

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Niemann Pick de type C

Novembre 2021

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 Héréditaires du Métabolisme
Filière G2M



Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Caractéristiques de la maladie	3
2. Diagnostic.....	3
3. Prise en charge et suivi	4
4. Rôle du médecin traitant.....	4
5. Informations Utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1. 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 (hépato ou splénomégalie 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.

2. 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*.

3. 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.

4. 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.

5. 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>