



HAL
open science

Étude de dépistage de la maladie de Niemann-Pick de type C dans une population psychiatrique : résultats préliminaires

Sandra Sampietro

► **To cite this version:**

Sandra Sampietro. Étude de dépistage de la maladie de Niemann-Pick de type C dans une population psychiatrique : résultats préliminaires. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01958163

HAL Id: dumas-01958163

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01958163>

Submitted on 3 Jan 2019

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 SID 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/juridique/droit-auteur>

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

**ETUDE DE DEPISTAGE DE LA MALADIE
DE NIEMANN-PICK DE TYPE C DANS UNE POPULATION
PSYCHIATRIQUE : RESULTATS PRELIMINAIRES**

THESE

Présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

DIPLÔME D'ETAT

par

Sandra SAMPIETRO

[Données à caractère personnel]

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Grenoble

Le 26 Septembre 2016,

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN,	Assesseur
Monsieur le Docteur Julien FAURE,	Assesseur
Monsieur le Docteur Gérard BESSON,	Assesseur
Madame le Docteur Claire BUIS	Directrice de thèse

**ETUDE DE DEPISTAGE DE LA MALADIE
DE NIEMANN-PICK DE TYPE C DANS UNE POPULATION
PSYCHIATRIQUE : RESULTATS PRELIMINAIRES**

THESE

Présentée pour l'obtention du doctorat en médecine

DIPLÔME D'ETAT

par

Sandra SAMPIETRO

[Données à caractère personnel]

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Grenoble

Le 26 Septembre 2016,

Devant le jury composé de :

Président du jury :

Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN Assesseur

Monsieur le Docteur Julien FAURE Assesseur

Monsieur le Docteur Gérard BESSON Assesseur

Madame le Docteur Claire BUIS Directrice de thèse

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBLOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry BOUGEROL,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils avisés pour améliorer l'étude de NPC mais surtout pour vos enseignements tout au long de mon internat et plus particulièrement pour vos apports cliniques lors des visites du vendredi matin. Vos connaissances et votre expérience sont sources d'estime pour moi.

A Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury, pour ton enseignement et tes conseils tout au long de mon internat, à des moments clés de ma formation.

A Monsieur le Docteur Julien FAURE,

Je vous remercie pour avoir porté de l'intérêt et accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Gérard BESSON,

Je vous remercie d'avoir porté cette étude et pour tous les échanges que nous avons eu autour de la maladie de Niemann-Pick de type C. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Madame le Docteur Claire BUIS,

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée en me proposant ce travail et de l'avoir dirigé avec compétence. Merci pour tes remarques pertinentes et tes conseils bienveillants au cours de la réalisation de ce travail. Je ne te remercierais jamais assez de m'avoir initié à la psychiatrie et de m'avoir fait aimer notre si belle, bien que complexe, spécialité.

Aux co- investigateurs de l'étude, Dr.Cambier, Dr.Séchier, Dr.Piero,Dr.Besson, Dr.Janvier,
Pour avoir participé à l'étude et aidé aux recrutements des patients.

Aux Dr.Corne, Dr. Latour,

Pour avoir participé à l'étude en analysant les prélèvements sanguins.

Au laboratoire Actelion,

Pour avoir financé cette étude.

A Caroline Rzepa,

Pour ton aide à la réalisation de cette étude, pour les tests statistiques et pour ton amitié.

Aux Docteurs Samuel Bultau, Annie Laurent, Christelle Prost, Giovanna Venturi, Radu Hutanu, Elsa Terrier, Béatrice Audrain, Brigitte Assouline, Aurélie Mellier, Lise Machet, Virginie Noel, Nicole Janvier, Pierre Murry, Caroline Zielonka, Badis Benkahoua,

Pour m'avoir accueillie dans vos services, pour m'avoir enseigné et fait partager votre expérience de la psychiatrie.

Aux Docteurs Lucie Pennel et Maurice Dematteis,

Pour m'avoir fait découvrir votre spécialité, l'addictologie.

Aux docteurs des "spécialités" et l'équipe paramédicale,

Pour votre enseignement de "la médecine somatique", votre gentillesse et votre travail quotidien auprès des patients. C'est un plaisir de travailler ensemble !

A mes nouveaux collègues du Pôle Voironnais, Giovanna, Clotilde, Yvette, Emilie, Badis, Carmen, Benjamin, Caroline, Anne-Cécile, Sophie, Devi,

Merci pour votre accueil, pour votre gentillesse, pour votre soutien et votre professionnalisme. Je continue à apprendre chaque jour à vos côtés.

A toutes les équipes soignantes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler pendant mon internat, vous m'avez beaucoup appris : DV 1er, Médecine légale, UPMI, Esquirol, Cadipa, CMP Saint-Egrève enfants, Ferrus.

A celle de H. Berlioz, avec laquelle j'ai le plaisir de travailler depuis plus d'un an. **A Badis**, quel plaisir de travailler à tes côtés. J'espère continuer notre collaboration professionnelle aussi longtemps que possible. **A mes supers secrétaires, Prèle, Laetitia**, pour votre professionnalisme, votre dynamisme, votre gentillesse et pour la relecture de ce travail **A Martine**, pour la richesse de nos échanges cliniques, pour tes remarques pertinentes. Nos discussions vont me manquer. **A Catherine, Marlène, Cinthia, Michèle, Odile, Laure, Félix, Laetitia, Bastien, Etienne, Béatrice, Jacqueline, Hadda, Nora...** pour votre accueil et tout ce que j'apprends de nos échanges quotidiens.

Aux patients que j'ai rencontrés, qui font la richesse de ce métier et qui m'obligent chaque jour à me remettre en question et à donner le meilleur de moi-même.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours encouragée, pour m'avoir laissée faire mes choix sans me juger et pour m'avoir soutenue tout au long de ces longues études. Je vous dois énormément et même plus. J'espère connaître la même vie heureuse que vous avez connue.

A Thomas,

Pour ton soutien et ta présence au quotidien. Je ne regrette pas d'avoir quitté "mon " sud-ouest pour te suivre au bout de la France. Tu t'en sors pas si mal, à vivre avec une psychiatre!

A Giulia,

Pour avoir chamboulé notre vie depuis 9 mois. Tes sourires, ta joie de vivre sont les plus beaux des remèdes. Tu nous apprends chaque jour notre nouveau rôle de parents. Tu es notre plus grande fierté !

A ma famille,

Avec toute mon affection.

A Lorenzo, la vie est parfois si cruelle. J'aurais aimé que tu sois présent aujourd'hui.

A "tatie", pour ta générosité, pour ta force de vivre à toute épreuve. Tu es pour moi un modèle à suivre. Le plus beau compliment que l'on puisse me faire "tu es comme ta tante"...

A mes grand-mères, pour leur amour, leur gentillesse et leur savoir.

A ma belle-famille, pour m'avoir accueillie dans votre famille et pour votre affection.

A mes amis,

A Elo, pour ton amitié de toujours, pour nos fous rires et tous nos bons souvenirs !

A mes amis de Bordeaux, Steph, Mayou, Mayon, Amira, Ariane, Céline, Maxou, Caillou, J.M, pour votre amitié, votre soutien au cours de l'externat, pour toutes les soirées médecines, les soirées "café des sports", les WEI, la "calle ocho", pour Gwada etc... Prochaine destination?

Aux nouveaux copains, Aurélie, Emilie, Julie, Jé, Loic, Jean-Mich, Greg, Flo, Thomas P, Pauline, Malex, Florie, Yo, Fanny... Pour toutes les bringues... et celles à venir...

A mes co internes, Sophie, Zohra, Robin, Nicolas C, Benjamin G, Pierre C, Camille R, Camille Q, Louis Marie, Manuel, Ryad, Nicolas V., Mathieu, Nedjma, Vanina, Devi, Jeremi, Isabelle, Sylvain, Emmanuel, Adrien, pour les soirées Callaghan du vendredi soir, pour les cinepsy, les pokerpsy, les réunions de l'AIPG etc.....L'internat a filé à toute vitesse à vos cotés!

RESUME

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie neuro-métabolique, génétique, rare, caractérisée par un défaut de transport de cholestérol intracellulaire entraînant une accumulation de sphingolipides au niveau du cerveau. La prévalence de la maladie évaluée à 1 pour 125 000 naissances est probablement sous-estimée à cause du phénotype hétérogène et d'une forme moins sévère chez l'adulte. Les signes psychiatriques à type de symptômes psychotiques peuvent être concomitants ou précédés les signes neurologiques. **Objectif** : L'objectif de cette étude est de rechercher au sein d'une population de patients psychotiques adultes (schizophrénie, troubles schizophréniformes) ceux présentant une maladie de Niemann-Pick de type C afin d'en estimer la prévalence et de déterminer la nécessité d'un éventuel dépistage systématique au sein de cette population cible. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude biomédicale à visée épidémiologique, menée dans le bassin de santé des départements de l'Isère et de la Savoie, dans une population de patients adultes présentant des symptômes psychotiques avec caractéristiques atypiques à savoir des hallucinations visuelles, une catatonie, une fluctuation des symptômes, une réaction inhabituelle ou paradoxale au traitement, une confusion, une altération cognitive progressive. Les patients inclus dans l'étude bénéficient d'un prélèvement sanguin à visée diagnostique. **Résultats** : La cohorte est constituée de 22 patients, 8 femmes et 14 hommes, âgés entre 21 et 70 ans. Trente patients ont été présélectionnés mais 8 patients ont refusé de participer à l'étude. Onze patients ont bénéficié d'un dépistage de la maladie de Niemann-Pick de type C : par génotypage pour 6 patients et par dosage des oxysterols pour 5 patients. Aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie de peau avec test à la Filipine, les résultats des prélèvements sanguins n'étant pas en faveur d'une maladie de Niemann-Pick de

type C. **Discussion:** Parmi les 22 patients de notre cohorte, aucun cas de maladie de Niemann-Pick de type C n'a été trouvé. Ces résultats préliminaires encouragent à poursuivre l'étude même si le faible effectif de patients ne permet pas, pour l'instant, une estimation de la prévalence de la maladie de Niemann-Pick de type C dans notre population. La méconnaissance des maladies organiques à expression somatique par les psychiatres, la sévérité de la maladie psychiatrique, le refus de certains patients de participer à l'étude pourraient expliquer le manque de puissance de notre étude. Il semble important de poursuivre la sensibilisation des psychiatres au repérage de cette maladie afin d'en permettre une prise en charge précoce et optimale.

Mots-clés : Maladie de Niemann-Pick de type C, Troubles psychiatriques, Prévalence.

ABSTRACT

Niemann-Pick disease type C (NPC) is a neurometabolic disease, genetic, rare, characterized by a defect in intracellular cholesterol transport resulting in an accumulation of sphingolipids in the brain. The prevalence estimated at 1 in 125,000 births is probably underestimated because of the heterogeneous phenotype and a less severe form in adults. Psychotic symptoms may be preceded or concomitant neurological signs. **Objective** : The objective of this study is to look within a population of adult psychotic patients (schizophrenia, schizophreniform disorders) those with NPC disease in order to estimate prevalence and determine the need for a possible systematic screening in the target population. **Methods** : This is a biomedical study for epidemiological purposes, conducted in the health pool of Grenoble and Savoie, in a population of adult patients with psychotic symptoms with atypical features namely visual hallucinations, catatonia, fluctuation of symptoms, an unusual reaction paradoxical treatment, confusion, progressive cognitive impairment. The characteristics of psychiatric illness and neurological disease are searched during an interview with award of a M.I.N.I and implementation of a neurological examination. Patients in the study receive a blood sample for diagnostic purposes. **Results** : The cohort consists of 22 patients, 8 women and 14 men, aged between 21 and 70 years. oxysterols for 5 patients. Thirty patients were pre selected but 8 patients were not involved in the study, including 4 patients because of too severe psychiatric disease and 4 patients refused blood sampling due to significant cenesthetic hallucinations. Eighteen patients or 82% had visual hallucinations, 82% of patients had mental confusion, catatonia 50%, 41% significant fluctuation of symptoms, 36% an unusual reaction to treatment, 27% cognitive impairment. Eleven patients underwent a NPC disease screening with a blood test: Genotyping for 6 patients and dosing oxysterols

for 5 patients. No patient received a skin biopsy to test for Filipine, the results of blood tests are not in favor of Niemann-Pick disease type C. *Discussion:* Among the 22 patients in our cohort, no cases of NPC disease was found. these preliminary results are encouraging to continue to study even if the small number of patients can not yet estimate the prevalence of NPC disease in our population. Ignorance of organic diseases spsychiatrists, severity of psychiatric illness, the refusal of some patients to participate in the study could explain the lack of power of our study. It seems important to continue raising awareness of psychiatrists in the identification of this disease in order to allow early and optimal management.

