cholestatique néonatal prolongé est le premier signe de la maladie, il régresse le plus souvent spontanément ou sous traitement symptomatique en quelques semaines ou quelques mois. Parfois il existe dès la période néonatale une hypotonie et un retard d'éveil précoces. Les autres nourrissons doivent aussi être suivis, car ils vont développer ultérieurement, à un âge variable, une atteinte neurologique (plus fréquemment une forme à début infantile, mais possiblement bien plus tardive). Dans de très rares cas, l'ictère néonatal évolue vers une insuffisance hépatocellulaire létale.
- L'atteinte respiratoire précoce touche surtout les nourrissons atteints de NPC2 : interstitielle puis broncho-alvéolo-interstitielle (lipoprotéinose alvéolaire), elle progresse inéluctablement vers une insuffisance respiratoire fatale avant l'âge de 3-4 ans. En parallèle, se développe une forme neurologique à début infantile précoce.
- Après la période néonatale, certains patients peuvent garder (ou installer à n'importe quel âge), une hépatosplénomégalie ou une splénomégalie isolée, bien tolérée et pouvant rester inexplorée jusqu'à l'apparition des premiers signes neurologiques.
- Très rarement, une maladie de Crohn, décrite dans l'évolution de patients ayant des formes infantiles tardives, juvéniles ou adultes du NPC, peut compliquer l'évolution à partir de la pré-adolescence ou de l'adolescence sans qu'il soit actuellement possible de dire si elle est favorisée ou non par le NPC.

2) Les formes neurologiques pédiatriques

Le pronostic des formes neurologiques de NPC est essentiellement lié à l'âge de début des troubles neurologiques: un âge plus tardif ayant un meilleur pronostic et une espérance de vie plus longue. Le décès est le plus souvent dû à une pneumopathie d'inhalation liée aux troubles de déglutition.

- Les formes infantiles précoces

Débutant avant l'âge de 2 ans, elles évoluent vers une régression motrice puis psychique sévère. L'apparition d'une hypertonie spastique des membres évoluant rapidement vers une tétraparésie sévère est particulière à ces formes précoces. Il existe parfois un déficit moteur des membres à prédominance distale avec des « mains tombantes », en rapport avec une neuropathie périphérique myélinique. L'imagerie cérébrale montre une atrophie cortico-sous-corticale progressive. Le décès survient au cours de la première décennie.

- Les formes infantiles tardives

La cataplexie peut s'associer à des épisodes narcoleptiques, avec la progression de la maladie. Certains enfants (30 à 50%) développent une épilepsie sévère pharmaco-résistante : crises motrices cloniques ou tonico-cloniques, souvent frontales, myoclonies, absences atypiques évoluant parfois en état de mal myoclonique. Une dystonie apparaît au cours de l'évolution, d'abord focale d'action au niveau d'un membre, puis généralisée associée à un syndrome cérébelleux franc. L'atteinte neurologique et la dysphagie s'aggravant, l'enfant perd toute autonomie quotidienne et motrice et le recours à une assistance nutritionnelle devient nécessaire. Le décès survient habituellement entre 6 et 15 ans, souvent par pneumopathie d'inhalation.

- Les formes juvéniles

L'épilepsie peut devenir pharmaco-résistante. La cataplexie peut être responsable de chutes traumatisantes et s'accompagner d'une narcolepsie. Le syndrome cérébello-dystonique s'aggrave progressivement avec une ataxie, un tremblement, une dysmétrie, une dysarthrie, des troubles de la déglutition, associés à des mouvements anormaux dystoniques ou choréo-dystoniques. Dans les

formes évoluées de la maladie, l'imagerie cérébrale peut montrer une atrophie sus- et sous-tentorielle, prédominante au niveau cérébelleux, à la partie antéro-supérieure du vermis. La maladie neurologique s'aggrave plus lentement que dans les formes infantiles, mais aboutit inexorablement à un état grabataire, avec dysphagie majeure nécessitant une nutrition entérale. L'espérance de vie est diminuée mais l'âge du décès est variable.

3) La forme neurologique adolescente/adulte.

Outre les manifestations potentiellement inaugurales décrites plus haut qui peuvent aussi survenir au cours de l'évolution de la maladie, les patients peuvent également souffrir d'une épilepsie et d'une cataplexie gélastique. Celle-ci est cependant rare dans ces formes tardives

La maladie neurologique s'aggrave généralement lentement, sur plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années, la pente évolutive étant très variable d'un patient à l'autre. L'atteinte cognitive peut atteindre le stade de démence, avec communication très difficile. L'atteinte motrice peut aboutir à la perte de la marche, des capacités d'utilisation des membres supérieurs, et à une dysphagie sévère nécessitant une gastrostomie. Le décès survient le plus souvent dans un contexte de grabatisation, à la suite d'une pneumopathie d'inhalation.

4) Evaluation de la sévérité et recherche des complications au moment du diagnostic

- Examen clinique complet incluant : examen neurologique (dont échelles SARA et MRC si la compliance du patient les permet), évaluation du neurodéveloppement (échelles adaptées à l'âge de l'enfant), bilan neuropsychologique (à minima MMS, BREF chez l'adulte), examen cardio-pulmonaire, viscéral et orthopédique, examen ophtalmologique et auditif, bilan orthophonique
- Examens biologiques adaptés à l'âge et au tableau clinique (NFS plaquettes, biologie hépatique)
- Imagerie abdominale (échographie)
- Imagerie thoracique en pédiatrie
- IRM cérébrale
- Explorations neurophysiologiques : EEG, ENMG chez l'enfant
- Audiométrie et PEA

2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite par un médecin connaissant la maladie.

Dans le cas d'une forme pédiatrique, l'annonce diagnostique est faite lors d'un entretien avec le médecin ayant établi le diagnostic en présence des 2 parents ou responsables légaux dans la mesure du possible.

Seront données toutes les explications sur le diagnostic, le mode de transmission, la prise en charge, les perspectives thérapeutiques, et la possibilité ou non de participer à des études épidémiologiques et à des essais cliniques. L'information concerne aussi les perspectives d'évolution de la maladie selon l'âge de début et le tableau présenté : le patient/ses parents/aidants seront informés qu'il s'agit d'une maladie neurodégénérative progressive pour laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitement curatif, mais un traitement spécifique pouvant ralentir voire stabiliser

l'évolution de la maladie dans les formes les moins sévères. Les objectifs thérapeutiques seront précisés (voir ci-dessous).

Une deuxième consultation sera proposée rapidement pour répondre aux différentes questions émergeant après la première annonce, éventuellement auprès d'un médecin de CR pour NPC.

Dans les formes cliniques d'évolution péjorative rapide, une consultation conjointe avec une équipe de soins palliatifs peut parfois être envisagée précocement, afin de rassurer sur les possibilités de prise en charge symptomatique et d'optimisation du confort de l'enfant, ce quelle que soit l'évolution clinique, d'accompagner la famille, et de contribuer à l'élaboration d'un projet de vie, quelle qu'en soit la durée, répondant aux priorités familiales – retour à la maison notamment, si besoin avec le concours d'une équipe d'hospitalisation à domicile.

2.8 Conseil génétique, diagnostic prénatal

La maladie de NPC est transmise selon un mode autosomique récessif. Le risque de récurrence est de $\frac{1}{4}$ à chaque grossesse pour les couples à risque.

Le conseil génétique doit être réalisé dans le cadre d'une consultation dédiée.

Pour les couples à risque, un diagnostic prénatal (DPN), voire un diagnostic préimplantatoire par étude génétique peuvent être envisagés à condition que les deux variants pathogènes dans le gène *NPC1* ou *NPC2* aient été au préalable identifiés chez le cas index et que l'étude de la ségrégation ait été réalisée.

