



HAL
open science

Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques : revue de la littérature

Robin Fender

► **To cite this version:**

Robin Fender. Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques : revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080633

HAL Id: dumas-01080633

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080633>

Submitted on 5 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Université Joseph Fourier Grenoble 1

Année : 2014

Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques : revue de la littérature

Thèse présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Par Robin FENDER

Né le 28 Septembre 1986 à Hyères (83)

Thèse soutenue publiquement le 30 Octobre 2014 à la Faculté de Médecine de Grenoble* devant le

jury composé de :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

Madame le Docteur Claire BUIS, directrice de thèse

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN

Monsieur le Professeur Pierre-Siméon JOUK

Monsieur le Docteur Gérard BESSON

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Faculté de Médecine : Occupation des Postes PU-PH 2014/2015 au 01/09/2014

Occupation Actuelle	Section.ss° CNU	Discipline Universitaire
ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008	48.01	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007	53.02	Chirurgie générale
BACONNIER Pierre Depuis 01/10/1993	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe Depuis 01/09/2006	51.02	Cardiologie
BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003	47.02	Radiothérapie
BARRET Luc Depuis 01/10/1992	46.03	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe Depuis 01/05/1990	43.02	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude Depuis 01/10/1992	50.03	Dermato-vénérologie
BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François Depuis 01/09/2001	44.03	Biologie cellulaire
BETTEGA Georges Depuis 01/09/2013	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998	49.03	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012	53.01	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989	51.01	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993	42,03	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan Depui 01/09/2011	43.02	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004	47.01	Hématologie
CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997	48.04	Thérapeutique, médecine d'urgence

CARPENTIER Patrick	51.04	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
Depuis 01/10/1990		
CESBRON Jean-Yves	47.03	Immunologie
Depuis 01/09/1999		
CHABARDES Stephan	49.02	Neurochirurgie
Depuis 01/09/2010		
CHABRE Olivier	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Depuis 01/09/2002		
CHAFFANJON Philippe	42.01	Anatomie
Depuis 01/09/2005		
CHAVANON Olivier	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Depuis 01/09/2006		
CHIQUET Christophe	55.02	Ophtalmologie
Depuis 01/09/2007		
CHIROSSEL Jean-Paul	42.01	Anatomie
Depuis 01/06/1990		
CINQUIN Philippe	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
Depuis 01/10/1992		
COHEN Olivier	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
Depuis 01/09/2003		
COUTURIER Pascal	53.01	Gériatrie et biologie du vieillessement
Depuis 01/09/2007		
CRACOWSKI Jean- Luc	48.03	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
Depuis 01/09/2009		
DE GAUDEMARIS Régis	46.02	Médecine et santé au travail
Depuis 01/07/1992		
DEBILLON Thierry	54.01	Pédiatrie
Depuis 01/09/2003		
DEMATTEIS Maurice	48.03	Addictologie
Depuis 01/09/2010		
DEMONGEOT Jacques	(46.04)	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
Depuis 01/10/1989		
DESCOTES Jean-Luc	52.04	Urologie
Depuis 01/09/1997		
ESTEVE François	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Depuis 01/09/2004		
FAGRET Daniel	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Depuis 01/10/1992		
FAUCHERON Jean-Luc	53.02	Chirurgie générale
Depuis 01/09/2001		
FERRETTI Gilbert	43.02	Radiologie et imagerie médicale
Depuis 01/09/2000		
FEUERSTEIN Claude	44.02	Physiologie
Depuis 01/07/1992		
FONTAINE Eric	44.04	Nutrition
Depuis 01/01/2006		

FRANCOIS Patrice Depuis 01/09/1998	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric Depui 01/09/2011	47.01	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe Depuis 01/09/2001	50.01	Rhumatologie
GAVAZZI Gaetan Depuis 01/09/2011	53.01	Gériatrie et biologie du vieillessement
GAY Emmanuel Depuis 01/09/2004	49.02	Neurochirurgie
GODFRAIND Catherine Depuis 01/09/2013	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
GRIFFET Jacques Depuis 01/03/2010	54.02	Chirurgie infantile
HALIMI Serge Depuis 01/10/1990	44/04	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane Depuis 01/09/2012	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale Depuis 01/09/2012	54.03	Gynécologie-obstétrique
HOMMEL Marc Depuis 01/09/1995	49.01	Neurologie
JOUK Pierre-Simon Depuis 01/09/1997	54.05	Génétique
JUVIN Robert Depuis 01/10/1993	50.01	Rhumatologie
KAHANE Philippe Depuis 01/09/2007	44.02	Physiologie
KRACK Paul Depuis 01/09/2003	49.01	Neurologie
KRAINIK Alexandre Depuis 01/09/2009	43.02	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José Depuis 01/09/2012	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LANTUEJOUL Sylvie Depuis 01/09/2008	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LECCIA Marie-Thérèse Depuis 01/09/2002	50.03	Dermato-vénérologie
LEROUX Dominique Depuis 01/09/1996	47.04	Génétique
LEROY Vincent Depuis 01/09/2007	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian Depuis 01/05/1992	53.02	Chirurgie générale
LEVY Patrick Depuis 01/09/1997	44.02	Physiologie
MACHECOURT Jacques Depuis 01/10/1989	51.02	Cardiologie

MAGNE Jean-Luc Depuis 01/07/1990	51.04	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne Depuis 01/09/2007	46.02	Médecine et santé au travail
MAURIN Max Depuis 01/09/2002	45/01	Bactériologie-virologie
MERLOZ Philippe Depuis 01/10/1991	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice Depuis 01/09/2007	45.01	Bactériologie-virologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre Depuis 01/09/2013	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
MORO Elena Depuis 01/09/2012	49.01	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis Depuis 01/09/2005	51.01	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille Depuis 01/09/1994	47.02	Cancérologie
MOUTET François Depuis 01/10/1990	50.04	Chirurgie plastique, reconstructrice & esthétique, brulologie
PALOMBI Olivier Depuis 01/09/2011	42.01	Anatomie
PARK Sophie Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
PASSAGIA Jean-Guy Depuis 01/09/1994	49.02	Neurochirurgie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean- François Depuis 01/09/1996	48.01	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX Hervé Depuis 01/09/2001	45.02	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie
PERENNOU Dominique Depuis 01/04/2008	49.05	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles Depuis 01/09/2007	51.04	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian Depuis 01/09/2009	54.02	Chirurgie infantile
PISON Christophe Depuis 01/09/1994	51.01	Pneumologie
PLANTAZ Dominique Depuis 01/09/2003	54.01	Pédiatrie
POLACK Benoît Depuis 01/09/1998	47.01	Hématologie
POLOSAN Mircea Depuis 01/09/2013	49.03	Psychiatrie d'adultes

PONS Jean-Claude Depuis 01/09/1998	54.03	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD Jean-Jacques Depuis 01/07/1991	52.04	Urologie
REYT Emile Depuis 01/10/1992	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
RIGHINI Christian Depuis 01/09/2010	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
ROMANET J. Paul Depuis 01/10/1991	55.02	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique Depuis 01/07/1992	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien Depuis 01/09/2005	55.01	Oto-rhyno-laryngologie
SCHWEBEL Carole Depuis 01/09/2012	48.02	Réanimation, médecine d'urgence
SCOLAN Virginie Depuis 01/09/2013	46.03	Médecine légale et droit de la santé
SERGENT Fabrice Depui 01/09/2011	54.03	Gynécologie-obstétrique
SESSA Carmine Depuis 01/09/2005	51.04	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul Depuis 01/10/1992	45.03	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise Depuis 01/09/2011	48.03	Pharmacologie fondamentale
TAMISIER Renaud Depuis 01/09/2013	44.02	Physiologie
TIMSIT Jean-François	48.02	Réan Mutation imati on
TONETTI Jérôme 01/09/2007 au 31/12/2010	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald Depuis 01/09/1999	51.02	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe Depuis 01/09/1999	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges Depui 01/09/2011	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe Depuis 01/09/2002	52.03	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre Depuis 01/09/1994	52.01	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Faculté de Médecine : Occupation des Postes MCU-PH 2013-2014 au 01/11/2013

Occupation Actuelle	Section/ss° CNU	Discipline universitaire	Observation
APTEL Florent Depuis 01/09/2012	55.02	Ophthalmologie	
BOISSET Sandrine Depuis 01/09/2012	45.01	Bactériologie, virologie	
BONNETERRE Vincent Depuis 01/09/2011	46.02	Médecine et santé au travail	
BOTTARI Serge Depuis 01/10/1993	44.03	Biologie cellulaire	
BOUTONNAT Jean Depuis 01/09/2000	42.02	Cytologie et histologie	DEMISSION
BOUZAT Pierre Depuis 01/09/2012	48.01	Anesthésiologie-réanimation	
BRENIER-PINCHART M. Pierre Depuis 01/11/2001	45.02	Parasitologie et mycologie	
BRIOT Raphaël Depuis 01/09/2009	48.04 (47.02 sur poste de Ringeisen)	Thérapeutique, médecine d'urgence	
CALLANAN-WILSON Mary Depuis 01/09/2002	47.01	Hématologie, transfusion	
DECAENS Thomas Depuis 01/09/2013			
DERANSART Colin Depuis 01/09/2004	44.02	Physiologie	
DETANTE Olivier Depuis 01/09/2009	49.01	Neurologie	
DIETERICH Klaus Depuis 01/09/2012	47.04	Génétique	
DUMESTRE-PERARD Chantal Depuis 01/09/2004	47.03	Immunologie	
EYSSERIC Hélène Depuis 01/10/2009	46.03	Médecine légale et droit de la santé	
FAURE Julien Depuis 01/09/2008	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	
GILLOIS Pierre Depuis 01/09/2010	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication	
GRAND Sylvie Depuis 01/09/1995	43.02	Radiologie et imagerie médicale	
GUZUN Rita Depuis 01/09/2012	44.04	Nutrition	
LAPORTE François depuis le 01/10/1991	44.01	Biochimie et biologie moléculaire	

LARDY Bernard Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie Depuis 01/09/2009	45.01	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine Depuis 01/09/2001	44.02	Physiologie
LONG Jean-Alexandre Depuis 01/09/1999	52.04	Urologie
MAIGNAN Maxime Depuis 01/09/2013	48.04	Médecine d'urgence
MALLARET Marie-Reine Depuis 01/08/1992	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MARLU Raphaël Depuis 01/09/2013	47.01	Hématologie
MAUBON Danièle Depuis 01/09/2010	45.02	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne Depuis 01/09/2011	42.02	Cytologie et histologie
MOUCHET Patrick Depuis 01/10/1992	44.02	Physiologie
PACLET Marie-Hélène Depuis 01/09/2007	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François Depuis 01/02/2008	46.03	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent Depuis 01/01/2006	44.03	Biologie cellulaire
RAY Pierre Depuis 01/09/2003	47.04	Génétique
RIALLE Vincent Depuis 01/09/2001	46.04	Biostat, informatique médicale et technologies de communication
ROUSTIT Matthieu Depuis 01/08/1990	48.03	Pharmacologie clinique
ROUX-BUISSON Nathalie Depuis 01/09/2012	44.01	Biochimie et génétique moléculaire
SATRE Véronique Depuis 01/09/2005	47.04	Génétique
SEIGNEURIN Arnaud Depuis 01/09/2013	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
STASIA Marie-Josée Depuis 01/08/1992	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

Remerciements

Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, que j'espère à la hauteur des enseignements que vous m'avez transmis.

Je vous remercie pour vos conseils et pour votre aide précieuse à mon orientation professionnelle à des moments clefs de ma formation.

Que ce travail soit le témoin de mon estime et de ma reconnaissance pour votre investissement pour l'internat de psychiatrie à Grenoble et en France.

Madame le Docteur Claire BUIS

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce sujet et en acceptant de diriger ce travail.

Ta rigueur, ainsi que la justesse et le bien-fondé de tes interventions au cours de mon internat sont pour moi des modèles à suivre.

C'est en suivant ton exemple que nous pourrons faire de la psychiatrie une discipline d'excellence.

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN
Monsieur le Professeur Pierre-Siméon JOUK
Monsieur le Docteur Gérard BESSON

*Je vous remercie pour votre prompte disposition à juger ce travail.
Soyez assurés de ma profonde gratitude et reconnaissance.*

A mon père, Gérard. Tu es pour moi une personne d'importance. Tes conseils ont toujours été bienveillants et avisés.

A ma mère, Bernadette, pour son dévouement sans faille aussi bien dans son travail, que pour ses enfants. Tu as rendu ma vie plus facile, et m'a toujours soutenu dans mes choix. Tu m'as appris les valeurs nécessaires à l'exercice de la médecine, que sont la générosité, la bonté, l'altruisme et le partage.

Mais surtout, à tous les deux, pour leur tendresse infinie, leur amour indéfectible, leur présence et leurs encouragements.

A mon frère, Simon, toi qui es bien plus qu'un frère, un ami, un confident. Tu es et tu resteras toujours un modèle pour moi.

A toute ma famille, mes oncles et tantes (les médecins et les autres), mes cousins et cousines, avec qui j'ai tant de bons souvenirs...

A ma grand-mère, qui est partie bien trop tôt. Tu me manques.

A May & Claire, mes meilleures amies, que j'ai le plaisir de connaître depuis de longues années. Vous me manquez. Tant de souvenirs, tant de futurs moments à partager.