Keywords : Niemann-Pick disease type C, psychiatric disorders, prevalence.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	9
RESUME.....	12
ABSTRACT.....	14
INTRODUCTION GENERALE.....	19
PREMIERE PARTIE : Etat des connaissances.....	22
1. Epidémiologie.....	23
1.1 La maladie de Niemann-Pick de type C.....	23
1.2 Les maladies de Niemann-Pick de type A et B.....	24
2. Physiopathologie de la maladie de Niemann-Pick de type C.....	24
3. Formes cliniques.....	26
3.1 La forme périnatale.....	27
3.2 La forme juvénile.....	28
3.3 Les formes à début tardif : adolescents et adultes.....	28
3.3.1 <i>Atteinte neurologique</i>	29
3.3.2 <i>Atteinte de l'oculomotricité</i>	31
3.3.3 <i>Atteinte systémique</i>	31
4. Atypicités des symptômes psychiatriques évocatrices de la maladie de NPC.....	32
5. Diagnostics différentiels.....	33
6. Examens paracliniques.....	34
6.1 Biopsie cutanée et test à la Filipine.....	34
6.2 Séquençage de l'ADN et dépistage des mutations NPC1 ou NPC2.....	35
6.3 Dosage plasmatique des oxystérols.....	35
6.4 Autres examens.....	36
7. Traitement.....	37
7.1 Traitement étiologique.....	37
7.2 Traitements symptomatiques.....	38
DEUXIEME PARTIE : Contexte de l'étude.....	40
1. Connaitre les pathologies somatiques à expression psychiatrique.....	41
1.1. Les maladies neuro-métaboliques.....	41
1.2. Limiter la durée d'évolution de la maladie sans traitement.....	42
2. Pour quelles raisons la maladie de NPC est-elle sous-diagnostiquée?.....	42
TROISIEME PARTIE : Article.....	46
1. Introduction.....	47
2. Matériel et méthodes.....	49
2.1 Design de l'étude.....	49

2.2 Population de l'étude	49
2.3 Nombre de patients à inclure dans l'étude.....	50
2.4 Présélection des patients.....	51
2.5 Inclusion.....	52
2.6 Suspicion de maladie de Niemann Pick de type C	52
2.7 Examen clinique et collecte des données.....	53
2.7.1 <i>Données générales</i>	53
2.7.2 <i>Caractéristiques de la maladie psychiatrique</i>	53
2.7.3 <i>Caractéristiques de la maladie neurologique</i>	53
2.8 Prélèvements biologiques et diagnostic de la maladie de NPC	54
2.8.1 <i>Recherche de mutations dans les gènes NPC1 et NPC2 et dosage plasmatique des oxystérols</i>	54
2.8.2 Biopsie de peau avec test à la Filipine	55
2.9 Aspects éthiques et règlementaires.....	55
3. Résultats préliminaires	55
3.1 Description de la population	55
3.1.1 <i>Données générales</i>	55
A) Antécédents psychiatriques familiaux	56
B) Comorbidités somatiques	57
C) Provenance	57
3.1.2 <i>Caractéristiques de la maladie psychiatrique</i>	57
A) Age de début des troubles.....	57
B) Diagnostic.....	57
C) M.I.N.I.....	57
D) Traitements psychotropes	58
3.1.3 <i>Caractéristiques de la maladie neurologique</i>	60
3.1.4 <i>Caractéristiques d'atypicité</i>	60
3.1.5 <i>Signes cliniques révélateurs de la maladie de NPC</i>	61
3.2 Tests de dépistage de la maladie de NPC	61
4. Discussion	62
4.1 Points forts et limites de l'étude	62
4.2 Axes d'amélioration.....	66
CONCLUSION	67
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
SERMENT D'HIPPOCRATE	88

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CMP : Centre Médico Psychologique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

NPC : Niemann-Pick de type C

PSVR : Paralyse Supranucléaire de la Verticalité du Regard

INTRODUCTION GENERALE

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) est une maladie de surcharge lysosomale associée à une anomalie du transport des lipides cellulaires qui se traduit par l'accumulation de cholestérol et de glycosphingolipides dans le cerveau et d'autres tissus. Elle est due à des mutations dans l'un des gènes, NPC1 ou NPC2. Le spectre clinique de la maladie de NPC varie de formes viscérales rapidement mortelles chez les nouveau-nés, à la forme d'une maladie neurodégénérative à progression lente chez l'adulte. Sa prévalence est variable d'une étude à une autre mais semble autour de 1 pour 120 000 naissances dans le monde. Cette maladie s'exprime à l'âge adulte principalement par une symptomatologie neurologique (syndrome cérébelleux, mouvements anormaux, crises d'épilepsie, paralysie supranucléaire de la verticalité du regard (PSVR), détérioration cognitive) qui est cependant d'apparition tardive dans l'évolution de la maladie. Des symptômes psychiatriques non spécifiques y sont souvent associés (trouble du comportement, manifestations psychotiques de type schizophrénique, hallucinations visuelles, symptômes dépressifs, troubles obsessionnels compulsifs) qui surviennent de façon concomitante voire précèdent l'apparition de ces symptômes neurologiques. La maladie de NPC peut ainsi, chez l'adulte, s'exprimer uniquement sous la forme de troubles psychiatriques isolés (Tyvaert, 2005; Webber, 2011). Elle est alors sous-diagnostiquée et son diagnostic est souvent retardé (Walterfang, 2009). Jusqu'à récemment, la prise en charge était uniquement symptomatique. L'autorisation de mise sur le marché d'un traitement, le Miglustat, a permis d'en améliorer l'évolution.

Il existe dans la littérature de nombreux cas cliniques de patients atteints par la maladie de NPC et ayant présenté des symptômes psychiatriques initialement ou au cours de l'évolution de la maladie. Une étude rétrospective récente (Maubert, 2016) portant sur une cohorte de 22 patients atteints de la maladie de NPC a montré

la présence de symptômes psychiatriques dans quatre-vingt-six pour cent des cas. Dans la moitié des cas, les symptômes psychiatriques étaient présents avant le début du diagnostic de la maladie de NPC. Cette étude va dans le sens de la littérature actuelle qui tend à montrer une sous-estimation des troubles psychiatriques dans la maladie de NPC mais aussi un probable sous-diagnostic de cette maladie dans les services de psychiatrie.

Le peu de données disponibles dans la littérature sur la prévalence de cette pathologie dans une population de patients adultes atteints de troubles psychiatriques, nous a amenés à proposer ce travail de thèse.

L'objet de cette étude est ainsi de rechercher au sein d'une population ciblée de patients psychotiques adultes (schizophrénies, troubles schizophréniformes) ceux présentant une maladie de NPC afin d'en estimer la prévalence et de déterminer la nécessité d'un éventuel dépistage systématique au sein de cette population cible.

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux données de la littérature concernant l'état des connaissances sur la maladie de NPC. Dans un second temps, nous développerons l'importance pour un psychiatre de s'intéresser aux maladies neuro-métaboliques et plus particulièrement à la maladie de NPC. Enfin, nous proposerons les résultats préliminaires de notre étude portant sur le dépistage de la maladie de NPC dans une population de patients psychiatriques adultes suivis dans les départements de l'Isère et de la Savoie.

PREMIERE PARTIE :
Etat des connaissances

1. Epidémiologie

1.1 La maladie de Niemann-Pick de type C

La maladie de Niemann-Pick de type C est une affection métabolique neuro-viscérale grave, pan-ethnique, héréditaire de transmission autosomique récessive. Cette maladie a été décrite pour la première fois par Albert Niemann en 1914 puis Ludwig Pick a caractérisé son étiopathogénie en 1933 (Davidson, 2010).

Son incidence minimale calculée en population générale est de 1 pour 150 000 naissances vivantes en France, en Angleterre et en Allemagne, alors que le chiffre de 1 pour 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) (Wraith, 2009 ; Webber, 2011). Cette fréquence est probablement sous-estimée avec une incidence réelle plus probablement autour de 1 pour 120 000 d'après le nombre de cas diagnostiqués au cours des vingt dernières années en France rapporté au nombre de naissances vivantes pour cette même période. Une des raisons qui explique ce sous-diagnostic est la méconnaissance par les médecins des pathologies neuro-métaboliques dont le nombre ne fait pourtant qu'augmenter du fait des nouvelles découvertes. Ainsi la maladie de NPC reste encore peu connue des praticiens bien que ceci semble évoluer ces dernières années du fait d'un accroissement des connaissances sur le sujet (Klünemann 2012; Burlina, 2014).

Cette pathologie est à distinguer des maladies de Niemann-Pick de type A et de type B.

1.2 Les maladies de Niemann-Pick de type A et B

La fréquence de la maladie de Niemann-Pick de type A est estimée à 1 pour 500 000 personnes en France. Elle se caractérise par un début dans la première année de vie, avec des troubles digestifs, une altération de l'état général, une hépatosplénomégalie majeure, et une atteinte neurologique sévère (arrêt du développement psychomoteur, hypotonie). La dégradation neurologique et les infections pulmonaires conduisent rapidement au décès vers l'âge de 2 ou 3 ans (Levade, 2008).

Dans la maladie de Niemann-Pick de type B, l'âge de début est très variable (jusqu'à l'âge adulte) et le signe le plus constant est l'hépatosplénomégalie parfois associée à des signes pulmonaires, et/ou à une pancytopenie. Il y a peu d'atteinte neurologique et les patients peuvent survivre jusqu'à l'adolescence voire l'âge adulte. Sa fréquence est estimée à 1 pour 200 000 personnes en France (Levade, 2008).

Ces maladies sont toutes deux causées par un déficit en enzyme, la sphingomyélinase acide, qui conduit à l'accumulation de sphingomyéline dans les cellules jusqu'à l'apoptose. Le diagnostic est confirmé grâce au dosage de l'activité de la sphingomyélinase acide. Ces deux pathologies n'ont pas de traitement spécifique.

2. Physiopathologie de la maladie de Niemann-Pick de type C

La maladie de Niemann-Pick de type C correspond à un trouble métabolique héréditaire qui appartient aux maladies lysosomales. Les lysosomes sont de petites unités qui se trouvent dans toutes les cellules du corps, excepté les globules rouges,

et qui interviennent dans le recyclage de l'organisme. Le point commun des maladies lysosomales est un dysfonctionnement de l'une des enzymes lysosomales ou des protéines de transport qui assurent le transport des substances dans ou hors du lysosome.

Contrairement aux maladies de Niemann-Pick de type A et B, causées 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 (Imrie, 2002; Vanier, 2010).

Les mutations du gène NPC1 (18q11.2) sont responsables de 95% des cas et celles de NPC2 (14q24.3) de 4% environ, le reste des patients correspondant à des cas biochimiquement prouvés sans mutation identifiée. Il n'existe pas réellement de spécificité clinique en fonction du gène muté (Imrie, 2002; Walterfang, 2009). Cependant, 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 (Staretz-Chacham, 2010).

Au niveau cellulaire, ces mutations entraînent des anomalies caractéristiques du transport du cholestérol, des glycosphingolipides et de la sphingosine. La perte de fonction des protéines NPC1 ou NPC2, qui 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 monoacylglycero phosphate, les glycosphingolipides et la sphingosine s'accumulent essentiellement dans le foie et la rate alors que les glucosylcéramides, le lactosylcéramide et surtout les gangliosides de type GM2 et GM3 s'accumulent, eux, dans le cerveau (Rodriguez-Lafrasse C. 1994; Llyod-Evans, 2010).

La fonction précise et complète des protéines codées par les gènes NPC1 et NPC2 demeure imparfaitement connue. 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. 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.

3. Formes cliniques

La maladie de NPC a de ce fait une présentation clinique extrêmement hétérogène. La maladie peut débuter au cours de l'enfance ou n'apparaître qu'après 70 ans. Les formes les plus sévères sont observées chez l'enfant avec possiblement un décès en bas âge alors que les formes à apparition tardive (adulte) ont une

mortalité et une morbidité moins importantes. Les symptômes et leur progression sont différents en fonction de l'âge auquel les premiers apparaissent. L'évolution de la maladie est très variable en fonction des patients mais elle reste progressivement péjorative et conduit, à quelques exceptions près, à une mort prématurée, avant d'atteindre l'âge adulte (Walterfang, 2012; Burlina, 2014).

Les différentes formes de la maladie peuvent être classées en fonction de l'âge d'apparition des signes neurologiques (qui signe la gravité de la maladie), de la vitesse d'évolution et de l'espérance de vie.

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 (Fender, 2014; Sedel, 2007).