Le diagnostic prénatal par étude génétique est la méthode de choix. Elle consiste à rechercher les mutations familiales dans l'ADN fœtal extrait d'un prélèvement de villosités choriales (à partir de 11 SA) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA).

En cas de fœtus atteint, une interruption médicale de grossesse (IMG) pourra être réalisée, si le couple le souhaite en lien avec un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN).

Un diagnostic préimplantatoire (DPI), réalisé dans un nombre restreint de centres agréés, peut être proposé comme alternative. Cette approche repose sur une fécondation *in vitro* (FIV) et un tri des embryons avant implantation. Le couple devra être informé du fait que cette technique complexe a des délais d'attente longs et que le succès est celui de la FIV (environ 30%).

Le conseil génétique intrafamilial, et éventuellement le dépistage de la fratrie le cas échéant, pourront être réalisés après information de la parentèle soit par les parents du cas index (ou le cas index lui-même s'il s'agit d'un adulte), soit par un généticien lorsque ce rôle lui a été délégué.

Le dépistage des sujets hétérozygotes est particulièrement utile en cas d'union entre apparentés. Il sera réalisé par la recherche ciblée du variant pathogène familial chez les deux membres du couple.

En dehors de ce contexte de consanguinité, le risque de transmission à la descendance pour les apparentés porteurs hétérozygotes d'un variant pathogène (ou pour le patient lui-même dans les formes adultes) est limité au risque que le conjoint soit également porteur hétérozygote d'un variant pathogène, risque estimé à 1/150 dans la population générale. Un éventuel dépistage d'hétérozygotie chez le conjoint pourra être discuté au cas par cas. Le couple doit être informé qu'un séquençage négatif n'élimine pas totalement le risque d'avoir un enfant atteint (risque résiduel lié aux variants de signification inconnue ou aux variants introniques non détectés notamment).

3 Prise en charge thérapeutique et Suivi

3.1 Objectifs

- Traitement spécifique (Miglustat, voire Arimoclomol actuellement disponible en ATU) : stabiliser au mieux, ou ralentir l'évolution de la maladie
- Traitement symptomatique : contrôler au mieux les crises d'épilepsie, les troubles psychiatriques, les douleurs, etc
- Prévenir et éviter les complications liées à la maladie (notamment reflux gastro-oesophagien, constipation, dénutrition, pneumopathies d'inhalation, conséquences orthopédiques, douleurs, troubles psycho-affectifs)
- Surveiller la bonne observance des traitements médicamenteux et détecter leurs effets indésirables
- Anticiper les modalités de prise en charge en cas de décompensation ou de complication intercurrente
- Prévoir si besoin une prise en charge de répit, pour prévenir l'épuisement des proches (hospitalisation ponctuelle en SSR, en établissement médico-social, dans le service de référence, en maison de répit, etc.)
- Accompagner et soutenir le patient et ses proches
- Mettre en place une organisation de soins permettant de soutenir de la façon la plus ajustée possible le projet de vie élaboré par le patient et sa famille : adaptation du mode de vie, de l'environnement, des aides humaines à l'aggravation de la maladie

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est coordonnée par le médecin référent qui peut être le MT, le pédiatre ou neuro-pédiatre, le neurologue, le MPR, le médecin du centre expert (CRMR, CCMR), le médecin du service d'éducation spécialisée et de soins à domicile (SESSAD). Selon les situations pourront intervenir, une CMD dédiée, une équipe d'hospitalisation à domicile (HAD), une équipe de soins palliatifs.

Liste non exhaustive des principaux professionnels impliqués :

- Médecin généraliste
- Pédiatre,
- Néonatalogiste, Hépatopédiatre, Pneumopédiatre
- Neuropédiatre, Pédiatre Métabolicien
- Neurologue
- Psychiatre
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Médecin de la douleur
- Pneumologue
- ORL
- Gastro-entérologue
- Chirurgien viscéral
- Chirurgien orthopédiste
- Kinésithérapeute
- Psychomotricien

- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychologue
- Assistant social
- Infirmier, aide-soignant
- Orthoprothésiste

3.3 Prise en charge thérapeutique

3.3.1 Traitement spécifique

A ce jour, il existe un seul traitement spécifique approuvé pour les formes neurologiques de NPC : il s'agit du **Miglustat** qui dispose d'une AMM en France depuis 2009, et pour lequel il existe des génériques depuis 2019.

Le Miglustat est une petite molécule (iminosucre) pouvant passer la barrière hémato-encéphalique, qui entre autres inhibe l'enzyme glycosylceramide synthétase, mais qui a dans le NPC un mode d'action plus complexe.

Il doit être prescrit avec l'aval d'un médecin d'un centre de référence ou de compétence spécialiste de NPC.

Il est sans aucun effet sur les atteintes viscérales de la maladie : il n'est pas recommandé d'instituer ce traitement aux patients avec atteinte viscérale isolée mais ceux-ci doivent être bien suivis, car il est important d'instituer le traitement le plus précocement possible dès le début de la maladie neurologique (incluant les troubles oculomoteurs qu'il faut dépister cliniquement régulièrement).

Le Miglustat ne semble pas modifier significativement l'évolution rapidement sévère des nourrissons atteints de forme neurologique infantile précoce : son intérêt sera évalué au cas par cas en fonction de l'évolution de la maladie et des effets indésirables. Chez les patients plus âgés, le Miglustat semble pouvoir stabiliser les symptômes neurologiques de la maladie (surtout chez les adultes) ou ralentir son évolution.

Le Miglustat peut être responsable d'effets indésirables importants, pouvant parfois justifier un arrêt du traitement. Il s'agit principalement de troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids parfois très importante. Ces effets indésirables (EI) peuvent parfois aggraver les symptômes neurologiques chez certains patients sévères.

Pour éviter les EI digestifs plusieurs stratégies peuvent être appliquées, et ce de manière concomitante :

- Introduction du Miglustat à dose progressivement croissante sur 2-3 semaines pour viser une posologie de 600 mg/1,73m², en 3 (ou 2) prises orales par jour, 600 mg chez les adultes (soit 6 gélules).
- Prendre les gélules à distance des repas (au minimum 30 min avant ou après la prise d'aliments).
- Prescription de médicaments anti-diarrhéiques, dont les probiotiques (ultralevure), les ralentisseurs du transit (Imodium).
- Prescription d'un régime pauvre en disaccharides. En effet, les EI digestifs du Miglustat sont liés à son effet inhibiteur sur les enzymes disaccharidases présentes dans la lumière digestive et participant à la digestion des sucres. Le régime est assez contraignant, il n'est donc pas toujours prescrit en première intention mais plus souvent en sus des stratégies précédentes si celles-ci n'ont pas été suffisantes. Pour beaucoup de patients, le régime peut ensuite après quelques mois être progressivement arrêté, sans qu'il y ait de recrudescence des EI digestifs.

Bien qu'encre au stade d'extension d'essai clinique, un autre agent pharmacologique, l'**Arimoclomol**, est disponible en ATU nominative/accès précoce en France depuis février 2021 pour le traitement du NPC. Il s'agit d'une petite molécule (un dérivé de l'hydroxylamine) capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, qui permettrait un renforcement des mécanismes moléculaires de réponse au stress cellulaire, via notamment l'augmentation de l'expression de certaines protéines dont la HSP70. Dans un essai de phase 3 contre placebo en double aveugle, concernant des patients de moins de 18 ans, l'Arimoclomol a permis un ralentissement de l'évolution de la maladie (score clinique) sur une période d'un an; l'effet était plus important chez les patients sous Miglustat, lesquels représentaient la grande majorité des patients inclus.