A mes amis de promo, compagnons pendant ces longues années de médecine, loin des yeux, près du cœur (Lou Sguegou Forever : les cuissots Julie & Yaya, Perrine & Perrine, Pau-Pau & Jacky, Auré & Thomas, Léa & Anis, Mel, Laurie & Dumé, mais aussi les autres : Tanguy, Marion, Holden, K-nard, Thomas, Manu, Caroline, Henry, Noé, Manuguerra...). Vous m'avez aidé à poursuivre mes études et mes rêves.

A mes amis de GreGre, qui m'ont apporté beaucoup d'énergie à un moment où j'en avais grandement besoin. Les copains de l'internat des premiers mois : Aurélie, Alexa, Camille, Julien, Lionel, Robin, Mike & Olivia, Nico, Laura, Anne-Laure, Marco, le couple Pitou, Léa & Lisa Sigel ... Merci.

A mes ex-colocataires (Bastien, Nono, Benoît, Lusi), qui m'ont supporté pendant toutes ces années et Dieu sait que ce n'était pas facile. Vous m'avez aidé à surmonter les doutes, les joies, la tristesse et les choix.

A Cuvett', qui m'a soutenu pendant toutes ces heures. Merci d'exister, tu es quelqu'un de précieux.

A mes amis hyérois, compagnons de toujours (Audrey, Julien, Guillaume, Céline, Francis, Aurélie, Valentin, Louis, Nono, Nathan, Marc et tous les autres ...).

A mes amis cinéphiles, qui m'ont supporté ici et ailleurs pour bâtir ce travail et poursuivre mes études malgré les coups durs (Fred, je suis ravi d'écrire sur ton site, tu es source d'inspiration chaque jour et un grand modèle pour moi, Wildgunslinger (mon copain de projos & vidéos), Patrice (merci pour tes précieux conseils de vieux sage), Guillaume (nouveau compère de projos), Stéphanie (Warner Bros Bitch), Lexou, Silent Bob, Jérém', Florent, Laetitia, Jonathan, Aymeric et tant d'autres...). Merci d'avoir cru et de croire en moi.

A mes amis internes de Psychiatrie *jeunes et anciens, ici ou ailleurs (So-So, Zo-Zo, Nico Chau, Benoît, Fabien, Sandra, Dévi, Jérém', Vannina, Johan, Adrien, Gentiane, Emilie, Isa, Céline, Elodie, Sylvain, Manu, Nedjma, Matthieu, Louis-Marie, Caroline, Camille, Philippe, Audrey, Lionel...).*

A mes maîtres en Psychiatrie de la Clinique du Grésivaudan, *qui m'ont et qui continuent toujours de m'inspirer de jour en jour (Dr Barna (merci pour tous ces fous rires), Dr Haxaire, Dr Demangel, Dr Frey...).*

A mes maîtres en médecine et en Psychiatrie *(Dr Holtzmann, Dr Janvier, Dr Noël, Dr Dubuc, Dr Székély, Dr Pennel, Dr Laurent, Dr Prost, Dr Terrier, Dr Gansel, Dr Salem, Pr Fourneret) et à tous ceux qui par leur rôle dans les enseignements et dans les stages que j'ai suivis ont contribué à ma formation !*

RESUME

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) est une maladie neuro-viscérale génétique rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par un défaut du transport de cholestérol intracellulaire entraînant une accumulation de sphingolipides au niveau du cerveau. La prévalence est probablement sous-estimée à cause du phénotype extrêmement hétérogène et d'une forme moins sévère chez l'adulte. La forme adulte de la maladie est en effet habituellement d'expression neurologique. On peut alors retrouver un syndrome cérébelleux (ataxie, troubles de la marche, dysarthrie), des mouvements anormaux, une cataplexie, des crises d'épilepsie, une dysphagie, une paralysie verticale du regard, ainsi qu'une détérioration cognitive évoluant vers une démence. Des symptômes psychiatriques non spécifiques (manifestations psychotiques de type schizophrénique, états dépressifs ou maniaques, troubles obsessionnels compulsifs, troubles du comportement) y sont souvent associés. Cependant, la maladie de NPC peut également se manifester sous la forme de troubles psychiatriques isolés. Ce tableau psychiatrique est le plus souvent atypique, s'associant à des hallucinations visuelles, une confusion mentale, une fluctuation des symptômes, une réponse inhabituelle ou paradoxale au traitement, une catatonie, ou encore à une altération progressive. La découverte récente d'un traitement, le Miglustat, permettant d'en améliorer l'évolution, doit amener les psychiatres à la rechercher devant tout tableau atypique (en particulier un tableau psychotique atypique). Cette revue complète de la littérature internationale vise à porter la maladie de NPC (et plus largement, les maladies neurométaboliques) à leur connaissance.

MOTS-CLES : Maladies neurométaboliques – Maladie de Niemann-Pick de type C – Symptômes psychiatriques non spécifiques – Atypicités – Miglustat

Table des matières

Remerciements	9
Résumé	12
Introduction	15
1. Pourquoi s'intéresser aux maladies neuro-métaboliques quand on est psychiatre .16	
1.1. Généralités	16
1.2. Les maladies neuro-métaboliques.....	17
2. Données épidémiologiques et physiopathologiques sur la maladie de NPC	20
2.1. Epidémiologie.....	20
2.2. Physiopathologie.....	21
2.3. Variabilité phénotypique.....	22
3. Formes cliniques et atypicités dans la maladie de NPC	23
3.1. Formes cliniques	23
3.1.1. La forme périnatale.....	24
3.1.2. La forme juvénile.....	24
3.1.3. La forme à début tardif.....	25
3.1.3.1. Atteinte neurologique.....	25
3.1.3.2. Atteinte de l'oculomotricité.....	28
3.1.3.3. Atteinte systémique.....	28
3.1.3.4. Symptômes psychiatriques.....	29
3.2. Atypicités psychiatriques évocatrices d'une maladie neuro-métabolique (et plus particulièrement de la maladie de NPC) et stratégie diagnostique.....	30
3.2.1. Atypicités dans la symptomatologie psychiatrique.....	30
3.2.2. Stratégie diagnostique.....	32
3.3. Diagnostics différentiels.....	34
3.3.1. Les maladies métaboliques.....	34
3.3.1.1. Maladie de Wilson.....	34
3.3.1.2. Homocystinurie.....	35
3.3.1.3. CADASIL.....	35
3.3.1.4. Mitochondriopathies.....	36
3.3.1.5. Porphyrie aiguë intermittente.....	36
3.3.1.6. Troubles du cycle de l'urée.....	37
3.3.2. Les maladies non métaboliques.....	37
3.4. Conclusions.....	37
4. Méthodes diagnostiques de la maladie de Niemann-Pick de type C	38
4.1. Biologie standard.....	39
4.2. Histologie de la moelle osseuse (myélogramme).....	40
4.3. Examen microscopique d'une biopsie de peau et test à la filipine.....	40
4.4. Tests génétiques.....	42
4.5. Autres examens paracliniques (non obligatoires).....	43
4.5.1. Imagerie.....	43
4.5.2. Electro-encéphalogramme (EEG).....	44
4.5.3. Neuropathologie.....	44

4.6. Bilan & stratégie diagnostique paraclinique.....	47
5. Pronostic, échelle de sévérité, suivi de la maladie, enjeux thérapeutiques.....	50
5.1. Pronostic.....	50
5.2. Echelle de sévérité et suivi de la maladie.....	50
5.3. Enjeux thérapeutiques.....	53
Conclusions.....	56
Références.....	60
Serment d’Hippocrate.....	65

Introduction

La recherche d'une pathologie organique associée est un élément essentiel de la prise en charge de tout patient en psychiatrie. Les pathologies du spectre schizophrénie, dont la prévalence approche 1% de la population générale, sont associées à des troubles organiques multiples. Une recherche exhaustive et systématique étant peu envisageable, il est important de se concentrer sur les pathologies traitables et de connaître les signes d'appels organiques, mais surtout psychiatriques, en particulier des atypicités dans la sémiologie schizophrénique. Les maladies neuro-métaboliques peuvent ainsi parfois être responsables d'un tableau psychiatrique qui reste longtemps isolé, sans signe neurologique ; de ce fait, la relation avec la maladie métabolique reste longtemps difficile à établir [1,11].

Cette mise au point a pour objet les maladies neuro-métaboliques, en prenant l'exemple de la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC). Dans une première partie, nous développerons l'importance pour un psychiatre de s'intéresser à ces pathologies, et plus particulièrement la maladie de NPC dont la prévalence et l'incidence demeurent à ce jour très probablement sous-estimées. Dans un second temps, nous étudierons les données de la littérature sur l'association entre maladie de NPC et troubles psychiatriques, en développant plus soigneusement les aspects épidémiologiques et physiopathologiques. Dans un troisième chapitre, nous développerons les aspects cliniques et paracliniques de la maladie de NPC, notamment les éléments d'atypicité et la question des diagnostics différentiels. La découverte de plusieurs cas nous a en effet amené à réaliser une revue complète de la littérature sur ce sujet. Pour cela, nous avons utilisé le moteur de recherche PubMed avec les mots clés Niemann-Pick type C disease AND (schizophrenia OR psychosis OR psychiatric symptoms). C'est dans ce chapitre que nous proposerons également un algorithme clinique basé sur la sémiologie psychiatrique permettant d'éveiller l'attention des psychiatres de façon à pousser plus loin les investigations

somatiques et paracliniques. Nous développerons ensuite dans un quatrième chapitre les différentes méthodes diagnostiques proposées pour poser le diagnostic de la maladie de NPC, tout en offrant une stratégie diagnostique adéquate pour prendre en charge ce type de pathologies en service psychiatrique.

Dans une cinquième et dernière partie, nous développerons la question du pronostic, du suivi de cette pathologie et des enjeux thérapeutiques pour dégager une problématique.

Notons enfin qu'il n'existe presque aucune étude de prévalence de cette maladie dans une population de patients psychiatriques. Afin de répondre à cette question, le CHU de Grenoble propose la mise en place d'un protocole, dont l'objectif sera de rechercher au sein d'une population ciblée de patients psychotiques adultes (schizophrénies, troubles schizophréniformes) ceux présentant une maladie NPC afin d'en estimer la prévalence et de déterminer la nécessité d'un éventuel dépistage systématique au sein de cette population cible.

1. Pourquoi s'intéresser aux maladies neuro-métaboliques quand on est psychiatre ?

1.1 Généralités

Sans rentrer dans le débat entre association et causalité, il existe des pathologies nombreuses et variées qui peuvent présenter une symptomatologie d'allure schizophrénique. Ces pathologies sont cependant peu étudiées. On trouve ainsi des listes de maladies, de prises de toxiques ou de médicaments dans différents manuels de psychiatrie [1,11,56]. Compte tenu de l'incidence des schizophrénies, il n'est pas inhabituel que des patients présentant une pathologie du spectre de la schizophrénie présentent également une pathologie organique, même rare, sans que l'on puisse parler de lien autre que fortuit. Certaines associations sont

cependant plus fréquentes qu'attendues et peuvent donc être considérées comme des formes associées ou des formes à étiopathogénie organique.

Un bon exemple est fourni par les maladies neuro-métaboliques et particulièrement par la maladie de Niemann-Pick de type C. Les maladies neuro-métaboliques sont rares mais certaines méritent d'être connues des psychiatres. En effet, pour plusieurs d'entre elles : les formes psychiatriques chez le jeune adulte (avec des manifestations rappelant souvent une schizophrénie) peuvent être l'unique présentation clinique (ou associées à des signes neurologiques mineurs) ; il existe un traitement médicamenteux qui peut ralentir les effets de la maladie, voire dans certains cas la soigner ; de plus, le traitement médicamenteux mis en place de manière précoce (avant le début des signes neurologiques) est un facteur pronostique essentiel dans ces pathologies génétiques et « dégénératives » [11,56].

1.2 Les maladies neuro-métaboliques

Les maladies neuro-métaboliques sont essentiellement des pathologies enzymatiques, elles sont donc de découverte relativement récente. Au plan historique, la découverte des enzymes date de 1830 quand deux chimistes français, A. Payen (1795-1871) et J.F. Persoz (1805-1868) ont démontré qu'une substance extraite de l'orge germé était capable de provoquer la dégradation de l'amidon, plus rapidement et facilement que la réaction chimique classique nécessitant chaleur et acide. L'idée de catalyseur est née. Trois ans plus tard, les deux chercheurs ont pu démontrer qu'une substance aux propriétés identiques à ce catalyseur est présente dans la salive : c'est la première enzyme. Le XIX^e siècle, et surtout le XX^e, verront s'accroître largement nos connaissances dans ce domaine et découvrir la complexité du métabolisme humain [11].

Les maladies neuro-métaboliques sont essentiellement des pathologies congénitales de surcharges ou de carences, c'est-à-dire qu'une substance A qui se dégrade habituellement en

substance B va s'accumuler en raison, essentiellement, de l'absence de l'enzyme permettant le passage de A à B, et que la substance B va quant à elle faire défaut à l'organisme. Cette accumulation au niveau de plusieurs organes et cette carence expliquent la variabilité de la symptomatologie. L'accumulation cérébrale explique l'importance des signes neurologiques et psychiatriques. Peu de maladies neuro-métaboliques possèdent un traitement, car ceux-ci sont complexes à mettre en place puisqu'ils nécessitent schématiquement soit :

- une enzymothérapie ;
- un traitement de substitution du produit B ;
- un régime faible en substance A ou encore ;
- la mise en place d'une voie de substitution

Ces maladies sont quasiment toutes génétiques et leurs conséquences souvent précoces, c'est donc naturellement les pédiatres qui les premiers ont pris en charge ces patients en essayant de comprendre l'éthiopathogénie de ces maladies. Il existe aujourd'hui des centaines de maladies neuro-métaboliques, beaucoup entraînent des troubles et un décès précoce, certaines ont des révélations plus tardives et variées sur le plan symptomatique. Les signes cliniques des maladies neuro-métaboliques sont multiples et d'une extrême variabilité : on observe des atteintes viscérales, des troubles sensoriels, des signes neurologiques et des signes psychiatriques [11]. Aujourd'hui, plusieurs maladies neuro-métaboliques sont traitables, et les travaux en cours sont prometteurs grâce, en particulier, à l'intensification de la recherche dans le domaine des enzymes. Connaître les maladies neuro-métaboliques traitables est d'autant plus important que plus le traitement est précoce, plus il va limiter les conséquences de la maladie. Par exemple, la détection systématique à la naissance de la phénylcétonurie par le

test de Guthrie permet, grâce à la mise en place d'un régime sans la phénylalanine (son accumulation provoque les troubles), une nette amélioration du pronostic de la maladie.