3.1 La forme périnatale

Dans les formes très précoces (avant l'âge de trois mois), les signes cliniques présents chez les bébés sont : une hépatosplénomégalie, parfois avec ascite et insuffisance hépatique, une cholestase prolongée, un hydrops foetal lorsque le gène NPC1 est muté ou une insuffisance respiratoire lorsque le gène NPC2 est muté conduisant au décès prématuré du bébé. Il n'y a en général aucun signe neurologique. Les patients peuvent présenter un ou plusieurs de ces signes cliniques. L'ictère cholestatique régresse spontanément le plus souvent, mais peut

rapidement évoluer vers une défaillance hépatique conduisant à un décès prématuré avant l'âge de 6 mois de vie. (Fender, 2014; Dumontel, 1993).

3.2 La forme juvénile

Dans la forme juvénile qui se manifeste majoritairement entre 6 et 15 ans, les premiers signes de la maladie sont souvent des difficultés cognitives avec des difficultés d'apprentissage (difficulté de concentration et une incapacité à l'apprentissage de l'écriture), une dyspraxie, une paralysie supérieure de la verticalité du regard (PSVR) et une dysphagie. La moitié des enfants et des adolescents va développer une épilepsie. L'évolution est marquée vers la spasticité. Les autres signes sont une splénomégalie ou hépatomégalie (90% des cas), l'hypersialorrhée, l'apnée du sommeil et les symptômes de la narcolepsie-like, la catatonie. Le pronostic est très variable, mais la plupart meurent avant l'âge de 30 ans du fait de la dysphagie.

3.3 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, même si, comme nous l'avons signalé plus haut, elle passe souvent inaperçu et que sa prévalence est probablement sous-estimée (Turpin, 2003). Son diagnostic est difficile du fait de sa rareté et de son hétérogénéité clinique.

Le début de la maladie de NPC à l'âge adulte peut être progressif ou aigu, avec des rémissions spontanées et des rechutes. Les symptômes psychiatriques sont fréquemment inauguraux dans cette forme, ils constituent rarement une complication tardive (Fender, 2014).

3.3.1 Atteinte neurologique

La forme adulte de la maladie est habituellement d'expression neurologique caractérisée par une grande variété de symptômes neurologiques progressifs et handicapants (Vanier, 2010; Patterson,2012).

On retrouve notamment chez les patients un syndrome cérébelleux statique et cinétique se manifestant par une ataxie, des troubles de la marche et une dysarthrie. 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), des troubles de la déglutition (une dysphagie compliquée par une pneumopathie d'inhalation et une dénutrition), des crises d'épilepsie, une surdité de perception, une cataplexie (Maubert,2013; Fender, 2014).

La détérioration cognitive est constante, à type de 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, aboutissant finalement à une perte d'autonomie. Le déclin cognitif évolue vers un syndrome démentiel profond associant une apathie majeure et un mutisme (Patterson, 2012; Maubert, 2013; Fender, 2014). L'intensité de ces troubles cognitifs est d'autant plus sévère que l'âge de début est élevé.

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, bien que peu sensible pour évaluer le déclin cognitif dans la maladie de Niemann-Pick de type C. 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.

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 (Mengel, 2013).

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 du fait de l'implication plus prononcée des structures préfrontales que dans la maladie d'Alzheimer, où la démence est plutôt généralisée (Mengel, 2013). La présence d'autres signes comme la paralysie de la verticalité du regard et des signes moteurs permettent de différencier les deux pathologies.

Le profil précis 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 n'a pas encore été dressé (Burlina,2014; Fender,2014).

3.3.2 Atteinte de l'oculomotricité

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

La paralysie supranucléaire de la verticalité du regard est considérée comme un signe caractéristique de la maladie et doit systématiquement être recherché (Sedel, 2010). Elle peut manquer au début de la maladie 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 et 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. Le ralentissement des mouvements, voire la paralysie, débute par la motricité vers le bas puis touche les mouvements vers le haut puis la latéralité. 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 (Fender, 2014).

3.3.3 Atteinte systémique

A la différence des formes infantiles, l'hépatosplénomégalie est inconstante chez l'adulte. Elle est absente dans la moitié des cas, et si elle est présente, elle est habituellement asymptomatique et souvent non reconnue. Parfois, seule l'échographie abdominale peut la mettre en évidence.

Des infiltrats pulmonaires par des cellules de surcharge sont parfois observés dans les formes à début très précoce (Wijburg, 2012).

4. Atypicités des symptômes psychiatriques évocatrices de la maladie de NPC

Les symptômes psychiatriques sont fréquents. Dans un tiers des cas, ils peuvent rester isolés et précéder de plusieurs années les symptômes neurologiques, faisant errer le diagnostic étiologique, et entraînant un retard diagnostique de 8 ans et demi en moyenne. Ils peuvent être interprétés à tort comme des manifestations psychotiques d'une schizophrénie (délire paranoïde, hallucinations auditives, syndrome interprétatif, idées de référence, discordance) (Fender, 2014).

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 (Walterfang, 2009).

Les symptômes neurologiques peuvent être initialement attribués, de manière erronée, aux effets secondaires des traitements psychotropes instaurés : dysarthrie, signes extrapyramidaux, ataxie cérébelleuse avant que le tableau neurologique et les signes ophtalmologiques décrits plus haut apparaissent et orientent le diagnostic.

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 (hyperactivité, agitation, agressivité, automutilations).

Comme nous l'avons vu, la symptomatologie clinique de la maladie de NPC à début tardif est peu spécifique et oriente difficilement le praticien vers ce diagnostic.

Cependant, l'association de troubles psychiatriques à un syndrome cérébelleux, à une ophtalmoplégie supranucléaire de la verticalité et d'une splénomégalie est très évocatrice d'une maladie de NPC. (Maubert, 2013).

Il est bien entendu totalement impossible et absolument non souhaitable de rechercher systématiquement devant toute pathologie du spectre des schizophrénies une origine somatique, y compris les maladies neuro-métaboliques. Certains auteurs proposent donc de définir des groupements de symptômes dont la présence chez un patient psychotique doit alerter les praticiens. Ils définissent ainsi les symptômes atypiques de premier ordre, atypiques par eux-mêmes (hallucinations visuelles, confusion, catatonie, fluctuation des symptômes, réaction paradoxale au traitement) et les symptômes atypiques de second ordre (début aigu ou précoce, retard mental associé, altération cognitive, inefficacité du traitement), qui sont eux atypiques s'ils sont associés à l'un, ou plusieurs, des symptômes de premier ordre (Bonnot O, 2011; Fender, 2014).

5. Diagnostics différentiels

En raison du grand nombre de manifestations cliniques de la maladie, la palette des diagnostics différentiels de la maladie de NPC est large, en particulier lorsque le phénotype clinique est incomplet.

Nous pouvons citer les maladies métaboliques traitables à expression psychiatrique : les troubles du cycle de l'urée, le trouble de la reméthylation de l'homocystéine, la porphyrie aiguë intermittente, la maladie de Wilson, la xanthomatose cérébrotedineuse, l'homocystéinurie par déficit en cystathionine B synthétase.

6. Examens paracliniques

Après avoir réalisé une anamnèse approfondie avec recherche d'antécédent de maladies métaboliques, d'antécédent d'ictère néonatal ou d'hépatosplénomégalie, un examen clinique complet recherchant des signes neurologiques, psychiatriques et viscéraux, le patient suspect de la maladie de NPC bénéficie d'examens complémentaires afin d'étayer le diagnostic. Le "gold standard" pour le diagnostic est le test à la Filipine après biopsie de peau mais il est difficile à réaliser par les laboratoires et le délai de réponse est très long.

6.1 Biopsie cutanée et test à la Filipine

Le diagnostic de la maladie est basé sur la démonstration de l'accumulation du cholestérol libre dans des fibroblastes cutanés en culture à l'aide d'un colorant spécifique, la Filipine, après une biopsie de la peau. On observe en microscopie de fluorescence une accumulation typique de cholestérol dans ces cellules : présence de vésicules périnucléaires fortement fluorescentes, remplies de cholestérol. Ce diagnostic moléculaire est difficile et complexe puisqu'il nécessite une biopsie de peau et ensuite, une culture de fibroblastes avant de réaliser le test à la Filipine, dont l'interprétation est délicate. En effet, dans 15 % des cas, on observe "des phénotypes biochimiques variants" ; la surcharge en cholestérol est moins évidente (Tyvaert, 2005; Turpin, 2003). C'est pourquoi ces tests sont réalisés uniquement dans des centres spécialisés. Tout cela retarde le diagnostic de la maladie et contribue à une sous-estimation de son incidence. C'est pourquoi d'autres tests à visée diagnostique sont de plus en plus employés.

6.2 Séquençage de l'ADN et dépistage des mutations NPC1 ou NPC2

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 (Wraith, 2009). En cas de forte suspicion clinique, un diagnostic génétique doit être proposé, même en cas de normalité du test à la Filipine.

6.3 Dosage plasmatique des oxystérols

Des progrès ont été accomplis concernant le diagnostic avec le développement du dosage plasmatique des oxystérols, nouveau biomarqueur de la maladie de NPC. Ce dosage offre un bon rapport coût-efficacité, est moins invasif que les méthodes antérieures et permet une détection précoce de la maladie si les patients à risque font l'objet d'un dépistage.

Les oxystérols ou hydroxycholestérols sont des molécules d'origine biologique ou chimique produites par oxydation ou hydroxylation du cholestérol. Ce sont des composés ayant un rôle important en physiologie et en physiopathologie chez les mammifères (Souidi, 2005). Certains oxystérols sont considérés comme des molécules de signalisation pouvant avoir une action régulatrice dans plusieurs métabolismes comme la biosynthèse du cholestérol, des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires. D'autres oxystérols, par contre, sont considérés comme des composés toxiques pouvant induire des perturbations structurales et métaboliques au sein des cellules avec comme conséquence, le renforcement de pathologies comme la lithiase biliaire et l'athérosclérose. Enfin, plusieurs oxystérols semblent également capables de perturber des mécanismes biologiques comme le processus inflammatoire.

Les études ont montré des taux plasmatiques d'oxystérols 9 à 10 fois plus élevés chez des personnes atteintes de la maladie de NPC que chez des témoins (Coïc, 2015). Un des intérêts de ce dosage est la rapidité d'obtention du résultat. Une étude comparant les méthodes de dépistage de la maladie de NPC a montré un résultat du dosage des oxystérols en 24 heures alors qu'il avait fallu attendre 2 à 3 mois pour obtenir les résultats du test à la Filipine. Les taux de sensibilité étaient respectivement de 65 % pour les oxystérols et de 97 % pour les tests à la Filipine. Enfin, le coût de cet examen semble également intéressant, le prix du test à la Filipine étant 30 fois supérieur à celui des oxystérols. Le coût de dosage en oxystérols pourrait baisser encore si le volume augmente et si le test est utilisé régulièrement (Coïc, 2015).

6.4 Autres examens

Les examens biologiques standards notamment le bilan lipidique et le bilan hépatique ne sont la plupart du temps pas perturbés.

Un myélogramme ou une biopsie du foie peuvent révéler des fibroblastes altérés, d'histiocytes "bleu de mer" qui sont caractéristiques mais non spécifiques de la maladie (Lossos, 1997).

Les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont souvent normaux, mais peuvent montrer à un stade avancé de la maladie, une atrophie du cervelet ou du cortex cérébral voire une leucodystrophie (Patterson, 2012).

Une technique récente d'imagerie fonctionnelle permettant de quantifier une souffrance cellulaire par l'analyse de certains métabolites, la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), peut mettre en évidence une élévation anormale de la

choline dans le cortex frontal et le centre semi ovale (ce signe reste non spécifique de la maladie de NPC), mais cet examen semble prometteur pour le suivi de l'évolution de la maladie (Patterson, 2012; Walterfang, 2006).

Une autre technique d'IRM, l'IRM du tenseur de diffusion, permettant une mesure de l'intégrité de la substance blanche en fonction des paramètres de diffusion de l'eau, pourrait également être utilisée pour suivre les modifications de la substance blanche au cours de la maladie de NPC (Trouard, 2005).

7. Traitement

La précocité du diagnostic est déterminante afin de permettre la prise en charge thérapeutique du patient et de proposer un conseil génétique aux apparentés. L'objectif global de cette prise en charge est de soulager les symptômes, compenser les handicaps et de fournir la meilleure qualité de vie possible.

7.1 Traitement étiologique

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de traitement spécifique capable d'améliorer les symptômes de cette maladie. Le MIGLUSTAT (Zavesca®; Actelion Pharmaceuticals Ltd.) également utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1, montre un intérêt dans la maladie de NPC. Ce traitement bloque le fonctionnement d'une enzyme, la glucosylcéramide synthétase qui intervient au niveau de la première étape de la production des sphingolipides (Patterson, 2007).

Il réduit ainsi leur accumulation dans les neurones et permet de ce fait de ralentir ou de retarder la progression des symptômes neurologiques : l'ataxie, la PSVR, la dysphagie, la dystonie.