L'Arimoclomol semble bien toléré, mieux que le Miglustat, sans EI particulier observé pendant l'essai clinique.

3.3.2 Thérapeutiques non spécifiques (Annexe 4)

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Le suivi doit être initié le plus précocement possible dès le diagnostic établi. L'organisation des soins et leur continuité, depuis l'annonce du diagnostic et durant l'évolution de la maladie sont essentielles.

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non, visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés dans le NPC, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé, médicaux ou para-médicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDs citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son AMM. Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée à NPC.

Démarche palliative

Dans ce contexte caractérisé par l'incertitude et la vulnérabilité, les soins palliatifs peuvent être proposés précocement, de façon intégrée à la mise en œuvre d'un traitement spécifique ou d'un essai thérapeutique.

Ils visent l'amélioration de la qualité de vie du patient et son accompagnement, ainsi que le soutien de ses proches, parents/aidants.

Les soins palliatifs ne se résument pas à la prise en charge de la fin de vie : ils sont centrés sur la mise en œuvre d'un projet de soins, centré sur le patient, respectueux du **projet de vie** défini par lui, lorsque c'est possible, et par sa famille.

Les questions du lieu de vie – retour ou maintien au domicile, ou prise en charge institutionnelle – et du répit sont des enjeux essentiels. De même l'anticipation des modalités de prise en charge des épisodes de décompensation ou de complication intercurrente, parfois sujets d'inquiétude majeure pour les familles, peut-elle être abordée, en fonction de l'état clinique du patient et de la survenue d'un premier épisode d'aggravation, dans le respect de la temporalité des familles. La recherche de la qualité de vie du patient, le respect des principes de bienfaisance et de non-malfaisance, ainsi que le respect de l'autonomie du patient, guideront la réflexion sur le juste niveau de prise en charge, afin d'éviter tant l'obstination déraisonnable que la perte de chance.

A/ Symptômes neurologiques:

-Troubles moteurs

Prise en charge globale du handicap :

Evaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricité, podologue).

Orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé...).

Des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...).

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur:

1/ Spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : Baclofène), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à Baclofène, neurotomie, ...).

2/ Dystonie (postures anormales de certaines parties du corps) : médicaments anti-dystoniques (Lévodopa, anticholinergiques, benzodiazépines,...), kinésithérapie, injections ciblées de toxine botulique, voire stimulation cérébrale profonde très rarement discutée.

3/ Syndrome extra pyramidal ou parkinsonisme (rare) : médicaments antiparkinsoniens (Levodopa, agonistes dopaminergiques), kinésithérapie.

4/ Tremblement et syndrome cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent un peu améliorer ces symptômes. La kinésithérapie et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

5/ Myoclonies : médicaments anti-myocloniques (ex : zonisamide).

-Troubles cognitifs

Rééducation cognitive ciblée (remédiation cognitive : orthophoniste, psychologue)

- Épilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique. Si la crise se prolonge (état de mal), il est conseillé une hospitalisation dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis prendre contact si nécessaire avec le CRMR/CCMR où le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication à l'usage des benzodiazépines d'urgence. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, autre que de tenir compte des recommandations liées au type d'épilepsie (néanmoins la carbamazépine et le vigabatrin ont pu être associés à une aggravation de certaines épilepsies généralisées avec myoclonies chez l'enfant atteint de NPC).

-Troubles du rythme veille/sommeil et cataplexie :

1/ Insomnie : Médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines.

2/ Trouble de la vigilance : une somnolence diurne handicapante, chronique et non circonstancielle, ou une narcolepsie peuvent bénéficier de médicaments symptomatiques (ex : méthylphénidate, modafinil).

3/ Cataplexie : des antidépresseurs, tricycliques ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, peuvent être associés en cas de cataplexie.

B/ Troubles digestifs et nutritionnels

-Troubles de la déglutition

Orthophonie (apprentissage de postures de déglutition).

Modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée).

Stase salivaire : médicaments anti-sécrétoires ; injections ciblées de toxine botulique dans les glandes salivaires, (voire exceptionnellement chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires).

Une nutrition entérale peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation correcte, ou est responsable de fausses routes afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation, soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie, dont l'utilisation ne contre indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

En phase terminale, un ajustement du volume des apports entéraux peut être nécessaire, lorsqu'ils sont mal tolérés du fait d'une organomégalie majeure ou d'un encombrement respiratoire important.

-Troubles du transit : Mesures diététiques et traitements de la constipation

-Reflux Gastro-Oesophagien (RGO) : Traitements anti-acides et anti RGO

C/ Symptômes psychiatriques

Le traitement médicamenteux sera adapté aux troubles du patient (troubles anxieux, dépressifs, psychotiques, ...) :

-Dans le cadre de symptômes psychotiques (délires, hallucinations) : médicaments anti-psychotiques (introduits par un médecin psychiatre)

-Autres troubles du comportement (apathie, désinhibition, agitation, irritabilité) : médicaments psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques), thérapies comportementales et occupationnelles

-Syndrome dépressif et difficultés psychologiques : médicaments antidépresseurs, psychologue

D/ Symptômes ophtalmologiques

-Trouble visuel : aides techniques adaptées aux personnes malvoyantes,

-Troubles de l'oculomotricité : orthoptie

E/ Douleurs (cf Annexe 5)

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a du mal à s'exprimer. Il peut s'agir en particulier de douleurs nociceptives liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales, aux déformations neuro-orthopédiques ou à l'ostéoporose, ou de douleurs neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur des mesures physiques, des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (ex. carbamazépine et dérivés, gabamimétiques (Gabapentine, Prégabaline, etc), antidépresseur tricycliques (amitriptyline, etc.) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

Il n'y a pas de contre-indication aux morphiniques : un travail pédagogique peut s'avérer nécessaire pour apaiser d'éventuelles réticences à leur utilisation, en rapport avec des représentations erronées de leurs indications et de leurs effets.

F/ Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant.

Antibiothérapies, bronchodilatateurs, corticoïdes en administration générale ou par aérosols.

Kinésithérapie respiratoire.

Oxygénothérapie nasale à domicile en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

Recours à une ventilation non invasive (VNI) : pour prévenir les atélectasies, ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

Si besoin, en phase terminale de l'évolution de la maladie, une prise en charge symptomatique de la dyspnée, reposant sur le recours aux opioïdes et aux benzodiazépines, peut être mise en œuvre afin de restaurer le confort respiratoire du patient.

G/ Traitements préventifs

Vaccinations : il est recommandé de respecter le calendrier vaccinal et de recourir à la vaccination anti-grippale annuelle

Compléments nutritionnels oraux et vitaminiques

Prévention de l'ostéoporose et ostéopénie : mobilisation, verticalisation, supplémentation en vitamine D, et en calcium si nécessaire

Soins dentaires : suivi annuel recommandé

H/ Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation liée au diagnostic de NPC : les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évaluées et adaptées à chaque situation et à chaque patient.

3.4 Transition Enfant-Adulte

Avec les progrès de la prise en charge, plus d'enfants malades atteignent désormais l'âge adulte. Le passage des consultations « enfants » aux consultations « adultes » marquant la transition de la prise en charge de l'enfance à l'âge adulte, représente un défi majeur dans l'organisation des soins.

La transition des soins pédiatriques aux soins adultes chez les adolescents atteints de NPC doit être anticipée, organisée, et il faut prendre en compte l'état clinique autant que l'âge légal.

La formation et l'identification de réseaux de soins pour les patients adultes est essentielle.

Les modalités de cette transition pourraient comporter une 1ère consultation commune avec le médecin référent pédiatre et son homologue côté adulte, au cours de laquelle serait transmis un document de synthèse final du pédiatre au médecin adulte.