En raison de leur mécanisme et du fait qu'elles apparaissent dès la naissance, on estime que 80% des diagnostics de ces pathologies sont pédiatriques [15]. On observe dans une majorité de maladies neuro-métaboliques des déficiences intellectuelles parfois d'apparition retardée ou des troubles cognitifs plus discrets. Il peut exister des signes psychiatriques, au-delà des seuls signes cognitifs. Il est particulièrement important que les psychiatres connaissent ces maladies neuro-métaboliques traitables pour permettre des diagnostics plus précoces dans les formes à présentation psychiatriques ou associées à des signes physiques et neurologiques infracliniques. Bien que rares, les implications thérapeutiques peuvent être considérables [15].

L'incidence des maladies neuro-métaboliques a été estimée à 40 cas sur 100.000 naissances vivantes dans une population de Colombie Britannique [11]. Cependant, ce taux est très probablement sous-estimé en raison, en particulier, du nombre important de maladies neuro-métaboliques existantes (et en augmentation constante du fait de nouvelles découvertes) et donc de l'impossibilité de toutes les rechercher.

Enfin, il faut noter que les manifestations psychiatriques isolées ou associées à des signes organiques subcliniques ne sont pas rares [15]. Parmi ces pathologies, nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement à la maladie de NPC, qui est un exemple représentatif de tous ces points. Du fait dans un premier temps qu'un nombre croissant de patients sont diagnostiqués à l'adolescence et à l'âge adulte, où la forme clinique est généralement associée à des signes neuropsychiatriques [56], mais aussi car il existe depuis peu un traitement spécifique pouvant ralentir la progression de la maladie sur le plan neuropsychiatrique.

2. Données épidémiologiques et physiopathologiques sur la maladie de NPC

2.1 Epidémiologie

La maladie de Niemann-Pick de type C est une affection métabolique neuro-viscérale grave, irréversible, pan-ethnique, de transmission autosomique récessive. Elle a été décrite en premier par Niemann en 1914, puis son étiopathogénie a été caractérisée par Pick en 1933 [30,33]. Elle bénéficie depuis peu d'un traitement spécifique permettant d'améliorer la durée et la qualité de vie des patients atteints [1,54], d'autant plus lorsqu'il est administré de manière précoce, d'où l'enjeu important d'établir le diagnostic le plus tôt possible. Son incidence minimale calculée en population générale est de 1/150.000 naissances vivantes en France, en Angleterre et en Allemagne, alors que le chiffre de 1/50.000 naissances vivantes a été avancé en Australie et au Pays-Bas (développement actuel de théories autour de l'incidence variable selon l'ethnie) [1,2,27,48]. Cette fréquence est probablement sous-estimée avec une incidence réelle plus probablement autour de 1/120.000 d'après le nombre de cas diagnostiqués au cours des 20 dernières années (France) rapporté au nombre de naissances vivantes pour cette même période [1,13,43,48,59]. Plusieurs explications possibles quant à cette sous-estimation : 1/ beaucoup de neurologues et de psychiatres sont peu informés sur ce diagnostic, comme le suggère le délai anormalement long du diagnostic (5-10 ans après l'apparition des premiers symptômes en moyenne) 2/ la maladie de NPC est particulièrement difficile à diagnostiquer lorsqu'elle se présente sous sa forme adulte, avec des signes psychiatriques apparaissant parfois de manière isolée.

La prévalence est difficilement évaluable compte tenu des difficultés du diagnostic et du manque de connaissances cliniques des praticiens sur cette maladie [14]. Elle est toutefois en augmentation ces dernières années du fait d'un accroissement des connaissances sur le sujet [40,56,59].

2.2 Physiopathologie

Contrairement à la maladie de Niemann-Pick type A et B, causée par un déficit de l'enzyme « sphingomyélinase », la maladie de NPC est causée par des mutations des gènes NPC1 et NPC2, sans qu'il existe un déficit enzymatique à proprement parler.

Le gène NPC1 code pour une protéine transmembranaire de taille conséquente, non sécrétée, non recaptée, localisée essentiellement dans les lysosomes et les endosomes. Par contraste, le gène NPC2 code pour une protéine très petite et soluble, ayant une affinité particulière pour le cholestérol et se trouvant dans les mêmes compartiments que NPC1 (lysosomes et endosomes tardifs). Transportée au lysosome par la voie du mannose-6-phosphate, NPC2 est sécrétée et recaptée [1,17,30,48,61].

Les mutations du gène NPC1 sont responsables de 95% des cas de la maladie et celles de NPC2 de 4% environ, le reste des patients correspondant à des cas biochimiquement prouvés sans mutations identifiées. Il n'existe pas réellement de spécificités cliniques en fonction du gène muté [5,59]. Notons tout de même que certains auteurs s'accordent à dire que la mutation portant sur l'allèle I179S du gène NPC1 serait plus fréquemment associé aux formes de l'adulte avec symptômes psychiatriques [26].

Au niveau cellulaire, ces mutations entraînent des anomalies caractéristiques du transport du cholestérol, des glycosphingolipides et de la sphingosine [4,7]. La perte de fonction des protéines NPC1 ou NPC2 – qui reste floue mais on suppose qu'elles coopèrent normalement pour le transport intracellulaire de ces lipides – conduit à leur accumulation dans les lysosomes et les endosomes tardifs de nombreux tissus. Le cholestérol non estérifié (ou libre), la sphingomyéline, le monoacylglycéro phosphate, les glycosphingolipides et la sphingosine s'accumulent essentiellement dans le foie et la rate, alors que le glucosylcéramide, le lactosylcéramide et surtout les gangliosides de type GM2 et GM3 s'accumulent, eux, dans le

cerveau [1,4,35,44,48,52,53,59,61]. La fonction précise et complète des protéines codées par les gènes NPC1 & NPC2 demeure imparfaitement connue. Certaines données confortent l'idée que ces protéines coopèrent dans les endosomes tardifs et les lysosomes pour réguler le transport du cholestérol et d'autres lipides de ces localisations à des différents endroits de la cellule tels que le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi ou la membrane plasmique (action concertée, séquentielle, mais non synergique, dans une même voie métabolique) [17,30,40,43,52,53,59,61]. La physiopathologie de l'atteinte cérébrale reste mal expliquée par les altérations du transport intracellulaire du cholestérol, par ailleurs bien caractérisées dans les fibroblastes de peau en culture et dans les tissus extra-neuraux. Une implication de certains glycolipides, en particulier les gangliosides GM2 et GM3, a été suggérée, mais reste hypothétique [52,53]. La nature du premier métabolite atteint dans le cerveau reste de même inconnu, tout comme le rôle précis de la sphingosine et d'autres lipides dans la physiopathologie de la maladie de NPC. Pour ces raisons, les stratégies thérapeutiques sont difficiles à élaborer.

2.3 Variabilité phénotypique

La maladie de NPC a de ce fait une présentation clinique extrêmement hétérogène, lui valant le qualificatif de “protéiforme”. Elle est caractérisée par un éventail de symptômes peu spécifiques, pouvant être de nature neurologique, systémique, ou psychiatrique ; des âges de début et des vitesses d'évolution variables [1,3,4,10,11,48].

La maladie est ainsi caractérisée par une grande variété de symptômes neurologiques progressifs et handicapants, notamment des troubles de la coordination manuelle, des troubles de la marche, une dysarthrie, des troubles de déglutition et une détérioration cognitive pouvant conduire à un syndrome démentiel [3,4,11,43,48]. Aux stades avancés de la maladie, les patients sont habituellement grabataires, nourris par sonde de gastrique et présentent des

troubles cognitifs sévères [5,6]. La maladie de NPC, même si elle reste rare, constitue donc pour les patients et leur famille un fardeau émotionnel et économique considérable [1].

La variabilité phénotypique complique le diagnostic de la maladie et contribue probablement à un sous diagnostic, et dans certains cas, à des diagnostics erronés. De plus, notons que même après avoir éliminé les diagnostics différentiels, la confirmation de la maladie de NPC nécessite des tests biochimiques et génétiques qui ne sont pas accessibles partout [1,3,13]. Le diagnostic de la maladie NPC peut donc s'avérer un processus long et sollicite souvent des spécialistes issus de disciplines diverses. Dans les 10 premières années de vie, les présentations cliniques les plus communes sont neurologiques, cependant les formes très précoces se présentent souvent par des manifestations systémiques isolées. Certains cas sont aussi diagnostiqués à l'âge adulte (parfois à plus de 70 ans). L'âge de début des troubles neurologiques a une influence majeure sur la progression de la maladie: plus les symptômes neurologiques apparaissent tôt dans la vie, plus la vitesse de progression de la maladie est élevée et le décès rapide [25,45,48,53].

La forme adulte de la maladie représente une minorité des cas recensés. D'expression habituellement neurologique, elle peut également se manifester sous la forme de troubles psychiatriques isolés. Il est probable que chez certains patients, les troubles psychotiques soient les premiers signes de la maladie NPC non encore diagnostiquée.

3. Formes cliniques et atypicités dans la maladie de NPC :

3.1 Formes cliniques

Comme nous le disions plus haut, la maladie de NPC est donc une pathologie rare mais grave. Les différentes formes de la maladie peuvent être classées en fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques – principal facteur influençant la symptomatologie – de la vitesse

d'évolution et de l'espérance de vie. En effet, la plupart des patients atteints de la maladie NPC meurent prématurément avant d'atteindre l'âge adulte [46,48,59].

Les catégories habituellement reconnues sont : la forme périnatale (< 3 mois), la forme infantile précoce (3 mois à 2 ans), la forme infantile tardive (2 à 6 ans), la forme juvénile (6 à 15 ans), la forme de l'adolescent ou de l'adulte (> 15 ans). En réalité, il existe un continuum clinique entre ces différentes formes avec un chevauchement important des symptômes [1,11,15,53].

3.1.1 La forme périnatale

Schématiquement [1,55], les formes très précoces (avant trois mois) associent une hépatosplénomégalie, parfois avec ascite et insuffisance hépatique, une cholestase prolongée, un hydrops foetal et une insuffisance respiratoire. Il n'y a en général aucun signe neurologique. Les patients décrits peuvent associer tous les signes ou seulement une partie d'entre eux. L'ictère cholestatique présent régresse spontanément le plus souvent, mais peut rapidement évoluer vers un décès avant 6 mois de vie par défaillance hépatique [2,55].

3.1.2 La forme juvénile

Dans la forme juvénile (majoritairement entre 6 et 15 ans), les patients présentent une maladresse, des difficultés scolaires, témoignant d'un retard de développement cognitif précoce, ou des troubles du comportement [1,11,21,23,25,43]. De façon intéressante, le développement très précoce des formes infantiles peut être normal et ce n'est qu'à l'entrée en CP que les difficultés sont notées, sous la forme de difficultés scolaires et de troubles des apprentissages, voire de troubles déficit attentionnel sans ou avec hyperactivité. En général, la déficience intellectuelle est au plus modérée (QI global entre 50 et 75), même s'il n'existe aucune étude systématique sur le sujet.

3.1.3 Les formes à début tardif (adolescents et adultes)

La forme adulte de la maladie de NPC est rare et représente 5% de la totalité des cas recensés, mais beaucoup peuvent passer inaperçus [10]. Elle présente des caractéristiques phénotypiques, biochimiques, génétiques et évolutives distinctes des formes infantiles et juvéniles de la maladie. Elle demeure un diagnostic difficile et probablement sous-estimé. Son évolution lente, la variabilité de son phénotype (splénomégalie souvent absente ou très modérée) et sa rareté compliquent son diagnostic.

Le début de la maladie de NPC à l'âge adulte peut être progressif ou aigu, avec des rémissions spontanées et des rechutes. Fait important également, alors que les troubles psychiatriques sont fréquemment inauguraux dans cette forme, ils constituent rarement une complication tardive [8].

3.1.3.1 Atteinte neurologique

Les formes à début tardif de la maladie de NPC sont caractérisées par une grande variété de symptômes neurologiques progressifs et handicapants.

Les patients présentent notamment un syndrome cérébelleux statique et cinétique se manifestant par des troubles de la coordination manuelle, des troubles de la marche, une augmentation du polygone de sustentation, une dysarthrie pouvant être sévère, une hypotonie axiale et des quatre membres, ainsi qu'une dysmétrie. On peut également retrouver chez ces patients des mouvements anormaux (postures dystoniques asymétriques intéressant le pied, la main ou la face; plus rarement, des mouvements choréiques ou athétosiques), un syndrome Parkinsonien akinéto-rigide, des troubles de la déglutition (dysphagie et ses complications: pneumopathies d'inhalation, dénutrition), une dysarthrie mixte (liée à l'atteinte cérébelleuse et à la dystonie), des crises épileptiques, une surdité de perception et une cataplexie (chutes sans

perte de connaissance déclenchées par le rire ou les émotions) [1,8,9,10,11,12]. Ces troubles ont un retentissement important sur le parcours éducatif et professionnel des patients [8,9,10,45].