Il est également recommandé dans le traitement des troubles d'apprentissage, et peut améliorer les symptômes psychiatriques. Il est habituellement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont la perte de poids, la perte d'appétit, les tremblements, les troubles digestifs et les douleurs abdominales.

Ce traitement est d'autant plus efficace qu'il est initié le plus précocement possible, avant que les symptômes neurologiques apparaissent.

7.2 Traitements symptomatiques

Les symptômes neurologiques sont traités de façon symptomatique. L'épilepsie est traitée par des anticonvulsivants. La dystonie, les tremblements et la spasticité sévère peuvent être réduits par des injections de toxine botulique (Wraith, 2010).

Les symptômes psychotiques peuvent être améliorés par un traitement antipsychotique mais en évitant ceux dont la tolérance neurologique est habituellement mauvaise et qui peuvent aggraver la dystonie (Haloperidol, Zuclopenthixol, Loxapine) (Wraith, 2010).

Si la fonction respiratoire est touchée, des exercices respiratoires par kinésithérapie peuvent être nécessaires.

Ce chapitre a permis de mettre en évidence que la maladie de NPC est une maladie neuro-métabolique rare, peu connue des médecins, et de diagnostic difficile du fait de sa variabilité clinique. Bien qu'il existe un nouveau traitement (MIGLUSTAT), qui ralentirait sa progression, son pronostic reste sombre, conduisant dans la majorité des cas à une mort prématurée. C'est pourquoi, les psychiatres ont un rôle à jouer dans le diagnostic précoce de cette maladie (avant l'apparition des

symptômes neurologiques) afin de permettre la mise en place de la prise en charge thérapeutique, le plus précocement possible afin de ralentir la progression de la maladie et limiter le handicap. Nous développerons dans la deuxième partie de ce travail de thèse l'intérêt pour les psychiatres de connaître cette pathologie.

DEUXIEME PARTIE :

Contexte de l'étude

1. Connaître les pathologies somatiques à expression psychiatrique

Les médecins psychiatres sont régulièrement confrontés à la question du diagnostic entre une pathologie somatique ou psychiatrique face à une symptomatologie souvent non spécifique. Ils doivent donc être capables de connaître ces pathologies organiques dont la symptomatologie peut mimer une pathologie psychiatrique et reconnaître les éléments d'atypicité qui doivent nous mettre en alerte. Alors que les pathologies neurodégénératives sont bien connues et font partie de la discussion diagnostique chez le sujet âgé, les maladies neuro-métaboliques restent ignorées malgré leur intérêt probable dans notre réflexion diagnostique chez les sujets adultes avec symptomatologie psychotique. On peut ainsi citer, à titre d'exemple, la démence à corps de Lewy, qui peut s'exprimer par des symptômes psychiatriques à type d'idées délirantes avec hallucinations visuelles. La meilleure connaissance de cette pathologie par les psychiatres a permis d'orienter les patients rapidement vers une prise en charge adaptée et de ne pas recourir aux neuroleptiques classiques qui aggravent les symptômes neurologiques.

1.1. Les maladies neuro-métaboliques

Il existe de nombreuses pathologies qui peuvent présenter une symptomatologie d'allure schizophrénique. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux maladies neuro-métaboliques à laquelle appartient la maladie de NPC.

On en dénombre aujourd'hui une centaine dont beaucoup entraînent des troubles et un décès précoce (80 % des diagnostics est pédiatrique) mais certaines ont des révélations plus tardives et sont d'une extrême variabilité sur le plan

symptomatique : allant de formes viscérales à des troubles sensoriels en passant par des signes neurologiques et des signes psychiatriques (Bonnot 2011). Ces maladies neuro-métaboliques sont des pathologies rares, congénitales. Il s'agit essentiellement de pathologies enzymatiques de surcharge ou de carence, de découverte relativement récente.

Il existe un réel intérêt à ce que les psychiatres connaissent certaines d'entre elles, les formes psychiatriques chez le jeune adulte (avec des manifestations rappelant souvent une schizophrénie) pouvant être l'unique présentation clinique (ou associées à des signes neurologiques mineurs).

1.2. Limiter la durée d'évolution de la maladie sans traitement

Plusieurs de ces maladies sont traitables et de nombreux travaux de recherche en cours sont prometteurs. Le traitement médicamenteux peut ralentir les effets de la maladie, voire dans certains cas la soigner. L'un des facteurs pronostics majeurs est la mise en place d'un traitement le plus précocement possible, et notamment avant l'apparition de la symptomatologie neurologique afin de limiter la progression de la maladie vers une détérioration cognitive (Bonnot,2011; Nia, 2014).

2. Pour quelles raisons la maladie de NPC est-elle sous-diagnostiquée?

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. En effet, cette pathologie présente une forme à début plus tardif (adolescence et âge adulte) de meilleur pronostic et dont la symptomatologie neurologique est le plus souvent précédée d'une symptomatologie neuropsychiatrique.

Par ailleurs, un traitement spécifique a été développé pour ralentir la progression de la maladie, et son introduction avant l'apparition de la symptomatologie neurologique (et donc à la période où seule la symptomatologie psychiatrique est présente) semble présenter un intérêt pronostic.

Plusieurs éléments font obstacle au diagnostic d'anomalies génétiques rares à l'origine de symptômes neuropsychiatriques.

Tout d'abord, ces maladies sont peu connues des médecins et l'on croit à tort qu'elles ne se traitent pas. Le diagnostic peut alors s'en trouver retardé ou ces maladies peuvent passer inaperçues. Le Dr Sébastien Lévesque, chef des laboratoires de génétique médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke propose l'utilisation en premier recours d'un séquençage ADN massif pour le diagnostic des maladies neuropsychiatriques dans le but d'augmenter le taux des maladies neuro-métaboliques comme la maladie de NPC même si en pratique cela paraît difficilement réalisable et encore trop coûteux. De plus, la confirmation de la maladie de NPC est complexe et nécessite des tests biochimiques et génétiques qui ne sont pas accessibles partout.

D'autre part, les signes cliniques orientant vers la maladie de NPC ne sont pas aisés à rechercher. En effet, il peut être difficile de détecter une splénomégalie ou une PSVR chez les patients.

Enfin, la variabilité phénotypique complique le diagnostic de la maladie et contribue probablement à un sous diagnostic, voire à des diagnostics erronés (Klünne 2012). Comme vu plus haut, les signes neurologiques ou psychiatriques observés au cours de la maladie de NPC peuvent imiter d'autres maladies

neurologiques ou psychiatriques. Avant que le diagnostic de maladie de NPC ne soit posé, les patients adultes ont reçu différents diagnostics : « schizophrénie », « maladie d'Alzheimer chez un sujet jeune », « démence fronto-temporale », « maladie de Parkinson », « maladie de Wilson » et « encéphalopathie de Wernicke » (Sévin, 2007).

Chez un sujet jeune présentant une pathologie d'allure psychotique mais avec une évolution atypique (résistance aux traitements dès le premier épisode par exemple), il est intéressant de mieux connaître les diagnostics différentiels neuro-métaboliques.

Le dépistage de la maladie dans une population d'individus souffrant de maladies psychiatriques est plus complexe quand le trouble se produit d'une manière isolée chez un patient sans antécédent personnel ni familial d'un trouble métabolique. De plus, la présence de signes neurologiques mineurs chez des patients souffrant de troubles mentaux peut compliquer le dépistage d'une origine métabolique.

Pour conclure, comme nous venons de le voir, le diagnostic de la maladie de NPC « au stade psychiatrique » correspond à un stade relativement précoce, et c'est à ce moment-là que le diagnostic et la prise en charge qui en résulte peuvent changer complètement le cours de la maladie. En effet, si la maladie n'est pas prise en charge au stade psychiatrique, des lésions irréversibles surviennent secondairement. Il est donc essentiel que les psychiatres aient une meilleure connaissance des pathologies neuro-métaboliques et de la maladie de NPC en particulier afin de diminuer la durée de la maladie sans traitement et permettre ainsi d'améliorer la qualité de vie et le pronostic de cette maladie.

D'autre part, nous supposons une sous-estimation de la maladie de NPC parmi les patients suivis en psychiatrie en raison de la rareté et de l'absence de données spécifiques concernant l'incidence de la maladie dans la population psychiatrique, la variabilité clinique et la faible connaissance de la maladie par les médecins. Tout cela, nous a amené à participer à cette étude. La confirmation de notre hypothèse d'une prévalence significative de cette pathologie dans la population psychiatrique pourrait avoir un impact sur la sensibilisation des spécialistes, et non seulement des psychiatres, dans le diagnostic de cette maladie.

TROISIEME PARTIE :

Article

1. Introduction

La maladie de Niemann-Pick de type C (NPC) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par un défaut de transport de cholestérol intracellulaire entraînant une accumulation de sphingolipides au niveau du cerveau. Cette maladie est causée par des mutations dans les gènes NPC1 (95% des cas) ou NPC2. Elle s'exprime principalement par des symptômes neurologiques qui évoluent vers une détérioration cognitive progressive et une mort prématurée [1,2].

La prévalence de la maladie de NPC évaluée à 1 pour 125 000 naissances est probablement sous-estimée car elle est souvent mal diagnostiquée conduisant à un important retard diagnostic [1-3]. En effet, son diagnostic reste difficile en raison de la nature hétérogène et non spécifique des symptômes cliniques et d'une forme moins sévère chez l'adulte. De plus, malgré l'amélioration des connaissances de la génétique et de la biochimie de cette maladie, les méthodes de diagnostic pratiques et faciles à appliquer font défaut. Le test à la Filipine a été traditionnellement utilisé comme "gold standard" pour le diagnostic des patients atteints de la maladie de NPC. Ce test biochimique consiste à cultiver les fibroblastes de patients dans le sérum déficient en lipoprotéine et en mesurer l'accumulation de cholestérol non estérifié en utilisant la microscopie de fluorescence. Ce test étant à la fois long et coûteux, le séquençage de l'ADN des gènes NPC1 et NPC2 ont été de plus en plus utilisés mais ils restent peu fiables. Plus rapides, des alternatives moins chères qui offrent la possibilité d'améliorer le diagnostic de cette maladie sont nécessaires comme le dosage plasmatique des oxystérols (7-9).

Certaines manifestations de la maladie neurologique telles que la paralysie supranucléaire de la verticalité du regard (PSVR) et l'ataxie sont fortement évocatrices du diagnostic dans les formes adultes [3-6] lorsqu'elles sont associées à des symptômes psychiatriques. Selon les études et la trentaine de cas cliniques publiés, on observe des symptômes psychotiques chez 27 à 45% des patients atteints de maladie de NPC [7-23].

Ces symptômes psychotiques peuvent être concomitants des symptômes neurologiques ou même les précéder [24]. Il est probable que les troubles psychotiques soient les premiers signes d'une maladie de NPC non encore diagnostiquée chez certains patients [10]. Cependant, il existe encore peu de données de la littérature sur cette pathologie en dehors de « case report » et de la pédopsychiatrie. Nous avons notamment pu constater l'absence d'étude de prévalence de cette maladie dans une population de patients psychiatriques en France.

Afin de répondre à cette question, la présente étude propose de rechercher, à partir de données cliniques, les patients dont la maladie psychiatrique pourrait être d'origine organique [25-27] et parmi eux, ceux suspects d'une maladie de NPC. Un test génétique et/ou biochimique permettra ensuite de confirmer le diagnostic [2, 28].

L'objectif de cette étude est de rechercher au sein d'une population de patients psychotiques adultes (schizophrénie, troubles schizophréniformes) ceux présentant une maladie de NPC afin d'en estimer la prévalence et de déterminer la nécessité d'un éventuel dépistage systématique au sein de cette population cible.

2. Matériel et méthodes

2.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude biomédicale à visée épidémiologique, qui a débuté en Décembre 2013 au sein du pôle Psychiatrie et Neurologie du CHU de Grenoble, du Centre Hospitalier Alpes Isère (CHAI) et depuis Septembre 2015 du Centre Hospitalier Spécialisé (CHS) de Savoie.

2.2 Population de l'étude

L'étude a inclus des patients adultes présentant des troubles psychotiques (schizophrénie, troubles schizophréniformes) pris en charge en psychiatrie dans le bassin de santé de Grenoble et de la Savoie (population totale d'habitants : 1,2 millions), quelle que soit la structure du suivi, soit :

- L'Hôpital Universitaire et Centre Médico-Psychologiques (CMP) associés
- Le Centre Hospitalier Alpes Isère et CMP associés
- Le Centre Hospitalier Spécialisé de la Savoie et CMP associés

Au début de notre étude, les patients admis sous contrainte étaient exclus.