Le rôle du médecin traitant prend ici toute son importance.

Les équipes de soins palliatifs adultes pourront être sollicitées en relais des équipes de soins palliatifs pédiatriques.

C'est aussi l'apport des filières de santé pour les maladies rares d'établir un réseau et une coordination entre les secteurs pédiatrique et adulte, avec le partage d'objectifs communs.

3.5 Etudes et essais cliniques

La greffe de moelle osseuse a été proposée chez de rares patients atteints de NPC liées au gène *NPC2* (qui code pour une protéine soluble) : la gravité de l'état clinique au moment de la greffe mettant en jeu le pronostic vital, ou le faible bénéfice sur l'évolution neurologique ne permettent pas d'en faire une thérapie recommandée. Quelques patients avec mutations *NPC1* ont reçu une greffe hépatique précoce, sans résultat probant sur l'évolution neurologique ultérieure.

Des études précliniques récentes de thérapie génique sur des modèles souris ont soulevé un espoir meilleur qu'attendu compte-tenu de la nature transmembranaire de la protéine NPC1, mais aucun essai thérapeutique n'est prévu pour le proche futur.

Pour l'instant, tous les essais thérapeutiques en cours concernent des agents pharmacologiques :

- L'Arimoclomol (voie orale) agirait contre le stress cellulaire. Cette molécule, encore en évaluation à long terme, est disponible en ATU/accès précoce depuis février 2021.
- La N-Acétyl-L-Leucine (voie orale) agirait sur les cellules de Purkinje du cervelet.
- L'Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine administrée en perfusion intraveineuse prolongée diminuerait la surcharge lipidique des neurones.
- La phase d'extension de l'essai concernant l'Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine administrée en intrathécal est arrêtée, du fait d'une balance bénéfice/risque défavorable, dans l'attente de données à plus long terme pour un essai complémentaire aux USA.
- Des inhibiteurs de substrat, susceptibles d'avoir moins d'effets secondaires que le Miglustat, sont à l'étude

3.6 Rythme des consultations de suivi

Il n'existe pas de données de littérature formalisant le rythme de suivi de ces patients.

Ce rythme dépend en particulier de l'âge, de la forme de la maladie et son stade d'évolution.

Les consultations de suivi pourraient avoir lieu tous les 6 à 12 mois auprès du CRMR, avec un contrôle plus continu effectué par le médecin traitant, le pédiatre, le service hospitalier de proximité, ou les services de soins à domicile ou HAD.

(je proposerais bien d'ajouter un paragraphe sur la question du suivi de deuil dans ce PNDS. Il me semble que, dans la mesure où le pronostic vital est engagé par la maladie, que la survenue prématurée du décès est nommée tout du long du document, et que l'on sait combien ces situations cumulent les facteurs de risque de deuil compliqué – du fait du caractère génétique de la maladie, de sa récurrence dans la famille, de la possible intrication

avec la question de l'interruption de grossesse... - , il pourrait être pertinent d'alerter sur la nécessité d'un suivi de deuil particulièrement vigilant, en mobilisant les différentes ressources, professionnelles, institutionnelles, libérales, associatives, etc.

3.7 Examens complémentaires dans le cadre du suivi

Le suivi est essentiellement clinique et fonctionnel.

Certains examens seront répétés dans le cadre de la surveillance sous traitement spécifique pour cumuler les données évolutives à long terme : bilan neuropsychologique, examen quantitatif des mouvements oculaires, imagerie abdominale, imagerie cérébrale, ENMG, EEG.

Un EEG doit être réalisé en cas de suspicion de crise épileptique ou dans le cadre du suivi de l'épilepsie.

Des examens biologiques peuvent compléter l'évaluation clinique nutritionnelle (NFS, créatine, albuminémie, bilan phosphocalcique, ferritinémie), en cas de dysphagie notamment, d'EI digestifs sous Miglustat, en cas de suspicion d'infection notamment pulmonaire ou urinaire.

D'autres examens peuvent être nécessaires lorsqu'une nutrition entérale par gastrostomie est envisagée (pH-métrie, TOGD, fibroscopie oeso-gastrique) afin de préciser l'indication.

D'autres examens dont radiologiques seront envisagés si nécessaire pour la surveillance orthopédique et osseuse (radio de bassin, radio de squelette, ostéodensitométrie, ..), ou en cas de détresse respiratoire (radio de thorax), ou en cas de suspicion de maladie de Crohn très rarement associée.

3.8 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Il n'existe pas de restriction de principe regardant le mode de vie des patients avec NPC.

Tout au long de la prise en charge, il faut veiller à assurer un bon état de confort et prendre les mesures adaptées pour maintenir des capacités relationnelles et sociales optimales.

Il convient de respecter des règles d'hygiène de vie et les recommandations en cas d'épilepsie (stress, manque de sommeil, sport, permis de conduire etc.).

Des conseils seront donnés aux patients ou aux parents/aidants pour la gestion de la nutrition en cas de dysphagie, afin de préserver un bon état nutritionnel et d'éviter le plus possible les fausses routes et les pneumopathies d'inhalation.

La vaccination contre la grippe est fortement conseillée.

3.9 Prise en charge sociale du handicap

a. Scolarisation

La scolarisation des enfants atteints de NPC (formes infantiles tardives et juvéniles) est celle de tout enfant handicapé qui peut désormais être inscrit dans « l'école ou l'établissement du second degré de son quartier », qui constitue son établissement scolaire de référence. Le droit à la scolarité s'intègre dans le projet personnalisé de scolarisation (PPS) qui s'établit en lien avec l'équipe éducative, les

parents, un enseignant référent de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) et les équipes de soins. Les parents sont étroitement associés à l'élaboration de ce projet personnalisé ainsi qu'à la décision d'orientation, prise en accord avec eux par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH). En fonction du handicap, le patient peut être scolarisé dans un établissement ordinaire avec des adaptations. Il peut avoir recours à un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), bénéficier d'un emploi du temps adapté et/ou de matériels adaptés. En complément, le patient peut bénéficier d'un accompagnement par un SESSAD. Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale dans laquelle une scolarisation adaptée peut être mise en place selon les situations. Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH. Les délais d'attente dans le traitement des demandes déposées à la MDPH sont généralement longs (de plusieurs mois à 1 an). Il est donc très important d'arriver à anticiper les évolutions et adaptations qui pourraient être nécessaires lors de la constitution du dossier et des demandes de renouvellement.

b. Vie professionnelle

Les patients atteints de NPC avec handicap peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissement et service d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, selon la situation, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH) peut être importante à demander à la MDPH.

Pour les adultes qui ne peuvent pas être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisée (MAS), peut être indiquée.

c. Aides financières et sociales

-Par la sécurité sociale :

Les patients atteints de NPC bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la prise en charge de leur maladie, au titre de l'ALD. Selon les ressources familiales, les patients peuvent se voir attribuer l'Aide à la Complémentaire Santé (ACS) pour les aider à financer une mutuelle.

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile peuvent être pris en charge après dépôt à la sécurité sociale d'une demande d'entente préalable (sauf en cas d'urgence) sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence.

-Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF) :

Les parents de patients mineurs peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences pour être auprès de leur enfant. Sur demande, la CAF pourra indemniser ces absences par des Allocations Journalières de Présence Parentale (AJPP).

Le congé de proche aidant permet aux salariés de bénéficier sous certaines conditions d'une indemnisation en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient NPC (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Sa durée maximale est de 3 mois, fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

-Par la MDPH :

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), par l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial pour le patient que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la lourdeur de ces maladies rares.