La détérioration cognitive est constante, à type de troubles de la motricité fine et grossière avec raideur articulaire, troubles du raisonnement logique et des processus d'abstraction, associés à des troubles attentionnels, une diminution de la mémoire de travail et des capacités de concentration, une baisse du stock lexical sur le plan du langage et l'utilisation d'expressions stéréotypées, et, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, une perte d'autonomie. Elle peut conduire précocement à un syndrome démentiel profond associant une apathie majeure et un mutisme [1,8,9,11,12,43,44,48,59]. L'intensité de ces troubles cognitifs est d'autant plus sévère que l'âge de début est élevé [1,8,9,11,12,48].

Les troubles cognitifs sont très fréquents chez les patients atteints de la maladie de NPC.

Plusieurs échelles cognitives peuvent être utilisées en fonction des habitudes et des pays pour mettre en évidence ces troubles.

Le Mini Mental Status (MMS) est un test générique couramment utilisé, qui a également été validé chez l'enfant. Bien qu'il soit relativement peu sensible pour saisir les troubles cognitifs de la maladie de NPC, il a été utilisé dans les études évaluant le déclin cognitif associé à la maladie (à un stade évolutif).

Certains auteurs ont tenté de dresser un profil cognitif des patients adultes atteints – en fonction du stade de sévérité de la maladie – en utilisant plusieurs indicateurs cognitifs sensibles (mais hélas non spécifiques) à un stade précoce, comme le Trail Making Test, le Test de Fluence Verbale et la Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status

(RBANS) [32,39,40,43]. Les troubles mnésiques peuvent être également détectés à l'aide du Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).

La Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (BREF) peut permettre d'évaluer la présence ou l'absence d'un syndrome dysexécutif.

Des échelles développementales peuvent être utilisées chez l'enfant, comme Bayley Scales for Infant Development, Vineland Adaptive Behaviour Scales, Denver Developmental Screening Test et la Griffiths Mental Development Scale [43].

Les tests cognitifs réalisés chez les adolescents et les adultes atteints de la maladie de NPC peuvent avoir des résultats variables, allant du syndrome dysexécutif modéré (désinhibition, persévérations mentales, pauvreté du jugement, manque d'introspection, capacités d'abstraction limitées, déficit attentionnel, ralentissement idéatoire), témoignant d'anomalies de la substance blanche, à un syndrome démentiel profond, avec atteinte des fonctions mnésiques, témoignant d'anomalies au niveau de l'hippocampe [43].

Le déficit cognitif de la maladie de NPC est caractérisé par une implication plus prononcée des structures préfrontales que dans la maladie d'Alzheimer, où la démence est plutôt généralisée. En conséquence, les patients atteints de la maladie de NPC expriment essentiellement un déficit exécutif – similaire à celui observé chez les patients atteints de démence fronto-temporale – et une désinhibition [43]. La présence d'autres signes (la paralysie de la verticalité du regard et des signes moteurs) permet de différencier les deux pathologies.

Plusieurs auteurs cherchent toujours actuellement à dresser un profil permettant de différencier le déclin cognitif observable chez les patients dépressifs ou schizophrènes de celui identifié dans la maladie de Niemann-Pick de type C [56,59].

3.1.3.2 Atteinte de l'oculomotricité

Au niveau ophtalmologique, il n'existe pas de rétinite pigmentaire dans la maladie de NPC, contrairement à d'autres maladies de surcharge lysosomales. De même, il n'existe pas de macula rouge cerise, contrairement à ce qu'on peut observer dans les maladies de Niemann-Pick de type A et B.

Les anomalies des saccades oculaires représentent souvent le premier signe de la maladie dans les formes non néonatales.

La paralysie de la verticalité des mouvements du globe oculaire est considérée comme un signe caractéristique de la maladie et doit être recherchée systématiquement [1,8,10,11,12,42,43]. Elle peut manquer au début mais sa fréquence est probablement sous estimée car l'atteinte peut être subtile : pendant longtemps, seules les saccades volontaires sont touchées alors que la poursuite oculaire lente reste normale (elle peut être touchée à un stade ultérieur). Ces saccades oculaires sont étudiées en demandant au patient de regarder alternativement, sur commande (sans l'aide du doigt de l'examineur), sur les côtés, puis vers le haut, puis vers le bas. En règle générale, le ralentissement des mouvements, voire la paralysie, débute par la motricité vers le bas puis touche les mouvements vers le haut puis la latéralité [8,42]. Ces anomalies des saccades oculaires s'observent plus souvent dans les formes infantiles tardives ou au-delà [1]. Cette paralysie est un symptôme spécifique de la maladie de NPC, bien qu'elle puisse également exister dans d'autres pathologies, en particulier la paralysie supra-nucléaire progressive ou maladie de Steele-Richardson [40].

3.1.3.3 Atteinte systémique

Sur le plan systémique, la maladie de NPC est une cause importante de splénomégalie isolée ou d'hépatosplénomégalie chez l'enfant. Dans les formes tardives, l'hépatosplénomégalie est

inconstante (manque dans la moitié des cas) ; si elle est présente, elle est habituellement asymptomatique et souvent non reconnue [45]. L'examen clinique peut être suffisant mais parfois, seule l'échographie abdominale permet de la mettre en évidence. L'anamnèse retrouve souvent une histoire d'organomégalie dans la petite enfance, sans cause retrouvée. Des infiltrats pulmonaires par des cellules de surcharge sont parfois observés dans les formes à début très précoce [1,10,45].

3.1.3.4 Symptômes psychiatriques

Chez l'adulte, le début est insidieux et la symptomatologie apparaît généralement au cours de la troisième décennie. La progression est elle aussi très variable, avec une évolution pouvant aller de 1 an à 32 ans. Elle est alors souvent associée à des troubles psychiatriques [2,4,24,57,59].

Dans un tiers des cas environ, les troubles psychiatriques sont initialement isolés, sans anomalie retrouvée à l'examen neurologique et peuvent être interprétés à tort comme des manifestations psychotiques d'une schizophrénie (délire paranoïde, hallucinations auditives, syndrome interprétatif, idées de référence, discordance).

Quand il existe, ce tableau schizophrénique est le plus souvent atypique, s'associant volontiers à des hallucinations visuelles, une confusion mentale, une fluctuation des symptômes, une réponse inhabituelle ou paradoxale au traitement, une catatonie, une altération cognitive progressive, ou encore à des crises d'épilepsie [1,10,11,58].

Le diagnostic est alors souvent retardé, parfois de plusieurs années (8 ans et demi en moyenne), et n'est posé que lorsque les signes neurologiques sont francs (peu le cas initialement). En effet, ceux-ci peuvent être initialement assimilés, de manière erronée, aux effets secondaires des traitements psychotropes instaurés [1,8,29]. Il s'agit initialement le plus

fréquemment d'une dysarthrie, d'une incoordination, d'une instabilité, de signes extra-pyramidaux et d'une ataxie cérébelleuse [2,12]. Secondairement, à un stade plus avancé de la maladie, apparaissent de façon non systématique les signes neurologiques et ophtalmologiques évoqués plus haut (paralysie de la verticalité du regard, signes pyramidaux, dysphagie, troubles du sommeil, mouvements anormaux à type de dystonies) [2,12]. A ce stade, la détérioration cognitive est alors fréquente et dépistée à l'aide de tests cognitifs. Les troubles sont très variables comme nous l'avons vu plus haut, allant du syndrome dysexécutif modéré, seulement détectable par des tests psychométriques spécifiques, à un syndrome démentiel sévère, associant apathie et mutisme.

Les autres troubles psychiatriques ayant été décrits sont des hallucinations visuelles transitoires isolées, des troubles pouvant s'apparenter à des épisodes maniaques ou dépressifs, des troubles obsessionnels compulsifs, des tableaux cliniques pouvant mimer celui d'une psychose hallucinatoire chronique, ou encore des troubles du comportement (troubles du sommeil, hyperactivité, agitation, agressivité, automutilations) [1,2,8-20,43,45].

3.2 Atypicités psychiatriques évocatrices d'une maladie neuro-métabolique (et plus particulièrement de la maladie de NPC) et stratégie diagnostique

Les troubles psychiatriques ou cognitifs peuvent rester isolés pendant de nombreuses années et faire errer le diagnostic étiologique.

3.2.1 Atypicités dans la symptomatologie psychiatrique

La revue de la littérature des cas psychiatriques de NPC, et plus largement des maladies neuro-métaboliques, amène deux réflexions principales.

Premièrement, il s'agit d'un domaine assez peu étudié malgré son importance.

Secondairement, dans presque tous les cas rapportés, au moins pour le NPC, il existe des atypicités dans la symptomatologie psychiatrique.

Il semble en effet important de pouvoir mieux reconnaître ce qui est atypique dans les symptômes psychiatriques, de façon à pouvoir permettre d'évoquer, sinon une NPC, au moins la possibilité d'une maladie neuro-métabolique, ce d'autant plus lorsqu'il existe des antécédents familiaux de pathologies similaires et/ou une résistance aux thérapeutiques psychotropes engagées et/ou une difficulté pour poser un diagnostic psychiatrique connu [11,40,56].

Comme nous l'avons vu, la symptomatologie clinique de la maladie de NPC à début tardif est en effet peu spécifique et oriente difficilement le praticien vers ce diagnostic. Cependant, l'association de troubles psychiatriques à des symptômes neurologiques ou des signes systémiques est très évocatrice d'une maladie de NPC, ou du moins, d'une pathologie neuro-métabolique à rechercher impérativement [1,2,10,12,14,22,40,45,56,59]. A cet effet, la figure ci-dessous présente un algorithme diagnostique de la maladie de NPC, nous permettant d'aborder plus spécifiquement la question des atypicités caractéristiques à rechercher ainsi que l'orientation des patients suspects [8]. En pratique, pour le CHU de Grenoble, il s'agit pour les psychiatres d'orienter les patients suspects afin qu'ils bénéficient d'un examen neurologique plus poussé & précis (service du Dr Besson), puis d'une évaluation dans un centre de référence et de compétence pour la prise en charge diagnostique (envoi des prélèvements à Lyon, centre spécialisé pour le diagnostic de la maladie de Niemann-Pick de type C) et thérapeutique.

Algorithmes diagnostique et thérapeutique de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Devant l'association de troubles

Psychotiques atypiques : hallucinations visuelles, confusion mentale, symptômes fluctuants, réponse inhabituelle ou paradoxale au traitement, catatonie, altération cognitive progressive

Cognitifs évoquant une pathologie démentielle

Neurologiques : ataxie, mouvements anormaux, dysarthrie, dysphagie, paralysie verticale du regard, cataplexie

Systémiques : splénomégalie, antécédent d'ictère prolongé à la naissance

Penser à la maladie de NPC

Réaliser dans un centre spécialisé

Un test à la filipine sur culture de fibroblastes cutanés

L'analyse moléculaire des gènes *NPC1* et *NPC2*

Contactez un centre de référence et de compétence pour la prise en charge thérapeutique

Sedel, 2010 [8].

Fig.1 Algorithme diagnostique et thérapeutique de la maladie de NPC

3.2.2 Stratégie diagnostique

Nous proposons succinctement une démarche clinique permettant de repérer ces atypicités, d'en juger la pertinence et d'évaluer la nécessité d'explorations organiques supplémentaires.

Il est bien entendu totalement impossible et absolument non souhaitable de rechercher systématiquement devant toute pathologie du spectre des schizophrénies toutes les pathologies organiques, y compris maladies neuro-métaboliques, probablement associées. Certains auteurs proposent donc des groupements de symptômes [11,60]. D'une part, les symptômes atypiques de premier ordre. Ceux-ci sont atypiques par eux même. D'autre part, les symptômes atypiques de second ordre, qui sont, eux, atypiques s'ils sont associés à l'un, ou plusieurs, des symptômes de premier ordre (tableau 1) [11].

Tableau 1 Signes d'atypicités psychiatriques devant faire évoquer une pathologie organique devant un trouble schizophréniforme ou une schizophrénie.

Symptômes de 1 ^{er} ordre Atypiques par eux même	Symptômes de 2 ^e ordre Considérés comme atypiques si associés à un, ou plus, symptômes atypiques de 1 ^{er} ordre
Hallucinations visuelles Confusion mentale Catatonie Fluctuation des symptômes Réaction inhabituelle ou paradoxe au traitement Altération cognitive progressive	Début précoce Début aiguë Déficience intellectuelle Inefficacité thérapeutique

En pratique, la présence d'antécédents familiaux de pathologies neuro-métaboliques, d'atypicités dans la symptomatologie clinique et/ou de résistance aux thérapeutiques psychotropes engagées devrait entraîner la recherche de quelques signes simples (tableau 2), ainsi qu'une IRM cérébrale et un examen ophtalmologique au moindre doute car beaucoup de maladies neuro-métaboliques peuvent présenter des signes ophtalmologiques (tableau 2) [11], ce qui nous permet d'aborder plus spécifiquement la question des diagnostics différentiels.

Tableau 2 Principales pathologies neurométaboliques traitables avec leurs signes cliniques majeurs, pouvant être associées à des symptômes schizophréniques.