Le manque d'insight et le déni de la pathologie psychiatrique, expliquent qu'un grand nombre de patients psychotiques soient hospitalisés puis pris en charge en ambulatoire dans le cadre de soins sous contrainte (admission sous contrainte et programme de soins ambulatoire), notamment les patients qui présentaient une moins bonne réponse au traitement, critère important dans l'identification de notre population cible. Exclure les patients en soins sous contrainte aurait limité de façon importante le nombre d'inclusion et les patients présentant les caractéristiques de la population cible auraient été souvent écartés.

De plus, les soins sous contrainte concernant uniquement les soins pour une pathologie psychiatrique, le patient reste compétant pour consentir ou refuser tout autre soin qui lui serait proposé. Notre étude ayant un objectif purement diagnostique et non thérapeutique, l'inclusion de patients admis en soins sous contrainte a été possible après une modification substantielle du protocole en Février 2014

2.3 Nombre de patients à inclure dans l'étude

La maladie de NPC étant une maladie orpheline, les données épidémiologiques sont rares. L'estimation de la prévalence de la maladie étant l'objectif de l'étude, il n'était donc pas possible de connaître à l'avance le nombre de patients nécessaires pour répondre à cette question. Notre étude s'est limitée à inclure 200 patients.

Ce nombre de 200 patients inclus est en adéquation avec les files actives de patients psychotiques suivis sur le bassin de santé. Annuellement, 2400 patients sont en effet admis pour hospitalisation au seul CHS de Grenoble., dont environ 2000 adultes psychotiques.

Cependant, du fait de l'exigence de la présence de critères d'atypicité chez les patients candidats à cette étude, le nombre d'inclusion en un an a été moindre qu'espéré. Des modifications substantielles du protocole ont été nécessaires en raison de la persistance de problèmes de recrutement. C'est pourquoi le recrutement des patients a été élargi au CHS de Savoie en Septembre 2015 et la durée de l'étude étendue à 3 ans dans l'objectif de permettre l'inclusion des 200 patients requis.

En 2013, une étude multicentrique, nommée "ZOOM", utilisant une méthodologie analogue a permis de trouver 3 patients parmi 250 patients présélectionnés, soit 1,6% patients atteints de la maladie de NPC [29]. Nos critères de suspicion de maladie de NPC étant plus sélectifs, on pouvait penser que le nombre de patients atteints de la maladie de NPC dans notre étude serait supérieur, soit au moins trois patients dans notre cohorte.

2.4 Présélection des patients

Les psychiatres participant à l'étude ont présélectionné les patients répondant aux critères d'inclusion à savoir, présence d'un trouble psychotique défini selon le DSM-IV (schizophrénie, troubles schizophréniformes) connus, traités ou non traités, possiblement d'origine organique, c'est-à-dire présentant une des caractéristiques suivantes :

- hallucinations visuelles,
- confusion mentale,
- catatonie,
- fluctuation importante des symptômes,
- réaction inhabituelle ou paradoxale au traitement,
- altération cognitive progressive

Les critères d'exclusion de l'étude étaient :

- Patients de moins de 18 ans
- Patients ne pouvant pas donner son consentement écrit et n'ayant pas de représentant légal
- Femmes enceintes ou allaitantes

2.5 Inclusion

Les patients présélectionnés étaient revus par un médecin investigateur qui :

- A vérifié les critères de présélections
- A informé le patient et/ou son représentant sur les buts et le déroulement de l'étude.
- A fait signer un consentement écrit aux patients qui ont accepté de participer à l'étude en deux exemplaires, un pour l'investigateur et un pour le patient.

Le patient était alors inclus dans l'étude.

2.6 Suspicion de maladie de Niemann-Pick de type C

Jusqu'en Septembre 2015, l'investigateur recherchait trois signes cliniques fortement évocateurs de la maladie à savoir :

- Une ataxie
- Une paralysie supranucléaire de la verticalité du regard (PSVR)
- Une splénomégalie clinique. En cas de doute, une échographie abdominale pouvait être demandée.

Les patients inclus présentant une ataxie et/ou une PSVR et/ou une splénomégalie - sans qu'aucune cause de ces signes soit connue - ont été considérés comme suspects de présenter la maladie de NPC.

Les symptômes psychiatriques isolés révélant la maladie de NPC apparaissant souvent précocement par rapport aux symptômes neurologiques, l'obligation pour les patients de présenter un de ces 3 signes cliniques pour bénéficier d'un test diagnostique majorait le risque de ne pas inclure des patients

pourtant porteurs de la maladie. Une modification substantielle du protocole a donc été accordée en Septembre 2015 permettant d'inclure tout patient présentant au moins un symptôme psychiatrique atypique.

2.7 Examen clinique et collecte des données

Un interrogatoire et un examen complet ont été pratiqués pour chaque patient suspect de NPC à la recherche des données suivantes :

2.7.1 Données générales

- Date de naissance
- Sexe
- Antécédents de troubles psychiatriques/psychotiques dans la famille
- Maladies concomitantes pertinentes

2.7.2 Caractéristiques de la maladie psychiatrique

- Age de début des troubles psychiatriques
- Détermination de la pathologie selon le DSM IV-TR (F20, F22, F 25)
- Questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)
- Traitements psychiatriques en cours au jour de l'examen

2.7.3 Caractéristiques de la maladie neurologique

- Antécédents neurologiques
- Examen le jour de l'inclusion
 - Syndrome pyramidal
 - Syndrome cérébelleux statique
 - Syndrome cérébelleux cinétique

- Déficit sensitif
- Paralysie supranucléaire de la verticalité du regard
- Autre paralysie oculomotrice
- Atteinte des paires crâniennes
- Recherche d'une splénomégalie clinique
- Traitements neurologiques en cours au jour de l'examen

Les données ont été collectées sur un cahier d'observation par l'investigateur ayant fait l'examen clinique.

2.8 Prélèvements biologiques et diagnostic de la maladie de NPC

2.8.1 Recherche de mutations dans les gènes NPC1 et NPC2 et dosage plasmatique des oxystérols

Tous les examens biologiques ont été traités par le laboratoire du Dr Latour, Hospices civils de Lyon. Les patients suspects de maladie de NPC ont bénéficié d'un prélèvement sanguin avec recherche de mutations dans les gènes NPC1 et NPC2 jusqu'en Octobre 2015. Une modification substantielle du protocole en raison du développement par le laboratoire de Lyon du dosage plasmatique des oxystérols, analyse moins couteuse et plus rapide, a permis à compter d'Octobre 2015 la réalisation des dosages plasmatique des oxysterols.

Puis les patients ayant un résultat évocateur de la maladie de NPC au cours d'un dosage plasmatique des oxystérols pouvaient bénéficier d'un nouveau prélèvement sanguin pour un génotypage avec recherche de la mutation NPC1 ou NPC2. Les patients présentant une des mutations étaient considérés comme atteints de la maladie de NPC.

2.8.2 Biopsie de peau avec test à la Filipine

Les patients qui avaient un dosage plasmatique des oxystérols évocateur de la maladie mais pas de mutation NPC1 ou NPC2 au cours du génotypage, pouvaient bénéficier d'une biopsie de peau avec test à la Filipine.

2.9 Aspects éthiques et règlementaires

La recherche a été menée dans le respect de la réglementation française en vigueur, notamment des dispositions relatives à la recherche biomédicale du Code de la Santé Publique, article L 1121-1 et suivants, des lois de Bioéthique, de la déclaration d'Helsinki, ainsi que des Bonnes Pratiques Cliniques et du présent protocole. Cette étude a été soumise aux autorités : CPP et ANSM avant l'inclusion de tout patient. Cette recherche a fait également l'objet d'une demande d'avis CCTIRS et d'une autorisation CNIL.

Une lettre d'information concernant la maladie a été remise au patient. Le consentement pour la participation à l'étude a été signé par le patient et/ou son représentant légal avant toute procédure de l'étude ainsi qu'un consentement pour le génotypage et pour la biopsie de peau en 3 exemplaires.

3. Résultats préliminaires

3.1 Description de la population

3.1.1 Données générales

La cohorte était constituée de 22 patients, 8 femmes et 14 hommes, âgés entre 21 et 70 ans. La moyenne d'âge était de 47 ans, la médiane à 49 ans.

Trente patients ont été présélectionnés mais 8 patients ont refusé de participer à l'étude dont 4 patients en raison d'une pathologie psychiatrique trop sévère avec

altération du système logique et impossibilité de donner leur consentement et 4 patients en raison d'une phobie des prélèvements sanguins (Tableau 1).

	Total %	(n=22)
Sexe		
Homme	64	(n=14)
Femme	36	(n=8)
Age		
Entre 20 et 30 ans	22,7	(n=5)
Entre 30 et 40 ans	13,7	(n=3)
Entre 40 et 50 ans	18,2	(n=4)
Entre 50 et 60ans	22,7	(n=5)
Plus de 60ans	22,7	(n=5)
Lieu de provenance		
CHU Psychiatrie	36,3	(n=8)
CHU Neurologie	9,1	(n=2)
CHAI		
- Hospitalisation	37,8	(n=7)
- CMP	13,7	(n=3)
CHS de Savoie	9,1	(n=2)
Nombre de sytômes atypiques		
1	9,1	(n=2)
2	27,3	(n=6)
3	27,3	(n=6)
4	13,7	(n=3)
5	18,2	(n=4)
6	4,5	(n=1)

Tableau 1 : Description de la population

A) Antécédents psychiatriques familiaux

Huit patients (36,4%) présentaient des antécédents psychiatriques familiaux. Ceux-ci étaient un trouble bipolaire chez un apparenté au premier degré dans 3 cas, deux suicides familiaux pour 2 cas, un suicide familial dans 1 cas, une dépendance alcoolique dans 2 cas, une mère souffrant de schizophrénie dans 1 cas, un fils souffrant de schizophrénie dans 1 cas, un frère et une sœur souffrant de délire

paranoïaque dans 1 cas, une grand-mère souffrant de délire paranoïaque dans 1 cas, un antécédent familial au premier degré de dépression dans 3 cas, trois antécédents familiaux au premier degré de dépression dans 1 cas, un père souffrant d'un trouble obsessionnel compulsif dans 1 cas.

B) Comorbidités somatiques

Dix patients avaient des comorbidités somatiques. Il s'agissait pour quatre patients d'une hypothyroïdie, pour un patient d'une maladie de Parkinson, pour deux autres d'une hypertrophie bénigne de la prostate, pour deux d'entre eux d'un diabète non insulino dépendant, pour l'une d'entre eux d'un cancer bilatéral du sein.

C) Provenance

Dix patients provenaient du Centre Hospitalier Alpes Isère, 10 patients du CHU de Grenoble et 2 patients du CHS de Savoie.

3.1.2 Caractéristiques de la maladie psychiatrique

A) Age de début des troubles

L'âge moyen d'apparition des troubles était de 30 ans. L'âge médian était de 25 ans.

B) Diagnostic

Le diagnostic le plus fréquemment posé était celui d'une schizophrénie de type paranoïde (F20) pour 11 patients (50%), puis de trouble schizo affectif (F25) pour 8 patients (36,4%) et enfin celui de trouble délirant pour 3 patients (13,6%).

C) M.I.N.I.

Parmi notre cohorte de 22 patients, 2 patients ont refusé de passer le M.I.N.I.

Sur les 20 patients, plusieurs troubles psychiatriques étaient associés : un épisode dépressif majeur pour 9 patients soit 40,9%, un épisode hypomaniaque pour un patient, un trouble panique pour 8 patients soit 36 % dont 5 patients avec agoraphobie, une dépendance à l'alcool pour 1 patient, un trouble de l'anxiété généralisée pour 2 patients soit 9%, un trouble de la personnalité antisociale pour 1 patient. Le risque suicidaire était nul dans 13 cas, faible dans 4 cas, modéré dans 2 cas et élevé dans 1 cas. Aucun des 20 patients ne présentaient de phobie sociale ni de trouble obsessionnel compulsif ni d'état de stress post traumatique ni de trouble du comportement alimentaire.

D) Traitements psychotropes

Dix huit patients prenaient des antipsychotiques dont l'association de 2 antipsychotiques pour 9 patients, de 3 antipsychotiques pour 1 patient. Douze patients prenaient de la Clozapine, 1 patient prenait une forme retard (Xeplion). Huit patients prenaient des hypnotiques, 4 patients des thymorégulateurs, 13 patients des benzodiazépines, 7 patients des antidépresseurs, 2 patients un traitement neurologique. Figure 1 et Figure 2.