La carte d'invalidité peut être attribuée lorsque le taux d'incapacité est égal ou supérieur à 80%. Les avantages obtenus sont divers : exonération de la redevance télévisuelle, frais d'aide à domicile (selon les départements), gratuité des transports pour l'accompagnant.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale (de l'hôpital, de la MDPH, de secteur, scolaire, d'associations...).

3.10 Recours aux associations de patients

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'association de patients (information disponible notamment via la filière de soin G2M ou Orphanet). Les associations ayant des certifications peuvent rassurer sur la transparence et les bonnes pratiques de leur gouvernance. Elles viennent en soutien aux malades et à leur famille et participent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants. Certaines s'impliquent également dans la recherche. L'association Vaincre les Maladies lysosomales (VML), Reconnue d'Utilité Publique, accueille toutes personnes concernées par une maladie de surcharge lysosomale. Il y existe un groupe spécifique dédié aux patients atteints de NPC et à leur famille. VML est impliqué à l'international en tant que membre de l'International Niemann-Pick Disease Alliance (INPDA).

ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS

Ce travail a été coordonné par le Dr **Yann Nadjar**, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP et par le Dr **Bénédicte Heron**, Centre de référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- **Pr Brigitte Chabrol**, Centre de Référence Coordonnateur Maladies Héritaires du Métabolisme, Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU La Timone, 13385 Marseille Cedex 5
- **Delphine Genevaz**, Responsable Scientifique Association VML, 2 ter avenue de France, 91300 MASSY
- **Dr Cécile Pagan**, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- **Dr Magali Pettazoni**, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Unité Médicale des Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, 59 boulevard Pinel, 69500 Bron
- **Dr Marie T Vanier**, médecin biologiste, Directeur de Recherche honoraire à l'INSERM, ancien Praticien Attaché aux Hospices Civils de Lyon

Relecteurs

- **Dr Marie Thérèse Abi-Warde**, neuropédiatre, Service de Neurologie Pédiatrique, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, 67200
- **Dr Gérard Besson**, neurologue, Service de Neurologie, CHU de Grenoble, Bd de La Chantourne, 38700 La Tronche
- **Mme Sandrine Carabeux**, pilote Equipe Relais Handicaps Rares, Ile De France
- **Dr Martine Gabolde**, pédiatre coordonnateur de l'Equipe Ressource en Soins Palliatifs Pédiatriques d'Ile de France (PALIPED)
- **Dr Foudil Lamari**
- **Marie-Paule Lecoq**, assistante de service social, département de Neurologie, Hopital Pitié-Salpêtrière
- **Dr Cyril Mignot**, pédiatre, Service de Génétique, Hôpital Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75012 Paris.
- **Dr Caroline Sevin**
- **Médecin généraliste**, Grenoble

Liens d'intérêt

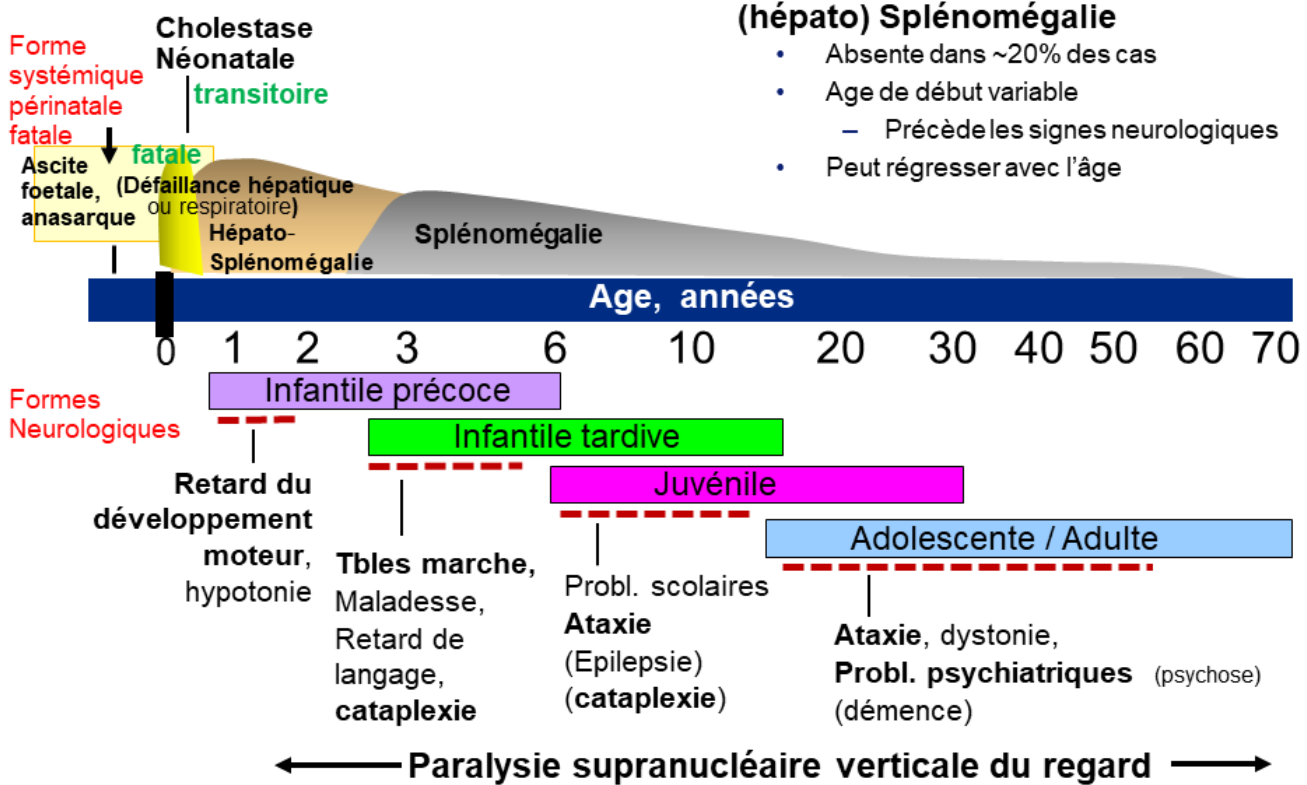
La plupart des membres du CETNL ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Toutes les personnes impliquées dans la réflexion, rédaction et relecture de ce PNDS ont renseigné et signé une « Déclaration Publique d'Intérêts ». Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

ANNEXE 2. FIGURE PRESENTATIONS CLINIQUES

Atteinte Systémique



Représentation schématisée des aspects cliniques de la maladie de Niemann-Pick type C, mettant en exergue pour les différentes formes la période de début et le type des premières manifestations neurologiques/neuropsychiatriques. Adapté de Orphanet J Rare Dis (2010) 5:16.

ANNEXE 3. COORDONNEES DU (DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS IMPLIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU NPC

MALADIES LYSOSOMALES

CRMR coordonnateur : Paris – APHP, Hôpital Trousseau : Dr HERON Bénédicte

Centre de Référence des Maladies Lysosomales

- Hôpital Armand Trousseau- La Roche Guyon, APHP, Paris (maladies lysosomales pédiatriques)

Bénédicte Heron – benedicte.heron@aphp.fr

Tél Secrétariat : 01 44 73 66 93

- Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris (maladies lysosomales adultes à expression neurologique)

Yann Nadjar - yann.nadjar@aphp.fr

Tél Secrétariat : 01 42 16 17 52

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

CRMR coordonnateur : Marseille - AP-HM, Hôpital Timone Enfants : Pr Brigitte Chabrol

Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme

- Hôpital des Enfants, Toulouse

Pierre Broue – broue.p@chu-toulouse.fr

Tél Secrétariat : 05 34 55 85 66

- Hôpital La Timone, APHM, Marseille

Brigitte Chabrol – brigitte.chabrol@aphm.fr

- Hôpital Necker- Enfants Malades, APHP, Paris

Pascale de Lonlay – pascale.delonlay@aphp.fr

Tél : 01 44 49 48 52

- Hôpital J. de Flandres, Lille

Dries Dobbelaere – Dries.DOBBELAERE@CHRU-LILLE.FR

Tél Secrétariat : 03 20 44 41 49

- Hôpital Brabois, Nancy

François Feillet - f.feillet@chru-nancy.fr

Tél Secrétariat : 03 83 15 47 96

- Hospices Civils de Lyon, Bron

Nathalie Guffon - nathalie.guffon-fouilhoux@chu-lyon.fr

Tel Secrétariat : 04 72 12 95 37

- Hôpital Clocheville, Tours

François Labarthe – labarthe.med@univ-tours.fr

Tél Secrétariat : 02 47 47 38 18

Centres de Compétence Maladies Rares

Liste complète sur le site de la filière G2M : <http://www.filiere-g2m.fr/filiere>

Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL)

Coordonnateurs : Dr Anaïs Brassier, Pr Soumeya Bekri, Dr Yann Nadjar

Site : www.cetl.net

Secrétariat : Samira Zebiche - samira.zebiche@aphp.fr

Tel : 01 40 87 52 86

Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses (CETNL)

- Coordonnateurs

Dr Bénédicte Héron, Dr Yann Nadjar

Site : www.cetl.net

Secrétariat : Samira Zebiche- samira.zebiche@aphp.fr

Tel : 01 40 87 52 86

- Membres

Dr Marie-Thérèse Abi Warde

Neuropédiatrie - Maladies héréditaires du Métabolisme

CHU Strasbourg

1 Av Molière

67200 Strasbourg

Mail : Marie-Therese.ABIWARDE@chru-strasbourg.fr

Dr Brassier

Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme (MaMEA)

Hôpital Necker-Enfants Malades et IHU Institut Imagine

149 rue de Sèvres

75743 Paris Cedex 15

Mail : anais.brassier@aphp.fr

Dr Gérard Besson

Service de Neurologie générale

Hôpital de Grenoble

BP 217 – 38043 Grenoble

Mail : gerard.besson@univ-grenoble-alpes.fr

Dr Sébastien Cabasson

Service de Pédiatrie

Centre hospitalier de Pau

boulevard hauterive

64046 Pau cedex

Mail : sebastien.cabasson@ch-pau.fr

Pr Brigitte Chabrol

Service de Neurologie Pédiatrique

Hôpital d'enfants CHU Timone

264 Rue Saint-Pierre

13385 Marseille cedex 5

Mail : bchabrol@ap-hm.fr

Dr Catherine Caillaud

Laboratoire de Biochimie Métabolique et Protéomique

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres

75743 Paris Cedex 15

Mail : catherine.caillaud@inserm.fr

Dr Douillard

Centre de Référence des Maladies Métaboliques de l'adulte et de l'enfant
Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Oscar Lambret
59037 Lille Cedex
Mail : Claire.DOUILLARD@CHRU-LILLE.FR

Dr Didier Eyer

Service de Génétique
CHRU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre
1 avenue Molière
67098 Strasbourg Cedex
Mail : didier.eyer@chru-strasbourg.fr

Pr François Feillet

Service de Médecine Infantile 1
CHU Brabois
rue du Morvan
54500 Vandœuvre
Mail : f.feillet@chu-nancy.fr

Pr Goizet

Centre de Référence Maladies Rares « Neurogénétique »,
Service de Génétique Médicale
Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex
Mail : cyril.goizet@chu-bordeaux.fr

Dr Magali Gorce

Gastroentérologie, Hépatologie, Nutrition & Maladies Héréditaires du Métabolisme Pédiatriques
Hôpital des enfants-CHU Toulouse
Mail : gorce.m@chu-toulouse.fr

Dr Marine Guichard

Service "Neuropédiatrie et Handicaps" et Consultation Neuromusculaire Enfants
Hôpital d'enfants Gatién de Clocheville / CHRU de Tours
49, boulevard Béranger
37044 Tours Cedex 9
Mail : guichard@univ-tours.fr

Dr Elsa Kaphan

Service de Neurologie
Hôpital de la Timone
264 Rue Saint-Pierre
13385 Marseille
Mail : elsa.kaphan@mail.ap-hm.fr

Dr Foudil Lamari

Service de Biochimie Métabolique
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47 Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Mail : foudil.lamari@aphp.fr

Dr Philippe Latour

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Centre de Biologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bld Pinel

69500 Bron Cedex
Mail : philippe.latour@chu-lyon.fr

Dr Christian Lavigne

Service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires - Centre de compétences Maladies rares CHU
4 rue Larrey
49000 Angers
Mail : ChLavigne@chu-angers.fr

Pr Thierry Levade

Laboratoire de Biochimie "Maladies Métaboliques"
CHU Rangueil
1, avenue Jean Poulhes
31059 Toulouse cedex 9
Mail : thierry.levade@toulouse.inserm.fr

Dr Caroline Moreau

Centre de Référence des Maladies Métaboliques de l'adulte et de l'enfant
Hôpital Jeanne de Flandre
Avenue Oscar Lambret
59037 Lille Cedex
Mail : Caroline.MOREAU@CHRU-LILLE.FR

Dr Fabienne Ory-Magne

Service de Neurologie B8,
Hôpital Pierre Paul Riquet
CHU Purpan, Place du Docteur Baylac, TSA 40031
31059 Toulouse Cedex 9
Mail : ory.f@chu-toulouse.fr

Dr Cécile Pagan

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Centre de Biologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bld Pinel
69500 Bron Cedex
Mail : cecile.pagan@chu-lyon.fr

Dr Magali Pettazzoni

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Centre de Biologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bld Pinel
69677 Bron Cedex
Mail : magali.pettazzoni@chu-lyon.fr

Dr Samia Pichard

Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme (MaMEA)
Hôpital Necker-Enfants Malades et IHU Institut Imagine
149 rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15
Mail : samia.pichard@aphp.fr

Dr Roubertie

CC Maladies Héritaires du Métabolisme
INSERM U 1051
Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
80 Avenue Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
Mail : a-roubertie@chu-montpellier.fr

Dr Sacaze

Service de pédiatrie
Centre de Compétence Maladies Héritaires du Métabolisme
Centre de Référence Déficience Intellectuelle
CHU MORVAN
2 Avenue FOCH
29609 BREST CEDEX
Mail : elise.sacaze@chu-brest.fr

Dr Catherine Sarret

Neurologie pédiatrique
Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand
1 place Lucie et Raymond Aubrac
63003 CLERMONT FERRAND CEDEX 1
Mail : csarret@chu-clermontferrand.fr

Dr Caroline Sevin

Service de Neurologie
Mail : caroline.sevin@aphp.fr

Dr Christine Tranchant

Service de Neurologie
Hôpital de Hautepierre
1 Avenue Molière
67098 Strasbourg Cedex
Mail : christine.tranchant@chru-strasbourg.fr

Dr Marie T. Vanier

UM Maladies Héritaires du Métabolisme
Centre de Biologie Est
59 boulevard Pinel
69677 Bron cedex
Mail : marie-t.vanier@inserm.fr

Equipes ressources en soins palliatifs pédiatriques
Annuaire sur site de la 2SPP www.2spp.fr

Association de patient**Delphine Genevaz**

Association Vaincre les Maladies Lysosomales
2 ter avenue de France
91300 MASSY
Mail : scientifique@vml-asso.org

ANNEXE 3. MODALITES PRATIQUES DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