Pathologie	Signe Clinique	Élément de contexte	Ophthalmologie	Examen biologique
Maladie de Wilson	Tremblement Dystonie Dysarthrie		Anneau de Kayser Fleisher	Cuprulémie
Trouble du cycle de l'urée	Confusion Douleur abdominale Nausée Vomissement Céphalée	Régime Hyperprotéique Diète Postchirurgie Traitement (Valproate/ corticoïdes)		Amoniemie
Homocystéinémie par déficit en CbS	Thromboembolie Scoliose Marfan-like Syndrome		Myopie sévère Ectopie du cristallin	Homocystéinémie Méthioninémie
Niemann Pick de type C	Dystonie Dysarthrie Splénomégalie	ATCD d'ictère néonatal	Paralyse Supranucléaire Verticale du regard	Biopsie de peau Test à la Filipine
Homocystéinémie par déficit en MTHFR	Syndrome cérébelleux	Régime Hyperprotéique Diète Postchirurgie		Homocystéinémie Méthioninémie
Porphyrie	Urine foncée (Noire ou Rouge) Constipation Confusion Douleur abdominale Nausée Vomissement			Porphobilinogènes (Urine)

3.3 Diagnostics différentiels

3.3.1 Les maladies métaboliques

D'autres maladies métaboliques (parfois traitables) sont susceptibles d'entraîner des troubles psychiatriques inauguraux précédant l'apparition de signes neurologiques:

3.3.1.1 Maladie de Wilson

Les troubles neuropsychiatriques sont courants dans la maladie de Wilson d'apparition tardive (1 cas sur 2).

Sont mis en évidence, à fréquence variable, un syndrome parkinsonien asymétrique, une hypersalivation, une maladresse des extrémités et une ataxie, associés à des troubles du comportement.

Les signes psychiatriques peuvent être isolés au début (10-20% des diagnostics sont posés sur des signes uniquement psychiatriques) et se manifester par des troubles du comportement et de la personnalité (labilité émotionnelle, irritabilité, impulsivité, désinhibition, conduites automutilatoires, agressivité), des troubles cognitifs, ou faire évoquer une schizophrénie, parfois même sous une forme catatonique. On peut aussi observer plus tardivement d'autres manifestations neurologiques telles que des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées, une dystonie, une rigidité akinétique et des contractures.

Des anneaux de Kayser-Fleischer et une insuffisance hépatique (et ses conséquences : anémie hémolytique, coagulopathie, troubles métaboliques) doivent être systématiquement recherchés, au même titre que les anomalies du métabolisme du cuivre.

3.3.1.2 Homocystinurie

Des manifestations psychiatriques peuvent s'observer dans l'homocystinurie, qu'il s'agisse d'un déficit en cystathionine bêta synthétase ou de troubles du métabolisme de la cobalamine où l'homocystinurie s'accompagne d'une méthylmalonylurie.

Il est observé en plus d'un retard mental modéré des troubles du comportement, des épisodes dépressifs, des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC). Certaines formes peuvent se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux artériels ou veineux. Il est important de faire le diagnostic d'homocystinurie car certaines formes peuvent être améliorées par une thérapie suppléative.

3.3.1.3 CADASIL

Si la plupart du temps le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy) se manifeste par la survenue d'accidents ischémiques transitoires ou constitués, un tableau psychiatrique peut être inaugural. Dans d'autres cas, il peut s'accompagner de troubles cognitifs, en particulier troubles mnésiques ou exécutifs, et de troubles du comportement évoquant une démence fronto-sous-corticale.

3.3.1.4 Mitochondriopathies

De rares cas de mitochondriopathies (xanthomatose cérébro-tendineuse) avec psychose ont été décrits.

3.3.1.5 Porphyrie aiguë intermittente

La porphyrie aiguë intermittente peut s'accompagner de manifestations psychiatriques (30% des patients) : dépression, phobies, état délirant, état anxieux, agitation, insomnie. On peut également noter des troubles de la conscience pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma.

Quelques patients développent des éléments psychotiques semblables à ceux observés dans la schizophrénie, mais ces cas demeurent très rares.

Si les troubles psychiatriques sont au premier plan, une des difficultés du diagnostic de la maladie métabolique réside dans le fait que les signes neurologiques à type de dystonie ou d'autres signes extra-pyramidaux peuvent être attribués aux neuroleptiques et non à une maladie neurologique. De même, certains troubles psychiatriques peuvent être attribués aux effets des traitements de fond de la maladie (opioïdes) et/ou aux troubles métaboliques présents lors des crises tels que l'hypernatrémie. Il n'est pas toujours facile de déterminer chez ces maladies traitées la perte des fonctions cognitives. Enfin, la résistance aux traitements neuroleptiques devrait réorienter le diagnostic.

3.3.1.6 Troubles du cycle de l'urée

Plusieurs formes cliniques existent : néonatales, petite enfance, mais aussi des formes à révélation plus tardive, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Les symptômes résultent principalement d'une accumulation d'ammonium et d'autres métabolites précurseurs dans l'organisme pendant les premiers jours de vie.

Ces pathologies peuvent se manifester par des syndromes confusionnels, des troubles du comportement ou des hallucinations dans le cadre d'épisodes dépressifs atypiques, des épisodes délirants aigus, et même parfois certaines formes de schizophrénies. Les symptômes psychiatriques sont la plupart du temps accompagnés de céphalées et/ou de signes gastro-intestinaux (nausées, vomissements).

À noter que les troubles du cycle de l'urée peuvent également se manifester en période post-partum, faisant longtemps errer le diagnostic.

3.3.2 Les maladies non métaboliques

D'autres pathologies (non métaboliques) peuvent se manifester par des troubles psychiatriques inauguraux : certaines leucodystrophies, la SEP, le lupus, les démences artériopathiques, la maladie d'Alzheimer.

3.4 Conclusions

En somme, il est important de bien connaître ces diagnostics différentiels qui peuvent longtemps faire égarer le diagnostic. Rappelons à cet égard qu'il faut penser, devant tout patient présentant des manifestations psychiatriques au premier plan, à réaliser un examen clinique complet afin de rechercher des signes accompagnateurs permettant d'orienter le diagnostic.

4. Méthodes diagnostiques de la maladie de Niemann-Pick de type C :

Les investigations chez les patients suspects d'être atteints de la maladie de NPC doivent tenir compte des antécédents familiaux, des diagnostics différentiels (en particulier des autres maladies lysosomales), de l'âge de début, du profil évolutif des signes, ainsi que des symptômes cliniques [40].

Bien que les signes cliniques soient différents entre les formes de l'enfant et celles de l'adulte, les mêmes méthodes diagnostiques peuvent être utilisées quel que soit l'âge de début [1].

Le tableau ci-dessous (tableau 3) présente les premiers examens à réaliser chez un patient suspect d'être atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C : étayer l'histoire médicale en recherchant dans l'anamnèse un antécédent d'ictère néonatal, une hépato ou une splénomégalie dans l'enfance, un antécédent de splénectomie, dater le début des troubles neurologiques, rechercher un décrochage scolaire ou des problèmes de coordination, réaliser un examen clinique complet, incluant un examen neurologique approfondi, une identification des symptômes caractéristiques, une évaluation des mouvements oculomoteurs, un entretien psychiatrique, ainsi que tests auditifs et une échographie abdominale si besoin afin d'identifier une hépatosplénomégalie. Le reste des examens, essentiellement paracliniques, seront détaillés plus bas.

Assessments for patients with suspected NP-C.

Medical history	Date of first-ever neurological manifestation
	Splenomegaly, splenectomy
	Neonatal cholestasis
	Abnormal muscle tone or posture
	Incoordination
	Poor school performance or limited working ability
	Seizures/cataplexy ^a
Clinical examination	Comprehensive neurological examination ^b
	Identification of characteristic signs and symptoms ^c
	Vital signs, body weight, height, and head circumference
	Eye movement evaluations (for abnormal SEM)
	Psychometric assessment
	Psychiatric evaluation
	Hearing test(s) ^d
	Ultrasound evaluation of liver and spleen size
	Nerve conduction studies to look for evidence of peripheral neuropathy
Laboratory tests	Full blood count and coagulation screen
	Lipid profile, transaminases (AST and ALT), urea and electrolytes
	Plasma chitotriosidase
	Bone marrow histology ^e (could be useful but not mandatory)
	Skin electron microscopy ^f

Tableau 3 : Démarche diagnostique face à un patient suspect d'être atteint de la maladie de NPC

4.1 Biologie standard

Les examens biologiques standards, les lipides plasmatiques et la bilirubinémie non conjuguée sont habituellement normaux mais peuvent être altérés chez les patients ayant une cholestase hépatique ou un hypersplénisme ; une thrombopénie modérée peut s'observer chez les patients ayant une splénomégalie ; une baisse des HDL est habituelle et non constante ; les

transaminases hépatiques (ASAT) peuvent être élevées puis se normalisent progressivement [1].

Le dosage de la chitotriosidase plasmatique (enzyme dont la production est classiquement très augmentée chez les patients atteints de la maladie de Gaucher) n'est ni sensible ni spécifique de la maladie de NPC, mais son élévation peut constituer un élément d'orientation du diagnostic [1,17,40]. Une valeur normale n'exclut pas le diagnostic. D'autant plus que 6% de la population générale s'avère en réalité dépourvue de cette enzyme (polymorphisme classique) [40].

L'activité de la sphingomyélinase acide est normale ou élevée dans les leucocytes (différentiel avec la maladie de Niemann-Pick de type A ou B), mais peut être partiellement diminuée dans les fibroblastes (jamais effondrée) [10,14,51].

4.2 Histologie de la moelle osseuse (myélogramme)

L'examen microscopique de la moelle osseuse, de la rate, du foie, des poumons ou des ganglions lymphatiques peut révéler la présence de cellules de surcharge spumeuses ou d'histiocytes "bleu de mer" caractéristiques mais non spécifiques de la maladie [4,49,51]. Ces anomalies peuvent aussi être détectées au niveau des muscles, de l'oeil, ou de la peau [4]. En cas d'hépatopathie cholestatique, l'examen du foie par microscopie optique est parfois insuffisant et nécessite une analyse complémentaire par microscopie électronique. L'examen par microscopie électronique de la peau (ou d'une biopsie hépatique) peut mettre en évidence des corps cytoplasmiques polymorphes qui sont pathognomoniques de la maladie de NPC. Cette analyse nécessite une préparation méticuleuse des échantillons, ainsi qu'une interprétation par un anatomopathologiste expérimentée [1,4].

4.3 Examen microscopique d'une biopsie de peau et test à la filipine

Actuellement, le test diagnostique clé de la maladie de NPC est le test à la filipine, qui vise à mettre en évidence un défaut de transport et de l'homéostasie du cholestérol intracellulaire. C'est un diagnostic moléculaire difficile et complexe, puisqu'il nécessite une biopsie de peau et ensuite, une culture de fibroblastes avant de réaliser le fameux test à la filipine (biologie cellulaire, se faisant deux fois de suite), dont l'interprétation est délicate (examen réalisable uniquement dans quelques laboratoires en France) [11]. Les tests diagnostiques nécessitent des contrôles positifs et négatifs et sont parfois d'interprétation très difficile à cause de nombreux facteurs méthodologiques. Ces tests doivent donc être réalisés dans des centres spécialisés.

Dans un milieu enrichi en LDL, l'accumulation lysosomale de cholestérol libre, secondaire au trouble du transport de cholestérol intracellulaire, est mise en évidence par microscopie de fluorescence après coloration à la filipine [1,2,10]. L'examen montre la présence de vésicules périnucléaires fortement fluorescentes caractéristiques, remplies de cholestérol. Cet aspect de surcharge "classique" est observé dans environ 85% des cas. Dans 15% des cas, considérée comme des phénotypes biochimiques "variants", la surcharge est moins évidente et variable [3,49]. Notons d'ailleurs que la forme de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C est le plus souvent liée à un phénotype biochimique modéré ("variant"), ce qui peut expliquer également les difficultés du diagnostic [8]. L'interprétation des résultats est difficile dans ces cas avec un risque de faux positifs ou de faux négatifs [24]. Cependant, dans les phénotypes "variants", l'incubation des cellules en présence de LDL, dans des conditions appropriées, peut permettre d'optimiser le test à la filipine et faciliter l'identification de lignées cellulaires "variantes" [1,24].

La mesure de formation du cholestérol estérifié dans les fibroblastes en culture, après test de charge en LDL, constitue un test secondaire, complémentaire du test à la filipine [1,24]. Les

cellules des patients ayant un phénotype biochimique classique montrent un taux d'estérification nul ou très réduit. Les cellules des patients ayant un phénotype biochimique variant montrent un taux d'estérification modérément diminué. Les résultats ne permettent donc pas toujours de conclure dans certains cas et l'analyse génétique des mutations prend alors toute sa valeur dans ces cas. En raison du caractère complexe, onéreux et long du test d'estérification, l'analyse génétique est le plus souvent demandée directement, dès qu'il existe une positivité du test à la filipine.