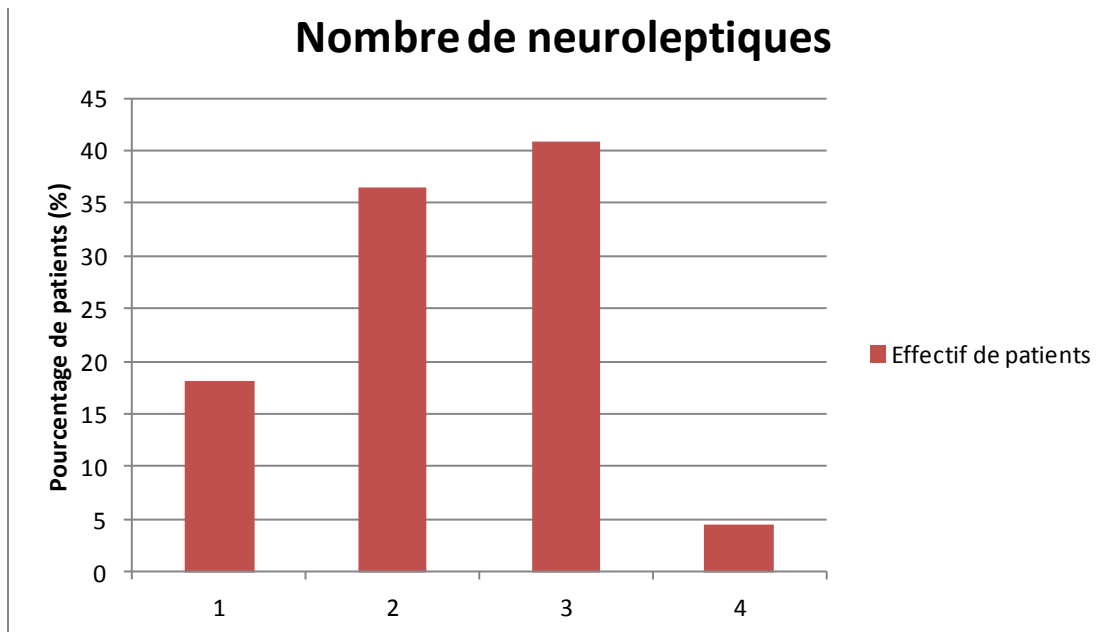


Figure 1 : Pourcentage de patients en fonction du nombre d'antipsychotiques prescrits

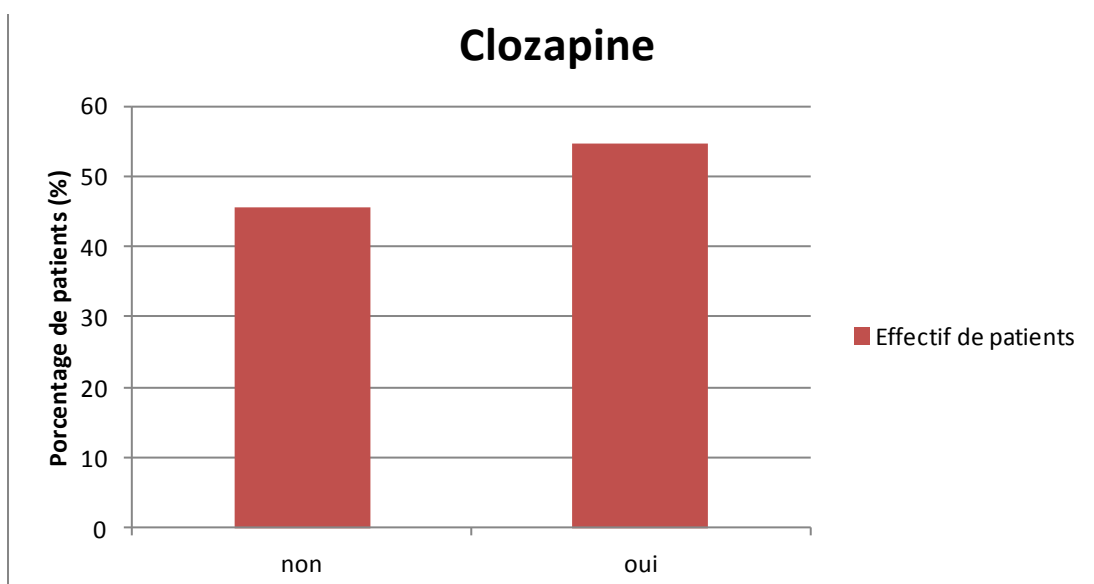


Figure 2 : Pourcentage de patients en fonction de la Clozapine

3.1.3 Caractéristiques de la maladie neurologique

Dans 68,2 % soit pour 15 cas, l'examen neurologique était sans particularité. La présence d'un syndrome cérébelleux statique et cinétique était retrouvée dans 4 cas, d'une PSVR dans 4 cas, d'un déficit sensitif dans 2 cas, d'un syndrome pyramidal dans 1 cas et d'une atteinte des paires crâniennes dans 1 cas.

3.1.4 Caractéristiques d'atypicité

Dix-huit patients soit 82% des patients présentaient des hallucinations visuelles, 82% des patients présentaient une confusion mentale, 50% une catatonie, 41% une fluctuation importante des symptômes, 36% une réaction inhabituelle aux traitements, 27% une altération cognitive. Un seul critère était retrouvé dans 2 cas, 2 critères dans 6 cas, 3 critères dans 6 cas, 4 critères dans 3 cas, 5 critères pour 4 cas, et enfin 1 seul cas présentait tous les critères. Figure 3.

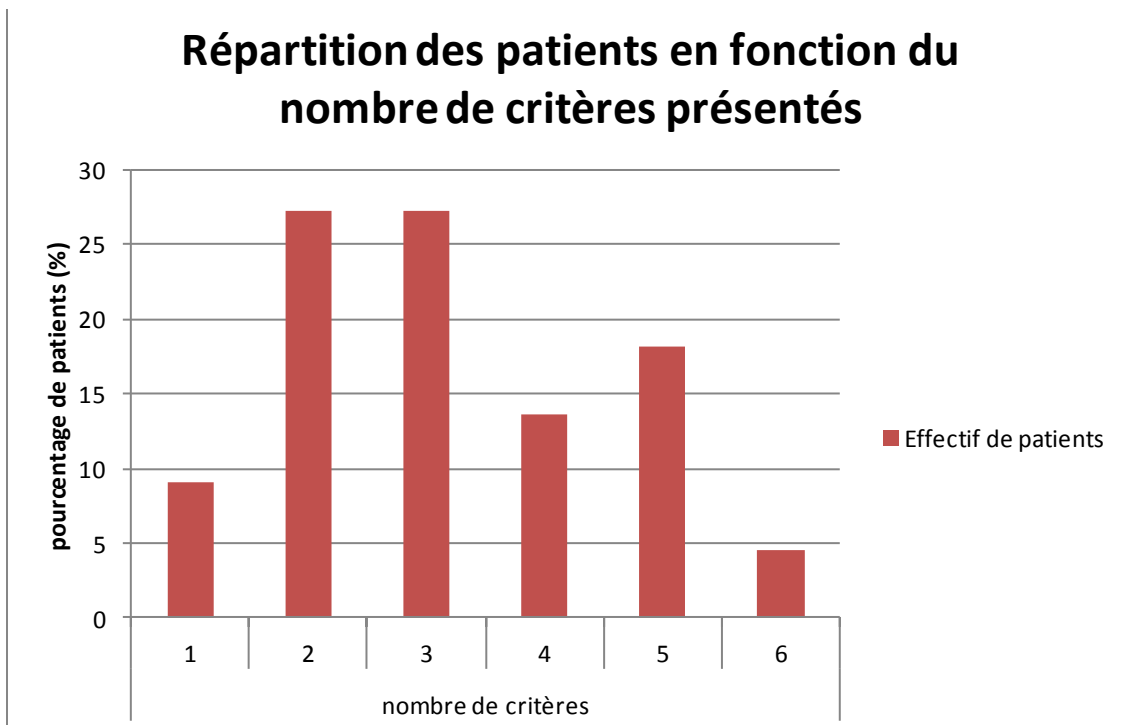


Figure 3: Répartition des patients en fonction du nombre de critères atypiques

3.1.5 Signes cliniques révélateurs de la maladie de NPC

Sur les 22 patients, une ataxie était présente dans 4 cas (18%), une splénomégalie dans 1 cas (4,5%), une PSVR dans 4 cas (18%). Deux patients présentaient à la fois une ataxie et une PSVR.

3.2 Tests de dépistage de la maladie de NPC

Onze patients ont bénéficié d'un dépistage de la maladie de NPC par une prise de sang : par biologie moléculaire avec recherche de mutations dans les gènes NPC1 et NPC2 pour 6 patients et dosage plasmatique des oxystérols pour 5 patients. Le résultat des prises de sang n'était pas en faveur d'une maladie de NPC. Figure 4. De ce fait, aucun patient n'a eu de prélèvement de peau avec test à la Filipine.

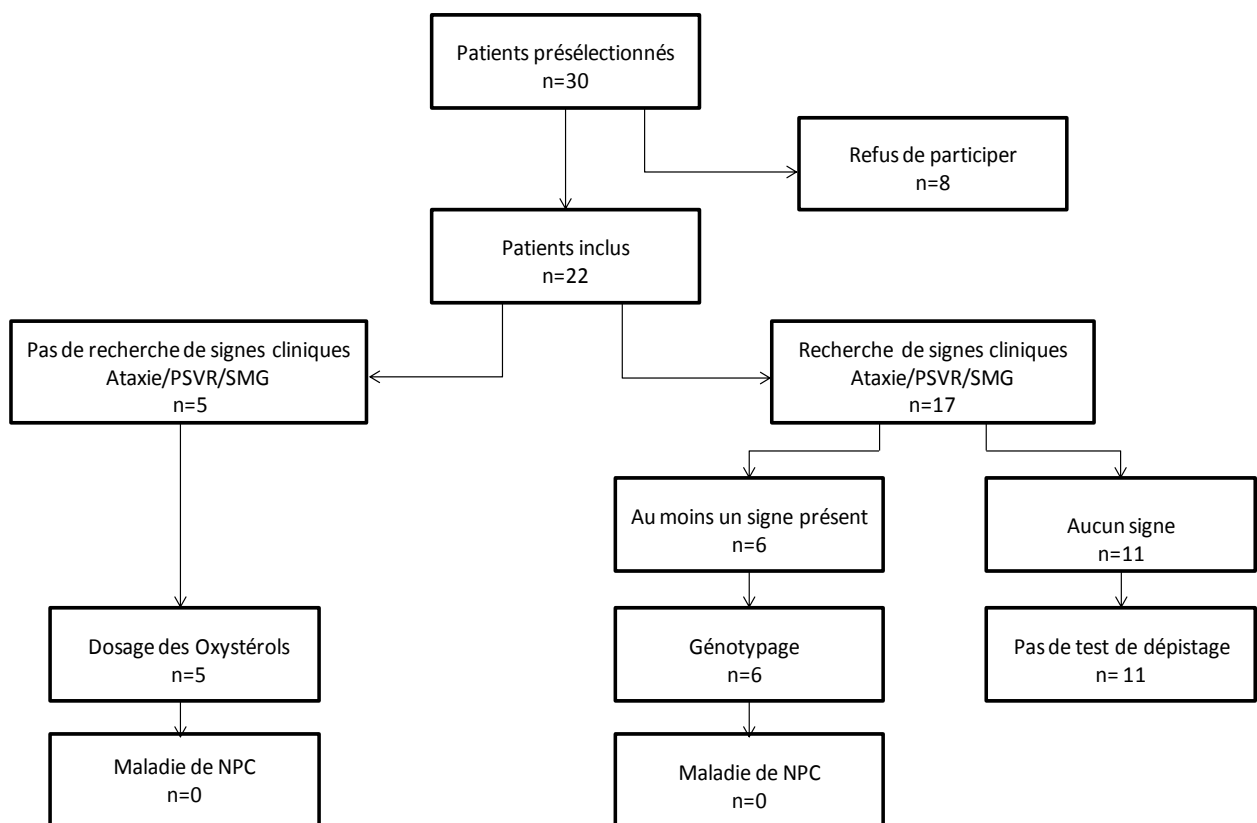


Figure 4 : Flux de patients et tests de dépistage

4. Discussion

4.1 Points forts et limites de l'étude

Aucun cas de maladie de NPC n'a été trouvé parmi notre cohorte de 22 patients.

Peu de littérature a été retrouvée sur le dépistage de la maladie de NPC en population psychiatrique et aucune étude n'a été réalisée en population psychiatrique en France. Ceci rend le sujet de notre étude original.