	Etape	Modalités
1	Dosage des biomarqueurs plasmatiques : oxystérols et lysosphingolipides	Prélever 1 ou 2 tubes EDTA (ou micro-tubes pour les jeunes enfants) Centrifuger, décanter, envoyer le plasma congelé
2	Etude des gènes <i>NPC1</i> et <i>NPC2</i>	Prélever 1 tube EDTA Envoyer à température ambiante avec une prescription signée et un consentement pour étude génétique
3	Test à la filipine sur fibroblastes cultivés	Uniquement pour les cas d'interprétation difficile : indication à discuter au cas par cas avec le laboratoire

Coordonnées des laboratoires

Les examens proposés au sein du Réseau des Laboratoires Français impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Maladies Héréditaires du métabolisme sont détaillés sur le site de la filière G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/filiere/acteurs-de-la-filiere/les-laboratoires/>)

Dosage des biomarqueurs plasmatiques :

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
UF Maladies Héréditaires du Métabolisme
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 bd Pinel
69500 BRON
Tel 04 72 12 96 32
Responsable du laboratoire : Dr C. Acquaviva-Bourdain

Service Biochimie Métabolique
UF Biochimie des Maladies Neurométaboliques
Bâtiment de la Pharmacie 1^{er} Etage
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47 Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Secrétariat : 01 42 16 20 31
Responsable du laboratoire : Pr D. Bonnefont-Rousselot

Etude des ciblé des gènes *NPC1* et *NPC2* et/ou panel de gènes impliqués dans les maladies lysosomales :

Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
UF Maladies Héritaires du Métabolisme
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon
59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX
Responsable du laboratoire : Dr C. Acquaviva-Bourdain

Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique
Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15
Responsable du laboratoire : Dr C. Caillaud

Laboratoire de Biochimie Métabolique
CHU de Rouen
1 Rue de Germont
76000 Rouen
Responsable du laboratoire : Pr S. Bekri

Biochimie-Biologie Moléculaire-Nutrition
Métabolisme et Centre de référence des maladies rares du métabolisme
CHU Nancy
Responsable du laboratoire : Dr JL Guéant

L'étude des gènes *NPC1* et *NPC2* est également proposée par d'autres centres dans le cadre de panels, la liste évolue rapidement et est disponible sur le site Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ClinicalLabs_Search.php?lng=FR).

Test à la filipine :

Centre de Biotechnologie Cellulaire
Centre de Biologie et de Pathologie Est
Hospices Civils de Lyon
59, Bd Pinel
69500 BRON
Secrétariat : 04 72 12 96 99
Responsable : Dr Isabelle Rouvet

ANNEXE 4. LISTE DES TRAITEMENTS

a. Traitement médicamenteux

- Antalgiques de classe I, II et III
- Traitement anti-bronchospastique
- Traitement de l'hyperactivité et des troubles du comportement (médicaments hors AMM : neuroleptiques, antidépresseurs, méthylphénidate avant 6 ans)
- Corticoïdes et anti-inflammatoires
- Antiépileptiques
- Antibiothérapie prophylactique
- Antibiothérapie curative
- Traitements des troubles du transit intestinal et du RGO
- Traitement des troubles du sommeil et de la vigilance
- Traitements de la cataplexie
- Traitements odontologiques, orthodontiques
- Traitements ORL
- Vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal et Vaccinations antigrippe
- Compléments nutritionnels oraux et vitamines
- Autres

b. Traitements chirurgicaux

ORL

- Adénoïdectomie
- Amygdalectomie
- Drains transtympaniques
- Tympanoplastie

Ophtalmologique

Odontologique

- Soins dentaires

Neurochirurgie

Orthopédique

- Arthrodèse
- Chirurgie des membres en cas de déformation fixée, ou fracture déplacée

Viscéral

- Gastrostomie
- Cathéter central si besoin

c. Autres traitements

- Médecine physique et réadaptation
 - Kinésithérapie motrice et respiratoire
 - Suivi psychologique
 - Orthophonie : troubles du langage, rééducation bucco-faciale, remédiation cognitive
 - Psychomotricité
 - Ergothérapie
 - Orthoptie : rééducation des troubles de l'oculomotricité
 - Appareillage orthopédique : prothèses, orthèses, corsets etc.
- Déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé et tout autre matériel (aide technique) lié aux limitations fonctionnelles à l'origine de situations de handicap
- Correction auditive: appareillage auditif, rééducation orthophonique
- Correction de la baisse de l'acuité visuelle par des lunettes et protection oculaire; si besoin aides techniques adaptées aux malvoyants
- Ventilation non invasive, oxygénothérapie, aspirateur de mucosités
- Alimentation entérale, produits de régime sans disaccharides ou cétogène

ANNEXE 5. TRAITEMENT DE LA DOULEUR

4.1 Introduction

4.1.1 En même temps que traiter, préciser l'origine, la cause de la douleur :

Une grande variété des origines et causes de douleur peut être listée.

1. Les douleurs les plus classiques sont de type nociceptif : dentaires (carie, abcès, gingivite), ORL (otite, sinusite), oculaires (kératite, glaucome), viscérales et digestives (RGO, oesophagite, gastrite, ulcère, constipation, douleurs menstruelles...), cutanées et muqueuses (mycoses, escarres, orifice de gastrostomie), osseuses et articulaires (liées aux déformations ostéo-articulaires, liées à l'ostéoporose et aux fractures chez le sujet grabataire), céphalées (hypertension artérielle, migraine).
2. Les douleurs neuropathiques (par lésions des fibres nerveuses), entraînent une perte de l'inhibition de la transmission nociceptive, et se traduisent par des signes subjectifs (dysesthésies, fulgurances) et des signes objectifs (hypoesthésie, anesthésie, allodynie, hyperpathie). Ceci se voit en particulier en cas d'atteinte de la myéline, de neuropathie périphérique axonale, ou de compression nerveuse (syndrome du canal carpien par exemple).
3. Les douleurs liées aux contractures musculaires spastiques et/ou dystoniques sont elles-mêmes secondaires à l'atteinte cérébrale ou médullaire.
4. Les douleurs liées à l'ostéoporose requièrent un traitement particulier spécifique de l'ostéoporose, à base de biphosphonates.

4.1.2 Le traitement de la douleur est d'abord préventif

Cela repose sur la prise en charge précoce des défaillances attendues selon la maladie, une bonne nutrition, un nursing approprié et attentionné, la prévention des escarres, les soins cutanés autour d'une gastrostomie, les soins bucco-dentaires et ORL réguliers, la prévention de l'ostéoporose, le traitement spécifique des troubles spastiques et dystoniques, la kinésithérapie attentive et la prévention orthopédique.

La prévention des douleurs iatrogènes est impérative :

1. La pose de crème anesthésiante locale (EMLA®) et l'utilisation du Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) seront utilisés avant une ponction ou un geste comportant une effraction cutanée, ou lors des soins dentaires.
2. Une prémédication avec un antalgique et un anxiolytique peut remplacer le MEOPA ou lui être associée lors des gestes douloureux.
3. Une analgésie adaptée doit être systématique au cours et au décours des interventions chirurgicales : une prise en charge attentive des douleurs péri-opératoires est indispensable pour le confort immédiat de la personne, et pour éviter la persistance d'un syndrome douloureux chronique de traitement souvent difficile.
4. Les douleurs iatrogènes liées à la kinésithérapie sont fréquentes en particulier chez les personnes peu mobiles ou souffrant de contractions spastiques ou dystoniques ou de douleurs neuropathiques : douleurs à l'étirement, lors de l'entretien des amplitudes articulaires mais aussi lors de la verticalisation, de la marche assistée, et plus généralement lors de l'installation dans les différents appareillages. Elles doivent être prises en compte, pour adapter les contraintes nécessaires en rendant les installations confortables, en recourant si nécessaire à des prescriptions d'antalgiques préalables aux séances de kinésithérapie, en évitant toute mobilisation ou rééducation intempestive (prendre le temps du réchauffement musculaire, être attentif aux réactions du patient, douceur et fermeté, ...)