4.4 Tests génétiques

La maladie de NPC est causée par des mutations, héritées de façon autosomique récessive, dans l'un ou dans l'autre des deux gènes, NPC1 localisé sur le chromosome 18q11-q12 et NPC2, localisé sur le chromosome 14, q24.3. 95% des patients ont des mutations dans NPC1 alors que 4% seulement ont des mutations dans NPC2, les 1% restant ne présentent pas de mutations identifiables. En France, parmi les 132 familles génotypées jusqu'à présent, seulement 9 ont des mutations dans NPC2 [14]. Le séquençage de NPC1 et NPC2 peut être réalisé dans plusieurs laboratoires spécialisés. L'identification de mutations dans NPC1 peut parfois être difficile et nécessiter l'analyse combinée de l'ADN génomique et de l'ADNc [40]. En raison de la présence de nombreux polymorphismes dans ces gènes, l'interprétation des variations de séquence doit être faite avec prudence. Le phénotype biochimique "variant" est associé à certaines mutations préférentielles de NPC1 (mutations faux-sens du gène, situées dans un sous domaine de la boucle luminale riche en cystéines [3]). Notons que certains auteurs s'accordent à dire que la mutation portant sur l'allèle I179S du gène NPC1 serait plus fréquemment associée aux formes de l'adulte avec symptômes psychiatriques [26,38]. Certains auteurs ont également mis en évidence le fait que même les hétérozygotes pour NPC – au moins, ceux présentant une mutation du gène NPC1 – peuvent présenter des signes

caractéristiques de la maladie à l'examen cytologique (cellules de surcharge spumeuses ou histiocytes “bleu mer” à l'examen microscopique de la moelle osseuse) ou biochimique, voire même présenter des symptômes cliniques (splénomégalie ou signes neurologiques), remettant alors en cause le vieux paradigme de “maladie autosomique récessive” [31,60], mais des études complémentaires demeurent toutefois nécessaires afin de confirmer ce dernier point.

L'analyse moléculaire des gènes est essentielle pour confirmer le diagnostic chez les patients ayant un phénotype biochimique “variant”. Cette analyse est également proposée en cas de nécessité d'un diagnostic prénatal [1,4]. En cas de forte suspicion clinique, un diagnostic génétique doit être proposé, même en cas de normalité du test à la filipine.

4.5 Autres examens paracliniques (non obligatoires)

4.5.1 Imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), souvent normale, peut montrer, à un stade avancé de la maladie, une atrophie de la partie antéro-supérieure du vermis cérébelleux, une atrophie cérébrale avec anomalies de la substance blanche péri-ventriculaire, en “verre dépoli”, non spécifiques, sous la forme d'hypersignaux en T2, secondaires à la démyélinisation [1,2,9,33]. On peut aussi observer une atrophie du corps calleux et une augmentation de signal du centre semi ovale témoignant d'une atteinte myélinique discrète [1,2,9]. On observe à l'imagerie un recoupement avec certains signes présents dans la schizophrénie, notamment des anomalies au niveau du striatum et de la substance blanche.

Il faut noter que L'IRM reste de très loin l'examen à programmer chez tout sujet présentant une dégradation de ses fonctions cognitives ou une psychose atypique [10,40]. Elle peut montrer :

- dans les leucodystrophies, une démyélinisation diffuse et bilatérale, périventriculaire respectant les fibres en U
- dans l'adréno-leucodystrophie dans sa forme cérébrale de l'adulte, une démyélinisation qui débute dans la région pariéto-occipitale
- dans la gangliosidose à GM2, une atrophie cérébelleuse prédominante.

La spectroscopie proton par résonance magnétique (spectro-IRM / H-MRSI), technique d'imagerie fonctionnelle permettant de quantifier une souffrance cellulaire par l'analyse de certains métabolites, peut mettre en évidence une élévation anormale de la choline dans le cortex frontal et le centre semi ovale (attention, signe non spécifique de la maladie de NPC), et semble prometteuse pour le suivi de l'évolution de la maladie [1,8,9,12].

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) qui permet une mesure de l'intégrité de la substance blanche en fonction des paramètres de diffusion de l'eau pourrait également être utilisée pour le suivre les modifications de la substance blanche au cours de la maladie de NPC [36].

4.5.2 Electro-encéphalogramme (EEG)

L'EEG montre communément des salves d'ondes lentes, non spécifiques et parfois un rythme alpha [33].

4.5.3 Neuropathologie

L'examen neuropathologique peut apporter des informations importantes mais n'est possible qu'après biopsie cérébrale ou rectale et n'est donc pas adapté comme test diagnostique ; s'il était réalisé, il montrerait l'existence d'une surcharge lipidique intraneuronale, la présence de méganeurites, d'une dendrogénèse ectopique, de dystrophies neuro-axonales, d'une perte neuronale, de plaques neurofibrillaires, ainsi qu'une démyélinisation similaires à ce que l'on

voit dans la maladie d'Alzheimer [1,12,14,16,17,50]. Notons toutefois que la cascade d'événements à l'origine de la dysfonction cérébrale et des anomalies neuropathologiques reste largement inexpliquée [61]. Si les signes de surcharge neuronale, la formation de méganeurites et de dendrites ectopiques semblent en relation avec l'accumulation de glycosphingolipides (en particulier de ganglioside GM2), la cause de la dystrophie neuro-axonale ou des signes « Alzheimer-Like » (écheveaux neurofibrillaires et phosphorylation anormale de la protéine tau) reste obscure. La protéine tau pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'autophagie. Cette dernière est pathologiquement augmentée dans les cellules NPC [61].

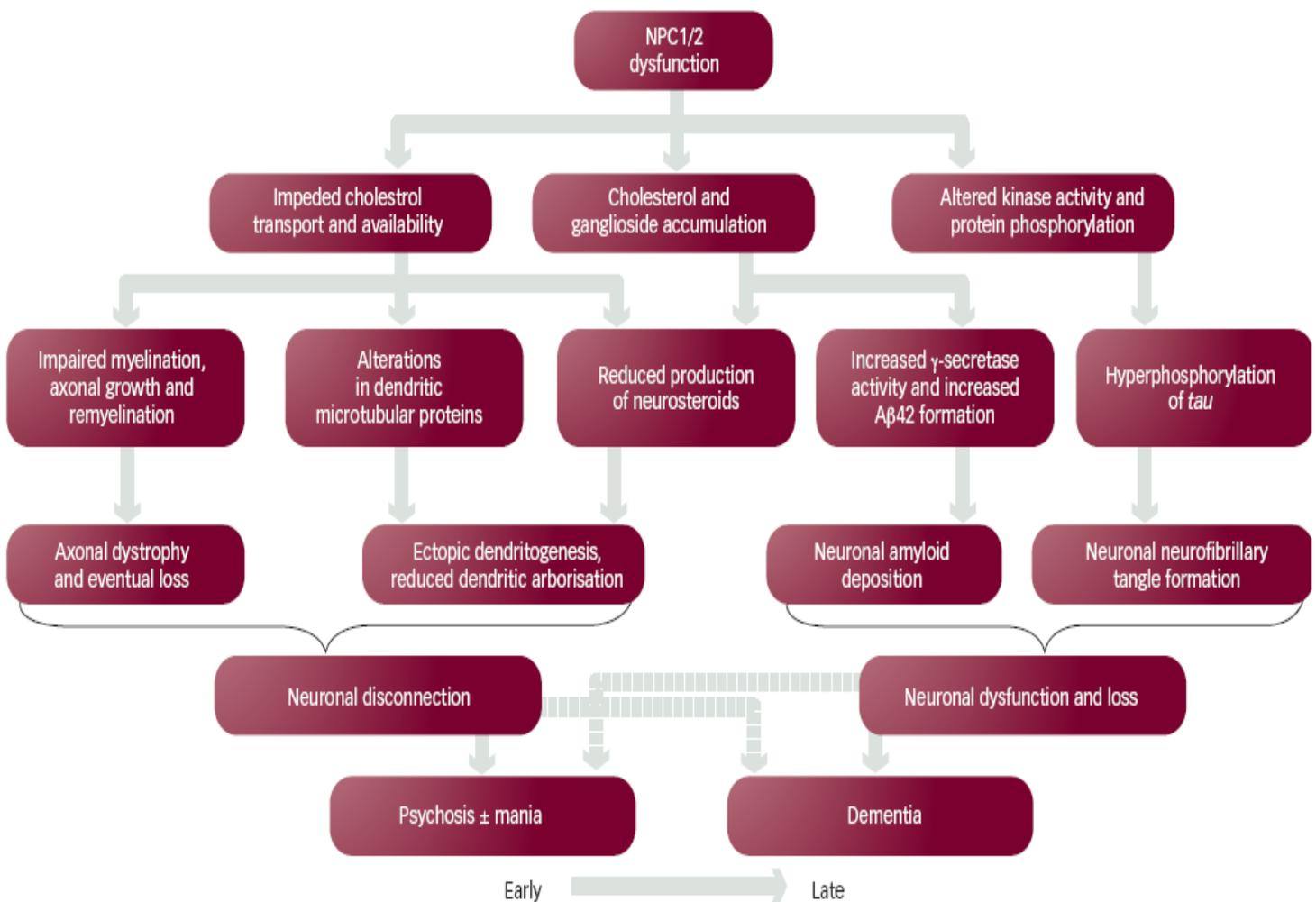
Les manifestations neuropsychiatriques dans la maladie de NPC peuvent être perçues comme le résultat d'une dysfonction des structures axonales, suivie ensuite par la perte des axones et une neurodégénérescence spécifique dans les structures corticales et sous-corticales [27], elles-mêmes en lien avec l'accumulation de lipides dans ces structures [50,52,53,59].

Les lésions progressent de manière rostro-caudale, touchant initialement le cortex puis le tronc cérébral. Elles ont un tropisme particulier pour le tegmentum mésencéphalique, et notamment le noyau interstitiel de Cajal et le long faisceau médial. Par la suite, le reste du tronc cérébral, l'ensemble du cortex, l'hippocampe et la moelle épinière sont atteints [2,12,17]. Ainsi, au fur et à mesure que la maladie progresse, la perte neuronale devient de plus en plus importante et affecte plus spécifiquement certaines régions, en particulier les cellules de Purkinje du cervelet, du ganglion de la base et du thalamus, mais les bases de cette vulnérabilité neuronale sélective demeure imparfaitement connue [14,17,50].

De même, les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer les signes cliniques de la maladie de NPC restent flous et sont actuellement en cours d'étude. Certains auteurs ont néanmoins proposé un diagramme résumant les effets de la dysfonction de la protéine NPC1

ou NPC2 (liée à la mutation du gène codant pour l'une ou l'autre) et par conséquent, le développement des symptômes psychiatriques [12,18,41].

Le diagramme ci-dessous (diagramme 1) résume justement la physiopathologie complexe des troubles psychiatriques dans la maladie de Niemann-Pick de type C et l'apparition dans le temps des différents symptômes (les éléments psychotiques dans un premier temps, puis les signes cognitifs dans un second temps) [12].



This diagram shows the effects of NPC1 and/or NPC2 gene dysfunction on cellular and axonal function, and how this leads to the development of psychiatric symptoms in Niemann-Pick disease type C. Adapted from Walterfang, et al., 2006.³⁹

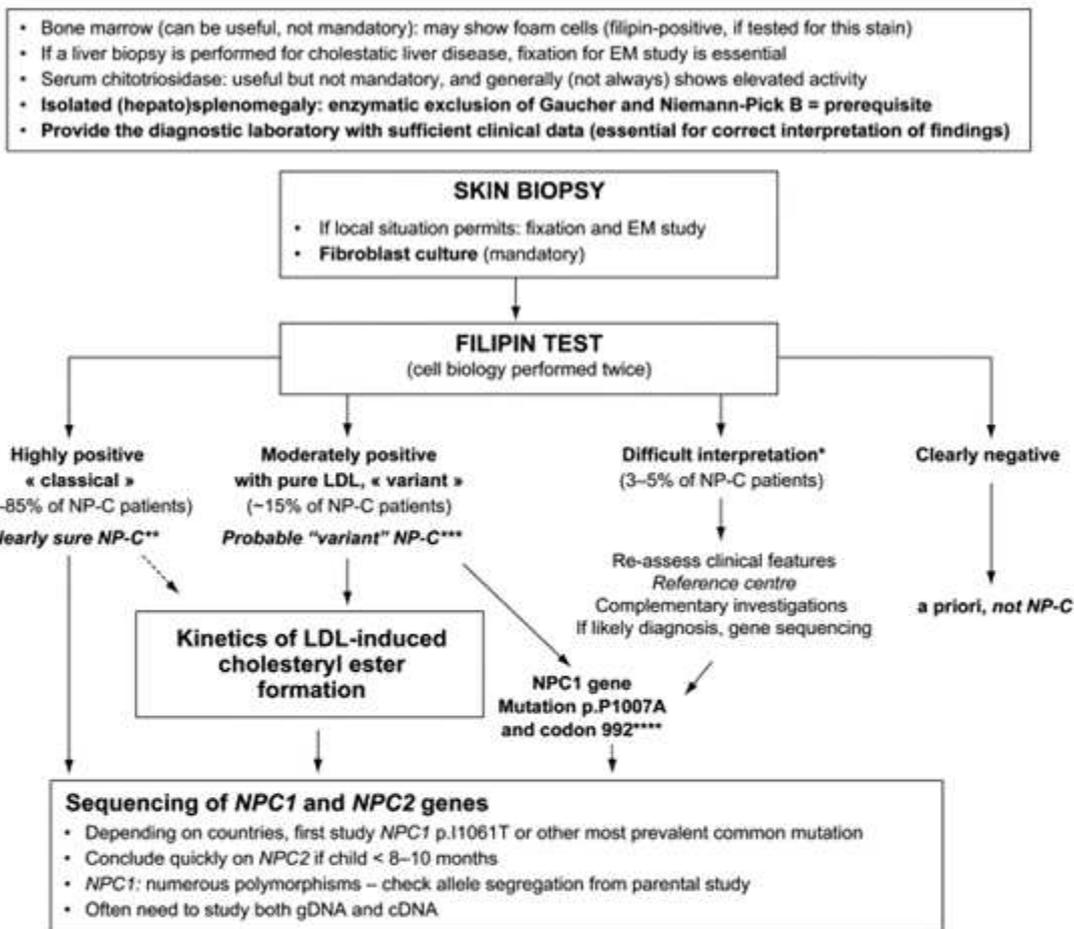
L'analyse des lipides sur tissus congelés (rate, foie, cerveau) effectuée dans un laboratoire spécialisé peut montrer rapidement des anomalies spécifiques.