Une étude récente, multicentrique, "Zoom" [29], portant sur 250 patients aux Etats-Unis et en Europe dans des services de psychiatrie et de neurologie, avait quant à elle trouvé 3 patients atteints de la maladie de NPC. La répartition entre les hommes et les femmes est sensiblement identique entre nos deux cohortes (64% d'hommes contre 68% pour l'étude "Zoom"), mais il existe une différence pour l'âge médian, 38 ans contre 49 ans pour notre étude. La caractéristique d'atypicité retrouvée pour les 3 patients était le déficit cognitif marqué sur le déficit de l'attention et des troubles mnésiques. Les troubles cognitifs dans notre échantillon étaient de seulement 27 %, contre 80% pour les hallucinations visuelles. Parmi les 3 patients porteurs de la maladie, 2 patients avaient une PSVR ce qui confirme que la PSVR est fortement évocatrice de la maladie de NPC, bien que ce signe évocateur était également présent chez 38 patients sur 250. Un de ces 3 patients avait une splénomégalie; cela conforte l'idée d'un examen clinique systématique chez les patients présentant des symptômes psychiatriques atypiques afin de rechercher une organicité. Dans cette population psychiatrique, la prévalence était de 1,2% [0,5;3,5] ce qui est bien supérieur aux données de la littérature dans la population générale. Cela confirme notre hypothèse initiale que la maladie de NPC serait sous-diagnostiquée en population psychiatrique.

Le principal point faible de notre étude est sa faible puissance en raison du faible effectif de notre cohorte. Nous avons inclus à ce jour seulement 15 % des patients attendus. Cela ne nous permet pas d'avoir des résultats fiables ni de pouvoir calculer une prévalence de la maladie de NPC dans une population psychiatrique.

Au cours de la première partie de l'étude, 11 patients présélectionnés présentant des critères d'atypicité n'ont pas bénéficié de prélèvements sanguins à visée diagnostique du fait de l'absence de signes cliniques tels qu'une ataxie, une splénomégalie, une PSVR. Suite à la modification substantielle du protocole en Octobre 2015, les patients présélectionnés bénéficient d'un prélèvement sanguin indépendamment de la présence ou de l'absence de ces trois signes cliniques. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ces 11 patients auraient pu être porteur de la maladie de NPC mais qu'ils n'aient pas été diagnostiqués. Cela sous-entend un manque de données significatif concernant l'estimation de la prévalence. Il serait intéressant de proposer aux patients n'ayant pas bénéficié d'un prélèvement sanguin de poursuivre le protocole.

Nous avons cherché à expliquer ce petit nombre de patients inclus.

La première hypothèse est la méconnaissance des psychiatres des maladies somatiques à expression psychiatrique et par conséquent le manque d'intérêt pour ces pathologies. Au cours de notre formation médicale, ces pathologies ne sont que peu traitées que cela soit au cours de notre externat ou plus tard au cours de notre formation de psychiatre. La formation des psychiatres à ces maladies n'est que de quelques heures au cours du diplôme d'enseignement spécialisé de psychiatrie. Les principales maladies traitables n'y sont que citées. Les différentes formations auxquelles les psychiatres sont conviées n'abordent que très peu la question de ces

maladies et encore moins celle de la maladie de NPC. Les psychiatres à qui nous avons fait part de cette étude n'avaient pour la plupart jamais entendu parler de la maladie de NPC et aucun ne connaissait les signes cliniques de cette maladie, ni les tests diagnostiques, ni son traitement.

La deuxième hypothèse concernant le manque d'intérêt porté par les psychiatres à cette étude est le fait que le protocole ait été jugé « trop invasif » par certains confrères. Une fois informés de l'objectif et de l'attente de cette étude, certains psychiatres ont refusé de proposer à leurs patients présentant les critères cliniques ciblés d'entrer dans l'étude en raison du " caractère invasif " de la prise de sang mais surtout de la biopsie cutanée.

Troisièmement, 7 patients présentant des caractéristiques atypiques n'ont pas participé à l'étude. Trois d'entre eux ont refusé de donner leur consentement en raison d'hallucinations cénesthésiques, empêchant la réalisation du prélèvement. Pour 4 patients, la pathologie psychiatrique était sévère et aiguë avec des idées délirantes de persécution, un déni majeur des troubles, une agitation psychique, une altération du système logique lors de l'entretien d'inclusion. Ces patients ne pouvaient recevoir une information claire concernant l'étude, ils ne pouvaient consentir à l'étude. A distance de l'épisode aigu, nous avons contacté les services où étaient hospitalisés les patients mais ils avaient quitté le service sans que nous en soyons informés. Les psychiatres qui assuraient le suivi de ces patients n'ont pas donné suite à nos sollicitations. Nous n'avons pas de chiffre précis concernant les autres patients présentant les critères ciblés pour lesquels nos confrères ne nous ont pas sollicités en raison d'un état aigu du patient.

Dix neuf patients avaient dans leur ordonnance aux moins trois psychotropes prescrits. Quarante-six pour cent de nos patients soit 10 patients prenaient une association d'au moins deux neuroleptiques, 11 patients avaient de la Clozapine. La Clozapine est indiquée chez les patients schizophrènes résistants aux traitements. La résistance aux traitements est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

D'autre part, pour 20 cas, au moins deux critères d'atypicité étaient présents. Tout cela témoigne d'une population de patients sur-sélectionnée, peu représentative des patients que l'on rencontre habituellement dans nos services. Il s'agit d'une cohorte de patients qui résistent aux traitements. Ceci montre que les psychiatres ont adressé plus des patients qui posaient des problèmes de résistance aux traitements et dont la prise en charge diagnostique et thérapeutique était complexe.

Cela tend à conclure que les psychiatres évoquent l'hypothèse d'une maladie organique lorsque plusieurs critères d'atypicité sont associés et non, lorsque seulement l'un des critères est présent. De nombreuses stratégies thérapeutiques sont employées avant d'orienter le patient vers un confrère d'une autre spécialité.

Nous oublions parfois que le diagnostic psychiatrique ne peut être posé que lorsque les étiologies organiques ont été écartées. Cela retarde le diagnostic et de ce fait la prise en charge optimale du patient.

Enfin, nous pouvons également évoquer le fait que les critères de sélections étaient peut être trop sélectifs pour une pathologie rare avec une variabilité clinique importante.

4.2 Axes d'amélioration

Afin d'apporter de la puissance à cette étude, nous pourrions envisager d'augmenter l'effectif de la population en élargissant l'étude à plusieurs centres en France, permettant ainsi d'avoir une cohorte de patients plus importante pour faire une estimation de la prévalence de la maladie de NPC dans la population psychiatrique. D'autre part, l'information, la sensibilisation et la formation des psychiatres aux maladies organiques à expression psychiatriques devraient être renforcées afin de permettre un diagnostic plus précoce de ses maladies et de ce fait une amélioration du pronostic et la mise en place d'une prise en charge spécialisée précoce.

En conclusion, nous n'avons pas trouvé de patient atteint de maladie de NPC dans notre cohorte de 22 patients. Cette étude est poursuivie afin de continuer à inclure des patients et de pouvoir estimer une prévalence de la maladie de NPC dans une population psychiatrique. La faible puissance de notre étude peut être expliquée par la méconnaissance des psychiatres de la maladie de NPC et plus généralement des maladies organiques à expression psychiatrique et par conséquent son manque d'intérêt, la difficulté à évoquer un diagnostic non psychiatrique, la sévérité des pathologies psychiatriques empêchant les patients à donner leur consentement, le refus de certains patients à participer à cette étude.

Bien que les résultats préliminaires de notre étude n'aient pas révélé de patient porteur de la maladie de NPC, il n'en demeure pas moins l'importance de poursuivre la sensibilisation des psychiatres au repérage de cette maladie afin d'en permettre une prise en charge précoce et optimale.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : SAMPIETRO Sandra

TITRE : Etude de dépistage de la maladie de Niemann-Pick de type C dans une population psychiatrique : résultats préliminaires.

CONCLUSIONS

Alors que la maladie de Niemann-Pick de type C (NPC), maladie neuro-métabolique rare, est connue de longue date par les pédiatres et les pédopsychiatres du fait de sa forme juvénile sévère, la forme de l'adulte reste encore très méconnue et probablement sous-diagnostiquée. L'intérêt pour les maladies rares à expression neuropsychiatrique, dont certaines pathologies neuro-métaboliques, est cependant croissant en psychiatrie de l'adulte notamment pour le diagnostic différentiel de pathologies psychotiques résistantes ou d'expression clinique atypique.

Ces réflexions ont conduit à notre travail de thèse qui s'intéresse au dépistage de la maladie de Niemann-Pick de type C dans une population de patients adultes issus du bassin de santé des départements de l'Isère et de la Savoie et présentant des symptômes psychotiques avec caractéristiques atypiques.

Notre travail a consisté en premier lieu à reprendre les données actuelles concernant la maladie de NPC. Sur le plan épidémiologique la prévalence de la maladie évaluée à 1 pour 125 000 naissances est probablement sous estimée. La physiopathologie de cette maladie est liée à des mutations dans l'un des gènes, NPC1 ou NPC2 à l'origine d'anomalies du transport du cholestérol. Nous décrivons dans cette première partie les différentes formes cliniques rencontrées en fonction de l'âge de survenue des premiers signes, en nous attachant sur la forme adulte et sa

variabilité symptomatique et sur les symptômes psychiatriques présents précocement en mettant l'accent sur les éléments d'atypicité pouvant alerter le clinicien : des hallucinations visuelles, une confusion mentale, une fluctuation des symptômes, une réponse inhabituelle ou paradoxale au traitement, une catatonie, une altération cognitive progressive. Nous abordons ensuite les méthodes de diagnostic biologique de cette maladie qui ont évolué récemment avec la découverte récente d'un nouveau biomarqueur : les oxystéroïls. Pour conclure cette première partie, nous insistons sur la nécessité de la mise en place d'une prise en charge thérapeutique précoce afin de ralentir la progression de la maladie.

Dans la deuxième partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à l'importance pour les psychiatres de développer leurs connaissances sur les pathologies neuro-métaboliques et sur la maladie de NPC en particulier. L'analyse de la littérature montre en effet un retard diagnostique fréquent, de plus de 5 ans, du fait de l'hétérogénéité des symptômes et du manque de connaissances des médecins à son sujet. L'errance diagnostique retarde la mise en place d'une prise en charge adaptée et assombrit le pronostic de ces patients, la dégénérescence neurologique et les symptômes psychiatriques pouvant progresser rapidement et aboutir à un processus démentiel. Le développement d'un traitement spécifique de cette pathologie (Miglustat) est également en faveur d'une amélioration de sa prise en compte et de son diagnostic précoce, son efficacité étant maximale en début de la maladie, notamment avant l'apparition de la symptomatologie neurologique.

Enfin, la dernière partie de ce travail décrit le protocole de recherche mis en place en collaboration entre les services de psychiatrie et de neurologie du CHU, du Centre Hospitalier Alpes Isère et du Centre Hospitalier Spécialisé de la Savoie,

visant au dépistage de la maladie de NPC dans une population psychiatrique. L'objectif de cette étude est de rechercher au sein d'une population de patients psychotiques adultes (schizophrénie, 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.

Il s'agit d'une étude biomédicale à visée épidémiologique, menée dans le bassin de santé des départements de l'Isère et de la Savoie, dans une population de patients adultes présentant des symptômes psychotiques avec caractéristiques atypiques à savoir des hallucinations visuelles, une catatonie, une fluctuation des symptômes, une réaction inhabituelle ou paradoxale au traitement, une confusion, une altération cognitive progressive. Les résultats préliminaires ne portent que sur 22 patients soit 10 % de l'effectif total prévu. Onze patients ont bénéficié d'un dépistage de la maladie de NPC par une prise de sang : par génotypage pour 6 patients et par dosage des oxystérols pour 5 patients. Aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie de peau avec test à la Filipine confirmatoire, les résultats des prélèvements sanguins n'étant pas en faveur d'une maladie de Niemann-Pick de type C. Parmi les 22 patients de notre cohorte, aucun cas de maladie de NPC n'a ainsi été mis en évidence. Ces données préliminaires ont permis de confirmer la faisabilité de l'étude, mais le faible effectif de patients ne permet pas pour l'instant une estimation de la prévalence de la maladie de NPC dans cette population.

La méconnaissance des maladies organiques à expression psychiatrique par les psychiatres, la difficulté à évoquer un diagnostic non psychiatrique, la sévérité de la maladie psychiatrique empêchant les patients à donner leur consentement, le refus de certains patients à participer à l'étude peuvent expliquer le faible

recrutement dans notre étude. Afin d'optimiser celui-ci, il pourrait être utile de proposer l'étude à d'autres centres en France.