4.1.3 Devant une symptomatologie aiguë évocatrice de douleur, penser à une cause facilement curable médicalement (carie dentaire, otite, reflux gastro-oesophagien...) ou chirurgicalement (hernie étranglée, appendicectomie...) et penser à traiter et la douleur et sa cause ! En cas de douleurs chroniques, en particulier chez une personne peu mobile, ne pas oublier les douleurs de l'ostéoporose, qui peuvent être très améliorées par des cures de biphosphonates.

4.1.4 En dehors du traitement étiologique spécifique, le traitement médicamenteux de la douleur chronique repose sur un principe de base : **la douleur chronique est une douleur continue qui nécessite un traitement continu.**

4.2 Thérapies Médicamenteuses : antalgiques et co-analgésiques

Les médicaments antalgiques sont nombreux : ils seront choisis en fonction du type de douleur, de l'état du patient (nature de la maladie et son degré d'évolution, autres symptômes et atteintes qui lui sont liées), du mode d'administration du médicament et de ses effets secondaires ou collatéraux -parfois bénéfiques-, des autres traitements associés, en cherchant autant que possible à simplifier la prescription (choix d'antiépileptiques à action analgésique si des douleurs neuropathiques sont présentes chez une personne épileptique, par exemple). Il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables chez ces personnes plus fragiles et souvent polymédicamentées.

4.2.1 La douleur par excès de nociception repose sur une prescription par palier selon les recommandations de l'OMS :

Le 1er palier comporte le paracétamol, l'ibuprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale, ou voie locale en crème ou gel.

Le 2ème palier comporte la codéine (à associer toujours au paracétamol ou à l'ibuprofène en raison de sa puissance limitée), la nalbuphine, le tramadol. La codéine ne doit pas être utilisée avant l'âge de 12 ans, ni après amygdalectomie ou adénoïdectomie ; après 12 ans, elle ne doit être utilisée qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS.

Le 3ème palier est représenté par la morphine et ses dérivés : par voie orale à libération immédiate ou prolongée, transcutanée ou intraveineuse.

4.2.2 Le traitement des douleurs neuropathiques (qui sont dues à des lésions du système nerveux central ou périphérique) :

-les antiépileptiques sont surtout utilisés en cas d'accès paroxystiques ou fulgurances : schématiquement la gabapentine, la prégabaline, la lamotrigine pour les douleurs neuropathiques centrales, et la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate ou le clonazepam pour les douleurs neuropathiques périphériques. Des douleurs neuropathiques fulgurantes sont particulièrement fréquentes en cas d'atteinte de la myéline ou de neuropathie périphérique axonale.

-les antidépresseurs tricycliques sont prescrits en cas de douleurs permanentes et continues : amitriptyline, clomipramine par exemple.

-les morphiniques sont réservés aux situations de douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

4.2.3 En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie sont utilisés le baclofène, les benzodiazépines, le dantrolène, le gamma-vinyl-GABA. Les traitements plus spécifiques des dystonies sont les anticholinergiques, les antidopaminergiques, la L-dopa, les agonistes dopaminergiques, le chlorhydrate de clonidine (Catapressan)...

4.2.4 Une thérapie spécifique utilisée pour une maladie lysosomale donnée peut avoir dès les premières semaines de traitement un bon effet sur les douleurs liées à la maladie de surcharge. Mais cette thérapie n'est pas disponible pour les GM2G.

Tableau : propositions de prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire. Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation) Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...	Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) : - Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire - Benzodiazépines - Dopamine et agonistes - Anticholinergiques : trihexyphénidyle - Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine) - Vigabatrin - Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)	Certains médicaments ont une action mixte : -Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines -Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin -Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)
Traitements potentiellement aggravants	Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++ -Benzodiazépines -Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)	Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par : -Les neuroleptiques -Le valproate de sodium (même sans surdosage) -Une intoxication au dihydant.	Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée : -Amitriptyline -Baclofène
Indications particulières	Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métagénomique, maladie d'Austin...), ou neuropathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A): -carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, -prégabaline (AMM adulte), -benzodiazépines (sommolence ou agitation, hypersecrétion muqueuse) -amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : - dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin - tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : épilepsie et douleurs neuropathiques : - carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte) - benzodiazépines (tous types d'épilepsie)

4.3 Thérapies Chirurgicales

En cas de douleurs dues à un excès de contraction musculaire avec spasticité et/ou dystonie existent aussi des possibilités de :

4.3.1 Traitement loco-régional

- Neurotomie sélective (chirurgicale ou chimique)
- Toxine botulique (injections intramusculaires) dont les indications de confort sont de plus en plus étudiées.

4.3.2 Traitements neuro-chirurgicaux :

- Mise en place d'un réservoir et d'une pompe pour administration de baclofène intrathécal en cas de spasticité généralisée, ou prédominante sur les membres inférieurs. Elle peut être proposée dans les formes paraplégiques lentement progressives des maladies lysosomales de l'adulte par exemple.
- Mise en place d'électrodes de stimulation intracérébrale (au niveau des noyaux gris profonds appelés « globes pâles » ou « pallidi ») en cas de dystonie sévère : il s'agit de la stimulation bipallidale. Elle a parfois été utilisée dans les dystonies lysosomales sévères mais s'avère moins bénéfique dans ces dystonies dites secondaires.

4.4 Les soins de confort : infirmière, hypno-analgésie

Les soins de confort doivent systématiquement être mis en place. Ils contribuent à prévenir ou diminuer la douleur, qu'elle soit physique ou psychique, aiguë ou chronique. Ils sont complémentaires des médicaments, mais peuvent aussi diminuer ou éviter la prise de médicaments !

Les soins de confort peuvent être guidés par la réalisation des échelles de douleur, remplies par les soignants avec le patient ou les personnes qui lui sont familières (parents, aidants, etc) : elles pourront donner des indications sur les zones de contact ou les postures désagréables ou douloureuses, ou celles qui sont préférées par exemple.

4.4.1 L'installation :

Que ce soit en fauteuil, dans une poussette, sur le lit, ou même lors d'un soin, l'installation et la mobilisation doivent être optimisées afin de ne pas laisser la personne dans une position inconfortable qui pourrait elle-même générer des douleurs physiques. Il ne faut pas hésiter à soulager le patient à l'aide de matelas à eau, coussins de toutes formes et consistance... Outre une installation adaptée, il ne faut pas oublier qu'une personne qui a peu de mobilité autonome a néanmoins besoins de changer régulièrement de position de jour comme de nuit... Le personnel soignant peut aussi faire appel à un ergothérapeute, qui aidera la personne et la famille à améliorer l'installation notamment pour des soins récurrents mais aussi pour la vie quotidienne (jour, nuit, repas, transport et déplacements etc).

4.4.2 Méthodes de distraction :

Elles incluent l'écoute de musique, lecture, animation, histoire racontée, dialogue, et toutes méthodes d'hypno-analgésie. La distraction est efficace dans la gestion de la douleur aiguë liée aux procédures. L'hypno-analgésie réalisée par les soignants en collaboration avec le patient, peut être pratiquée lors des soins (prise de sang, mise en place d'une perfusion, réfection d'un pansement, ponction lombaire...) dans un endroit sécurisant, tranquille. Elle est utile pour lutter contre la douleur aiguë ou chronique en aidant le patient à mieux contrôler, voire « oublier » la douleur. Elle nécessite la participation du patient et est accessible aux enfants ayant un âge intellectuel à partir de 4 ans.

La collaboration du patient, de sa famille, de ses aidants avec les soignants est indispensable pour mieux prévenir, identifier, comprendre et soulager la douleur.