La précocité du diagnostic est primordiale afin de permettre la meilleure prise en charge thérapeutique du patient, ainsi que la mise en place d'un conseil génétique adéquat.

4.6 Bilan & stratégie diagnostique paraclinique

Le problème majeur actuel est l'absence d'un test biochimique avec une spécificité suffisante pour être utilisé à visée de dépistage – voire mieux, de diagnostic – en utilisant un simple échantillon de sang [14,43]. La nécessité de devoir réaliser une biopsie de peau exclut d'emblée la maladie de NPC des “screening-métaboliques” habituellement effectués, retarde son diagnostic et contribue certainement à une sous-estimation de son incidence.

L'algorithme ci-dessous (algorithme 1) résume la stratégie des différents examens paracliniques à réaliser face à un patient suspect d'être atteint d'une maladie de Niemann-Pick de type C, à la fois pour poser le diagnostic et en vue d'établir le pronostic de la pathologie.



Laboratory diagnostic algorithm. *Sphingomyelinase deficiency (including late-onset type A) may give a dubious filipin pattern, with normal kinetics of LDL-induced cholesteryl ester formation – most cell lines in this group (dubious filipin pattern) are eventually categorized as 'not NPC' after genetic studies; **false positive: I-cell disease (but very different clinical features); ***heterozygotes may show a pattern (filipin staining and kinetics of LDL-induced cholesteryl ester formation) similar to that in "variant" patients; ****in many countries, NPC1 p.P1007A or different missense mutations on codon 992 constitute the most frequent "variant" mutations. *Note:* Genetic studies can also be undertaken if clinical symptoms are very suggestive of a diagnosis of NP-C, even with a negative result from filipin testing.

Algorithme 1 : Stratégie diagnostique paraclinique dans la maladie de NPC

Notons enfin qu'une étude récente indique que le plasma des patients atteints aurait un profil spécifique d'oxystérol et pourrait être utilisé comme biomarqueur de la maladie. Cette observation pourrait impacter les stratégies diagnostiques dans le futur [14,43,56,60].

5. Pronostic, échelle de sévérité, suivi de la maladie, enjeux thérapeutiques :

5.1 Pronostic

Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des patients atteints de la maladie de NPC meurent prématurément. Cependant, la durée d'évolution est très variable et est fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques [1]. A l'exception des rares formes fatales avant l'âge de 6 mois par défaillance hépatique ou respiratoire, la sévérité de la maladie est ainsi représentée par l'atteinte neurologique et ses complications (dysphagie → pneumopathies d'inhalation, dénutrition) [46,48]. Dans la majorité des cas, l'atteinte neurologique débute dans l'enfance ou la préadolescence [2].

Du fait des modes de présentation variés de la maladie, un grand nombre de spécialistes peuvent être concernés par la maladie de NPC : néo-natologistes, pédiatres, pneumologues, généticiens, hématologistes, pédiatres spécialisés en gastro-entérologie, médecins généralistes, internistes, neurologues et psychiatres. Les patients atteints doivent être dirigés vers un centre de référence ou de compétence spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge des maladies lysosomales.

5.2 Echelle de sévérité et suivi de la maladie

Afin d'évaluer la progression de la maladie et la réponse au traitement, il est important d'évaluer le degré de handicap lié à l'atteinte neurologique. Certains auteurs se sont, de fait, appliqués à développer une échelle d'évaluation de sévérité de la maladie, basée sur l'atteinte de 4 paramètres neurologiques-clé (la marche, la manipulation, le langage et la déglutition)

[34]. Aux déficits dans chacune de ces fonctions sont assignés des scores numériques allant du plus léger au plus sévère. Chacun des scores a été pondéré pour développer un score fonctionnel global qui correspond à la somme des sous scores obtenus pour chacune des 4 fonctions [34] (tableau 4).

NP-C functional disability rating scale

Ambulation	Score	Language	Score
Normal	1	Normal	1
Autonomous ataxic gait	2	Mild dysarthria ^d	2
Outdoor assisted ambulation	3	Severe dysarthria ^e	3
Indoor assisted ambulation	4	Non-verbal communication	4
Wheelchair bound	5	Absence of communication	5
Manipulation		Swallowing	
Normal	1	Normal	1
Slight dysmetria/dystonia ^a	2	Occasional dysphagia	2
Mild dysmetria/dystonia ^b	3	Daily dysphagia	3
Severe dysmetria/dystonia ^c	4	NG tube or gastric button feeding	4

Abbreviations: NG, nasogastric.

- a Autonomous manipulation.
- b Requires help for tasks but able to feed self.
- c Requires help for all activities.
- d Understandable.
- e Only comprehensible to certain family members.

Tableau 4 : Score de sévérité dans la maladie de NPC.

L'utilisation de ce score fonctionnel est très utile pour le suivi longitudinal des patients atteints de la maladie de NPC au long cours. Bien que ce score nécessite encore une validation formelle, il a été utilisé pour démontrer les différences de sévérité et de vitesse d'évolution de la maladie en fonction des différentes formes cliniques [37].

Comme tous les scores fonctionnels, celui-ci est sujet à des variations journalières. Il faut donc tenir compte des meilleures performances observées au cours de la semaine ou du mois précédent l'évaluation.

D'autres auteurs ont développé des échelles de sévérité [47,48], dont une fondée sur 5 stades [32].

Stages of severity of NPC	
Stage	Characteristics
Stage 0	The disease has been diagnosed biochemically, histologically, or molecularly/genetically, but there is no obvious impairment or symptoms that are typical of the disease.
Stage I	Initial symptoms, such as minor movement disorders and cognitive difficulties, are present, but are sometimes only recognizable upon close observation; at first glance patients appear almost normal. <ul style="list-style-type: none"> ● Sometimes slightly unsteady gait, but patients can walk unassisted for longer stretches and can usually climb stairs unassisted ● Mild dystonia or ataxia ● Saccadic horizontal eye movements are slowed down ● Vertical supranuclear gaze palsy is not fully developed (e.g. only upwards or downwards) ● Speech is somewhat slowed, but a differentiated conversation is likely (e.g. sentence structure with grammatical variety, use of abstract or emotional subjects are possible, content is easily understood)
Stage II	Increasing cognitive impairment and easily noticeable motor disorders develop. <ul style="list-style-type: none"> ● Increasingly unsteady gait, balance problems, wide-based gait, but still able to walk independently for shorter distances (i.e. more than 100 m); may need assistance climbing stairs ● Athetotic movements, obvious ataxias or dystonias ● Obvious vertical supranuclear gaze palsy ● Dysarthria; slurred, slowed, unclear speech; conversations still possible, but sometimes difficulty with articulation; problems expressing own ideas (e.g. reduced to simple grammatical structures, depleted vocabulary)
Stage III	Considerable cognitive impairment and motor dysfunction; nursing care needed around the clock. <ul style="list-style-type: none"> ● Can walk independently only with support and only for a few metres ● Needs substantial help eating, dressing, with personal hygiene, etc. ● Incontinence ● Substantial impairment caused by ataxia, dystonia or athetosis ● Speech very limited, reduced to one- or two-word sentences; differentiated conversation no longer possible (e.g. own thoughts and emotions can only be verbally expressed to a very limited degree, abstract ideas can no longer be expressed verbally)
Stage IV	Neurological deficits make walking impossible; vegetative state; unable to speak or articulate in a comprehensive manner (such patients were not studied in this sample)

Le profil d'anomalies biochimiques ne peut en aucun cas être utilisé comme critère prédictif de sévérité [1,2].

5.3 Enjeux thérapeutiques

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de traitement spécifique capable de modifier le cours évolutif de la maladie de NPC [1,11].

Pour tenter d'améliorer les nombreuses atteintes liées à la maladie et la qualité de vie des patients, le traitement consistait en des mesures d'accompagnement et des médicaments symptomatiques, utiles mais d'efficacité variable [1].

Sur le plan neurologique, ces traitements peuvent associer des antidépresseurs tricycliques ou des stimulants du système nerveux central pour la cataplexie, des antiépileptiques pour l'épilepsie, des anticholinergiques ou des injections de toxine botulique pour la dystonie et les tremblements, de la mélatonine pour les troubles du sommeil.

L'hypersalivation peut être traitée par des petites doses d'atropine orale ou par des injections de toxine botulique dans les parotides ou les glandes sous-maxillaires.

En cas de dysphagie sévère, la pose d'une sonde de gastrostomie peut être discutée afin de prévenir le risque de dénutrition, de déshydratation et surtout celui de pneumopathie d'inhalation qui est la conséquence la plus grave de la dysphagie.

On peut palier aux troubles gastro-intestinaux par des antidiarrhéiques, un régime adapté ou encore par un programme de rééducation intestinale.

L'antibiothérapie prophylactique peut prévenir les infections pulmonaires ; les bronchodilatateurs et la kinésithérapie respiratoire sont utilisés dans les rares cas d'atteinte pulmonaire primitive [1,10].

Les essais thérapeutiques utilisant des hypocholestérolémiants, bien qu'entraînant une réduction significative du taux de cholestérol plasmatique et hépatique, n'ont pas montré de bénéfices sur l'évolution des troubles neurologiques [1,2].

Avec l'autorisation de mise sur le marché en Europe en 2006 du Miglustat et le développement en cours d'autres traitements spécifiques, il est possible d'envisager comme but thérapeutique une stabilisation de la maladie neurologique [10,40,54].

Le Miglustat est un petit imino-sucre capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, de diminuer la concentration des glycosphingolipides dans le cerveau, de diminuer les anomalies neuropathologiques, de retarder l'apparition des symptômes neurologiques et de prolonger la survie. Il réduirait également la fréquence des symptômes psychiatriques observés chez les patients atteints de la maladie de NPC [1,27].

La dose recommandée de Miglustat chez les adolescents et les adultes est de 200 mg trois fois par jour ; chez les enfants entre 4 et 12 ans, la posologie doit être adaptée à la surface corporelle [1].

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont gastro-intestinaux (diarrhée, flatulences) entraînant un amaigrissement, ainsi que des tremblements. Ces effets tendent à diminuer avec le temps et ont pu être minimisés par des mesures spécifiques (régime sans féculents). Une diminution modérée des plaquettes peut être observée [1].

Ce traitement doit être débuté immédiatement chez les patients présentant une atteinte neurologique quelle qu'elle soit. En général, il doit être poursuivi tant que des effets bénéfiques sont rapportés et tant que le rapport bénéfices / effets secondaires est acceptable.

La décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement doit être prise au cas par cas [1].

En pratique, la plupart des patients atteints de la maladie de NPC reçoivent des traitements multiples et des suppléments alimentaires [1].

THESE SOUTENUE PAR: Robin FENDER

TITRE: La maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques : revue de la littérature

CONCLUSION

Nous avons voulu consacrer notre travail de thèse à l'étude de l'association entre maladies neurométaboliques, et plus particulièrement la maladie de Niemann-Pick de type C, et les troubles psychiatriques afin de montrer l'intérêt, pour nous psychiatres, de connaître ces pathologies.

Dans un premier temps, une approche générale nous a permis de montrer que de nombreuses maladies neuro-métaboliques sont susceptibles de se présenter initialement par des symptômes psychiatriques, notamment psychotiques. Nous avons vu que l'importance de ces signes peut masquer l'atteinte cognitive et une atteinte motrice discrète, retardant ainsi le diagnostic. Il est donc important de rechercher systématiquement, et de manière répétée dans le temps, ces symptômes neurologiques, même en présence d'examen d'imagerie normaux. Le recensement de tous les patients atteints paraît nécessaire pour établir une sémiologie utile au diagnostic.

De même, nous avons noté qu'une meilleure connaissance des éléments cliniques de ces pathologies neuro-métaboliques pourrait aider les praticiens à ne pas passer à côté d'un diagnostic rare, mais aussi, à éviter des examens invasifs, chers et souvent non nécessaires, ou d'instaurer des thérapeutiques inappropriées. L'étiquette psychiatrique que peut avoir un patient atteint constitue souvent un frein majeur dans la démarche diagnostique. Le diagnostic étiologique conditionne le pronostic et fixe le cadre thérapeutique ; il est donc

important de conserver une démarche clinique passant par une approche globale du patient et par un examen physique scrupuleux.

Enfin, nous avons montré qu'il paraît essentiel de se concentrer sur ces pathologies puisque des thérapeutiques spécifiques existent, pouvant ralentir la progression des signes dans certains cas, d'autant plus lorsqu'elles sont instaurées de manière précoce.

Dans un second et troisième temps, nous avons montré à quel point la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) illustre bien ces points en s'intéressant tout d'abord aux données épidémiologiques et physiopathologiques puis aux différentes formes cliniques observables de la maladie. Nous avons à cet égard rappelé les étapes de la genèse du concept de maladie de Niemann-Pick type C en tant qu'entité spécifique et pathologie du transport intracellulaire des lipides, et en particulier, du cholestérol.

Nous avons insisté sur le fait que le diagnostic des formes adultes de la maladie de NPC est rendu difficile par le caractère relativement non spécifique des signes initiaux, notamment lorsque ces signes sont psychiatriques (des investigations supplémentaires seraient nécessaires pour décrire plus finement la clinique psychiatrique) ou cognitifs. Nous nous sommes intéressés à l'importance pour un psychiatre de savoir reconnaître les signes spécifiques et quasi constants, notamment la paralysie supra-nucléaire verticale, ou la splénomégalie (importance de l'échographie abdominale). Nous avons envisagé un algorithme diagnostique lorsque le psychiatre relève des singularités ou des atypicités dans un tableau clinique ; celui-ci se doit en effet d'adresser son patient à la spécialité médicale concernée. Un examen rigoureux est d'autant plus pertinent lorsqu'il existe des antécédents familiaux de maladies neuro-métaboliques, suggérant une susceptibilité accrue. Il ne faut pas hésiter à répéter cet examen clinique dans le temps, d'autant plus lorsque le tableau s'enrichit de nouveaux symptômes et/ou si une résistance aux thérapeutiques psychotropes

engagées apparaît. Nous avons conclu à la fin de ce chapitre sur le fait que la rareté de la maladie de NPC, l'hétérogénéité des présentations, le caractère non spécifique de certains symptômes, la démarche diagnostique longue et techniquement difficile, ainsi que l'absence de consensus concernant les moyens d'évaluation et de suivi des patients pouvaient représenter autant de défis à la prise en charge de la maladie et contribuent certainement à une sous-estimation de son incidence. De plus, nous avons vu que l'éventualité d'un diagnostic psychiatrique initial erroné (schizophrénies ou troubles schizophréniformes) pouvait conduire à s'interroger sur la question du diagnostic différentiel et nous nous sommes penchés sur l'intégralité de ces diagnostics.

Nous nous sommes ensuite intéressés lors d'une quatrième partie à la démarche diagnostique paraclinique face à un patient suspect d'être atteint de la maladie de Niemann-Pick de type C. Nous avons exposé et discuté tout au long de ce chapitre les différentes approches du diagnostic de laboratoire de la maladie.

Dans une cinquième partie, nous avons exposé les données concernant le pronostic et le suivi de la maladie de NPC, ainsi que les différents enjeux thérapeutiques. C'est aussi dans ce chapitre que nous avons montré, là encore, à quel point il est indispensable de pouvoir diagnostiquer cette maladie du fait de l'existence d'un traitement pouvant ralentir la progression des symptômes neurologiques et psychiatriques, d'autant plus lorsqu'il est instauré de manière précoce.

Compte tenu de ces éléments, il paraît légitime aujourd'hui de soulever l'hypothèse qu'une partie des patients traités pour schizophrénie ou trouble schizophréniforme présentant des atypicités, ou des signes neurologiques ou systémiques de façon concomitante, souffriraient en réalité d'une maladie de NPC, ou du moins d'une maladie neuro-métabolique. Ainsi, la prévalence de la maladie de NPC est très probablement grandement

sous-estimée en population psychiatrique. L'objectif d'un prochain travail de recherche réalisé au sein du CHU de Grenoble sera d'étudier la prévalence exacte de la pathologie au sein de cette population cible et de déterminer s'il paraît légitime ou non de proposer un dépistage systématique de cette pathologie dans ce type de population cible (sélectionnée au préalable à l'aide critères d'inclusion et d'exclusion).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 13/10/2014

LE DOYEN

J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur Th. BOUGEROL

Références bibliographiques

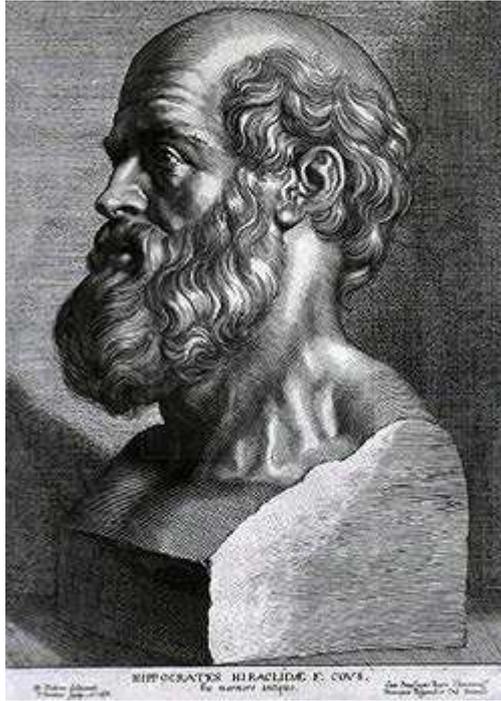
- [1] Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 2009;98 (1-2):152-65.
- [2] Tyvaert L, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Troubles psychiatriques révélateurs d'une maladie de Niemann-Pick de type C à l'âge adulte. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161 (3): 318-22.
- [3] Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clin Gen* 64 2003; 269-81.
- [4] Patterson MC, Vanier MT, Suzuki K, Morris JA, et al. Niemann-Pick disease type C : a lipid trafficking disorder, in : C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, B. Childs, B. Vogelstein (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York (2001) pp 3611-33.
- [5] Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, et al. The National History of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis* 30 2007; 51-59.
- [6] Wraith JE, Imrie J. *Understanding Niemann-Pick disease type C and its potential treatment*. Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2007.
- [7] Pentchev PG, Comly ME, Kruth HS, Tokoro T, et al. Group C Niemann-Pick disease: faulty regulation of low-density lipoprotein uptake and cholesterol storage in cultured fibroblasts. *FASEB J.* 1 1987 ; 40-45.
- [8] Sedel F. Diagnostic clinique des formes de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C. *Arch Pediatr* 2010; 17 (Suppl. 2):S50-3.
- [9] Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: An update. *Mol Genet Metab* 2012; 106 (3): 330-44.
- [10] Turpin JC, Baumann N. Manifestations psychiatriques ou cognitives inaugurales dans les neuropilidoses de l'adulte. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 (6-7 Pt.1): 637-47.
- [11] Bonnot O, Leroy A, Lucanto R, et al. Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann-Pick de type C quand est psychiatre d'enfant et d'adolescent ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2011; 59:385-91.

- [12] Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006; 18(2):158-70.
- [13] Sévin M, Lesca G, Baumann N, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C.
Brain 2007; 130(Pt 1):120-33.
- [14] Vanier MT. Niemann-Pick disease type C.
Orphanet J Rare Dis 2010; 5:16.
- [15] Sedel F, Baumann N, Turpin JC, et al. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults.
J Inherit Metab Dis 2007;30(5):631-41.
- [16] Turpin JC, Lefèvre M, Colsch B, et al. Les formes psychiatriques de la maladie de Niemann-Pick type C.
Ann Med Psychol (Paris) 2004;162:60-3.
- [17] Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, et al. Niemann-Pick disease type C in adults.
J Inherit Metab Dis 2002;25(6):491-500.
- [18] Walterfang M, Velakoulis D. Niemann-Pick disease type C in adulthood-a psychiatric and neurological disorder.
Eur Psychiatr Rev 2010;3(1):16-20.
- [19] Bonnot O. Niemann-Pick disease type C – example of an inborn error of metabolism producing psychiatric manifestations.
Eur Psychiatr Rev 2011;4(2):84-8.
- [20] Tranchant C. La maladie de Niemann-Pick de type C.
Prat Neurol 2011;2:229-36.
- [21] Sandu S, Jackowski-Dohrmann S, Ladner A, et al. Niemann-Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male.
Eur Child Adolesc Psychiatry 2009;18(9):583-5.
- [22] Turpin JC, Masson M, Baumann N. Clinical aspects of Niemann-Pick type C disease in the adult.
Dev Neurosci 1991;13(4-5):304-6 [Review].
- [23] Van de Vlasakker CJ, Gabreëls FJ, Wijburg HC, Wevers RA. Clinical features of Niemann-Pick disease type C. An example of the delayed onset, slowly progressive phenotype and an overview of recent literature.
Clin Neurol Neurosurg 1994;96(2):119-23.
- [24] Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, et al. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotype variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing.
Biochim. Biophys. Acta 1991; 328-37

- [25] Garver WS, Francis GA, Jelinek D, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet* 2007; 143 : 1204-11.
- [26] Staretz-Chacham O, Choi JH, Wakabayashi K, et al. Psychiatric and Behavioral Manifestations of Lysosomal Storage Disorders. *Am J Med Genet* 2010; 153B : 1253-65.
- [27] Webber D, Klünemann HH. Psychiatric Manifestations of Niemann-Pick Disease. *J Inherit Metab Dis* 2011; 4(1):25-31
- [28] Battisti C, Tarugi P, Dotti MT, et al. Adult-Onset Niemann-Pick Type C Disease: A Clinical, Neuroimaging, and Molecular Genetic Study. *Movement Disorders*, Vol.18, N°11, 2003.
- [29] Campo J, Stowe R, Slomka G, et al. Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence: a case of Niemann-Pick disease, type C. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1998; 40:126-129.
- [30] Davidson C, Walkley S. Niemann-Pick Type C Disease – Pathophysiology and Future Perspectives for Treatment. *J Inherit Metab Dis* 2010; 3(2):22-8.
- [31] Harzer K, Beck-Wödl S, Bauer P. Niemann-Pick Disease Type C: New Aspects in a Long Published Family – Partial Manifestations in Heterozygotes. *JIMD Rep* 2014; 12:25-9.
- [32] Higgins JJ, Patterson MB, et al. A Clinical staging classification for type C Niemann-Pick disease. *Neurology* 1992 Dec; 42(12):2286-90.
- [33] Xiong H, Bao XH, Zhang YH, et al. Niemann-Pick disease Type C: analysis of 7 patients. *World J Pediatr*, Online First, May 2011.
- [34] Iturriaga C, Pineda M, Fernandez-Valero EM, et al. Niemann-Pick C disease in Spain: Clinical spectrum and development of a disability scale. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 249:1-6.
- [35] Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, Pentchev PG, et al. Free sphingoid bases in tissues from patients with type C Niemann-Pick disease and other lysosomal storage disorders. *Biochim. Biophys. Acta* 1226 (1994) 138-144.
- [36] Trouard TP, Heidenreich RA, Seeger JF, et al. Diffusion tensor imaging in Niemann-Pick Type C disease. *Pediatr Neurol* 33 (2005) 325-330.
- [37] Pineda M, Wraith JE, Sedel F, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick Type C disease (NPC) : a multicentre retrospective survey.

- J Inherit Metab Dis 31 (Suppl. 1) (2008) 98.
- [38] Millat G, Marcais C, Rafi MA, et al. Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1321-29.
- [39] Klarner B, Klünemann HH, Lürding R, et al. Neuropsychological profil of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007 Feb; 30(1):60-7.
- [40] Klünemann HH, Santosh PJ, Sedel F. Treatable metabolic psychoses that go undetected: What Niemann-Pick type C can teach us. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012 Sep; 16(3):162-9.
- [41] Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA. Adult-Onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(4):528-9.
- [42] Abel LA, Walterfang M, Fietz M, et al. Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology* 2009; 72(12):1083-6.
- [43] Mengel E, Klünemann HH, Lourenço C, et al. Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 2013 Oct 17; 8:166.
- [44] Llyod-Evans E, Platt FM. Lipids on trial : the search for the offending metabolite in Niemann-Pick type C disease. *Traffic* 2010; 11:419-28.
- [45] Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 2012; 78:1560-67.
- [46] Walterfang M, Chien YH, Imrie J, et al. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7-76.
- [47] Yanjanin NM, Velez JI, Gropman A, et al. Linear Clinical Progression, Independent of Age of Onset, in Niemann-Pick Disease, Type C. *Am J Med Genet Part B* (2009) 153B:132-40.
- [48] Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, et al. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 2009; 98(3):250-4.
- [49] Lossos A, Schlesinger I, Okon E, et al. Adult-Onset Niemann-Pick type C disease. Clinical, biochemical, and genetic study.

- Arch Neurol 1997 Dec;54(12):1536-41.
- [50] Love S, Bridges LR, Case P. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. Brain 1995;118:119-129.
- [51] Omura K, Suzuki Y, Norose N, et al. Type C Niemann-Pick Disease : Clinical and Biochemical Studies on 6 Cases. Brain 1989;11:57-61.
- [52] Elleder M, Jirasek A, Smid F, et al. Niemann-Pick Disease Type C. Study on the Nature of the Cerebral Storage Process Acta Neuropathol 1985;66:325-336.
- [53] Elleder M, Jirasek A, Vlk J. Adult neurovisceral lipidosis compatible with Niemann-Pick disease type C. Virchows Arch 1998;401:35-43.
- [54] Patterson MC, Vecchio D, Prady H, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol 2007;6(9):765-72.
- [55] Dumontel C, Girod C, Dijoud F, et al. Fetal Niemann-Pick disease type C : ultrastructural and lipid findings in liver and spleen. Virchows Arch 1993;422:253-259.
- [56] Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. J Neurol 2014;261(Suppl 2):S559-S568.
- [57] Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, et al. Niemann-Pick disease type C in a 68-year-old patient. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:997-998.
- [58] Walterfang M, Fietz M, Abel L, et al. Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. J Inherit Metab Dis 2009;32(Suppl 1):S221-S226.
- [59] Burlina A. Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features. J Neurol 2014;261(Suppl 2):S525-S527.
- [60] Bauer P, Balding DJ, Klünemann HH, et al. Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric symptoms: findings from the ZOOM study. Hum Mol Genet 2013;22(21):4349-4356.
- [61] Vanier MT. Niemann-Pick C disease : history, current research topics, biological and molecular diagnosis. Arch Ped 2010;17:S41-S44.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.