L'information, la sensibilisation et la formation des psychiatres aux maladies organiques à expression psychiatrique devraient être renforcées afin de permettre un diagnostic plus précoce de ces maladies et une amélioration du pronostic par la mise en place d'une prise en charge spécialisée précoce.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 08/09/16

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET

PROFESSEUR

Ph. BOUVENC

[Signature]

Pour la Présidente et par délégation Le Doyen de Médecine Pr. Jean-Paul ROMANET
--

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Vanier MT.** Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 3;5:16.
- [2] **Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B et al.** Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. NP-C Guidelines Working Group, *Mol Genet Metab.* 2009 Sep-Oct;98(1-2):152-65.
- [3] **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.
- [4] **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.
- [5] **Abel LA, Walterfang M, Fietz M et al.** Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology.* 2009;72:1083–1086.
- [6] **Schicks J, Müller vom Hagen J, Bauer P, et al.** Niemann-Pick Type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy. *Neurology.* 2012;80:1169–1170.
- [7] **Maubert A, Hanon C, Sedel F.** Troubles psychiatriques dans la maladie de Niemann-Pick de type C chez l'adulte. *Encephale* 2016; 42: 208-13.
- [8] **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 A.* 2007 Jun 1;143A(11):1204-11.
- [9] **Sévin M, Lesca G, Baumann N et al.** The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain.* 2007 Jan; 130(1):120-33..
- [10] **Webber D, Klünemann H.** Psychiatric manifestations of Niemann-Pick Disease. *Eur Psychiat.* 2011;4(1):25-31.
- [11] **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 Dec;32 Suppl 1:S221-6.
- [12] **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 Sep;18(9):583-5.
- [13] **Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, et al.** Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Aug;77(8):997-8.
- [14] **Walterfang M, Fietz M, Fahey M, et al.** The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsych Clin N.* 2006 Spring;18(2):158-70.
- [15] **Stojkovic T, Cuisset JM, Vanier MT, et al.** Troubles psychiatriques révélateurs d'une maladie de Niemann-Pick de type C à l'âge adulte. *Rev Neurol (Paris).* 2005 Mar;161(3):318-22.
- [16] **Battisti C, Tarugi P, Dotti MT, et al.** Adult onset Niemann-Pick type C disease: A clinical, neuroimaging and molecular genetic study. *Mov Disord.* 2003 Nov;18(11):1405-9.
- [17] **Turpin JC, Baumann N.** Manifestations psychiatriques ou cognitives inaugurales dans les neuropilidoses de l'adulte. *Rev Neurol (Paris).* 2003 Jul;159(6-7 Pt 1):637-47.

- [18] **Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA.** Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg PS.* 2003 Apr;74(4):528-9.
- [19] **Imrie J, Vijayaraghaven S, Whitehouse C, et al.** Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inher Metab Dis.* 2002 Oct;25(6):491-500.
- [20] **Campo JV, Stowe R, Slomka G, et al.** Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence : a case of Niemann-Pick disease type C. *Dev Med Child Neurol.* 1998 Feb;40(2):126-9.
- [21] **Shulman LM, David NJ, Weiner WJ.** Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Neurology.* 1995 Sep;45(9):1739-43.
- [22] **Shulman LM, Lang AE, Jankovic J, et al.** Case 1, 1995: psychosis, dementia, chorea, ataxia and supranuclear gaze dysfunction. *Movement Disord.* 1995 May;10(3):257-62.
- [23] **Hulette CM, Earl NL, Anthony DC, Crain BJ.** Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with dementia and absent organomegaly. *Clin Neuropathol.* 1992 Nov-Dec;11(6):293-7.
- [24] **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.
- [25] **Bonnot O, Leroy A, Lucanto R, et al.** Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann-Pick de type C quand on est psychiatre d'enfant et d'adolescent *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence.* *Neuropsychiat Enfan.* 2011 Oct; 59(6):385-391.
- [26] **Bonnot O, Cohen D.** Signes psychiatriques et cognitifs associés aux erreurs innées du métabolisme. *Rev Neuro (Paris).* 2011 Oct; 167 :881-885.
- [27] **Demily C, Sedel F.** Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry.* 2014 Sep; 24:13-27.
- [28] **Maubert A, Hanon C, Metton JP.** Maladie de Niemann-Pick de type C chez l'adulte et troubles psychiatriques : revue de la littérature. *Encephale.* 2013;39:315-9.
- [29] **Bauer P, Balding DJ, Klunemann 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 Nov; 22(21):4349-4356.
- [30] **Davidson C, Walkley S.** Niemann-Pick Type C Disease – Pathophysiology and Future Perspectives for Treatment. *J Inher Metab Dis.* 2010; 3(2):22-8.
- [31] **Vanier MT, Millat G.** Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet.* 2003;64:269-81.
- [33] **Klunemann 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.
- [34] **Burlina A.** Niemann-Pick disease type C: introduction and main clinical features. *J Neurol* 2014; 261(Suppl 2):S525-S527.
- [35] **Levade A.** (page consultée le 13/07/2016). Niemann-Pick par déficit en sphingomyélinase (types A ou B et intermédiaires), [en ligne], <http://www.vml-asso.org/-niemann-pick-type-a-b>

- [36] **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.
- [37] **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.* 1994 May;1226(2) :138-44.
- [38] **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.
- [39] **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.
- [40] **Fender R.** Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques : revue de la littérature. [Thèse de Doctorat d'Université, Psychiatrie]. Grenoble : Université Joseph Fourier Faculté de Médecine; 2014.
- [41] **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.
- [42] **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;422:253-59.
- [43] **Sedel F.** Diagnostic clinique des formes de l'adulte de la maladie de Niemann-Pick de type C. *Arch Pediatr.* 2010; 17 (Suppl 2):50-3.
- [44] **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):166-69.
- [45] **Souidi M, Dubrac S, Parquet M, et al.** Les oxystérols : métabolisme, rôles biologiques et pathologies associées. *Gastroent Clin Biol.* 2004 Mar;28(3):279-93.
- [46] **Coïc L.** (page consultée le 12/07/2016). Progrès et obstacles dans la détection des erreurs innées du métabolisme se manifestant par des symptômes neuropsychiatriques,[en ligne], <http://www.mednet.ca/fr/report/progrs-et-obstacles-dans-la-dtection-des-erreurs.html>
- [47] **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.
- [48] **Trouard TP, Heidenreich RA, Seeger JF, et al.** Diffusion tensor imaging in Niemann-Pick Type C disease. *Pediatr Neurol.* 2005;33: 325-330.
- [49] **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.
- [50] **Nia S.** Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol* 2014;261(Suppl 2):559-68.
- [51] **Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, et al.** The National History of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis.* 2007. 30; 51-59.
- [52] **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.

[53] Webber D, Klünemann HH. Psychiatric Manifestations of Niemann-Pick Disease. J Inherit Metab Dis 2011; 4(1):25-31

[54] Pineda M, Wraith JE, Sedel F, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick Type C disease (NPC) : a multicentre retrospective survey.63 J Inherit Metab Dis 31 (Suppl. 1) (2008) 98.

[55] 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.

[56] American Psychiatric Association - DSM -IV-TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4^{ème} éd. Texte révisé (Washington DC, 2000), Traduction française par J-D Guelfi et al.; Paris: Masson;2003.

ANNEXES

Numéro du patient |_|_|_|_|

Critère de sélection

- 1 - Troubles psychotiques (schizophrénie, troubles schizophréniformes) connus, traités ou non traités présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

Entourer la bonne réponse

- hallucinations visuelles,
- confusion mentale,
- catatonie,
- fluctuation importante des symptômes,
- réaction inhabituelle/paradoxe au traitement,
- altération cognitive progressive

oui	non
oui	non
oui	non
oui	non
oui	non
oui	non

Critères de non sélection

- 1 - Patient âgé de moins de 18 ans
- 2- Patient ne pouvant pas donner son consentement et n'ayant pas de représentant légal
- 3 – Femme enceinte ou allaitante

Entourer la bonne réponse

oui	non
oui	non
oui	non

→ **Informer de cette inclusion en envoyant un mail à CBuis@chu-grenoble.fr qui vous renverra le numéro du patient dans l'étude**

Date de remplissage : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Nom du médecin : signature :

Numéro du patient |_|_|_|_|

Partie à compléter par un des investigateurs

→ Vérifier les critères de sélection et de non sélection

→ Informer le patient et éventuellement son représentant légal sur les buts et le déroulement de l'étude. Puis faire signer le consentement pour l'étude.

Date de la signature du consentement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

→ Puis pratiquer l'interrogatoire et l'examen clinique du patient :

Date : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Caractéristiques de la maladie psychiatrique

• Age de début des troubles psychiatriques : |_|_| ans

• Détermination de la pathologie selon de DSM IV R

F20 F 22 F 25

Entourer la bonne réponse

• Test MINI fait non fait

• Antécédent de troubles psychiatriques familiaux oui non

Si oui, détailler :
.....
.....
.....
.....

Caractéristiques de la maladie neurologique

Entourer la bonne réponse

• Antécédents neurologiques oui non

Si oui, détailler :
.....
.....
.....
.....

Numéro du patient |_|_|_|_|

- Examen clinique :
 - Syndrome pyramidal
 - Syndrome cérébelleux statique (dont ataxie)
 - Syndrome cérébelleux cinétique (dont ataxie)
 - Déficit sensitif
 - Paralysie supranucléaire du regard
 - Autre paralysie oculomotrice
 - Atteinte des paires crâniennes
 - Splénomégalie

Examen normal ?

oui non
oui non
oui non
oui non
oui non
oui non
oui non
oui non

➔ A l'issue de l'examen le patient présente - t-il :

Entourer la bonne réponse

- Une ataxie sans cause connue
- Une paralysie supranucléaire du regard sans cause connue

oui non

oui non

Date d'inclusion du patient dans l'étude : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|

Numéro du patient |_|_|_|_|

Diagnostic de la maladie de Niemann-Pick C

Si le patient est suspect de la maladie de Niemann-Pick C, faire:

Prélèvement oxysterols plasmatiques :

Date de la prise de sang :

Date du résultat :

Résultat :

Si résultat positif, faire :

- *Signer un consentement au patient (ou à son représentant légal) en vue d'un génotypage*
- *Une prise de sang à la recherche de mutations NPC1 ou NPC2*

Date du consentement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date de la prise de sang : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date du résultat : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Résultat du génotypage : mutation NPC1 NPC2

Sur un allèle Sur les deux allèles

Mutation 1 :

Mutation 2 :

En cas de résultat du dosage des oxystéroles positif et d'absence de mutations NPC1 ou NPC2, confirmer/infirmier le diagnostic par un test à la filipine après avoir fait signer le patient pour la biopsie de peau

Date du consentement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date de la biopsie de peau : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Date du résultat : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Résultat du test à la filipine : positif négatif variant

Au total, le patient est il atteint
de la maladie de Niemann-Pick de type C ? *
(Entourer la réponse)

OUI

NON

*Soit une mutation NPC1 ou 2 sur les deux allèles ou un test à la filipine positif

ANNEXE 2 : Lettre d'information aux patients

Lettre d'information

Etude du dépistage de la maladie de Niemann-Pick C

dans une population psychiatrique

NPC-PSY

Promoteur :

CHU de Grenoble, représenté par la Directrice de la Recherche, Mme Hélène Sabbah-Guillaume

Pavillon Dauphiné

CS10217 – 38043 Grenoble Cedex 09

Téléphone : 04 76 76 68 16

Investigateur coordinateur et contact principal :

Docteur Claire Buis – CHU de Grenoble – Pôle Psychiatrie et Neurologie

Téléphone : 04 76 76 53 83

Investigateurs associés :

Pr. Thierry Bougerol – CHU de Grenoble – Pôle Psychiatrie et Neurologie

Téléphone : 04 76 76 54 11

Dr. Gérard Besson - CHU de Grenoble – Pôle Psychiatrie et Neurologie

Téléphone : 04 76 76 57 92

Dr. Andréa Piero – Centre Hospitalier Alpes Isère de Saint Egrève

Téléphone : 04 76 46 56 76

Dr. Nicole Janvier - Centre Hospitalier Alpes Isère de Saint Egrève

Téléphone : 04 76 46 56 76

Dr. Philippe Sechier – Centre Hospitalier Spécialisé de la Savoie

Téléphone : 04 79 60 30 42

Dr. Gentiane Cambier – Centre Hospitalier Spécialisé de la Savoie

Téléphone : 04 79 60 30 17

Nom et prénom du patient :

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une recherche biomédicale qui consiste à rechercher une maladie rare, la maladie de Niemann-Pick C, qui peut, dans certains cas, entraîner des symptômes comme ceux que vous présentez actuellement.

Introduction

La maladie de Niemann-Pick C est une maladie rare et génétique c'est-à-dire qu'elle existe dès la naissance. Certains signes comme un gros foie ou une grosse rate peuvent apparaître chez l'enfant qui vient de naître. Ils peuvent aussi passer inaperçus et le patient va bien jusqu'à ce que des signes neurologiques soient notés. Ceux-ci peuvent apparaître dès l'enfance ou bien n'être retrouvés qu'à l'âge adulte. Parfois les premiers signes sont psychiques et les signes neurologiques n'apparaissent que plus tard.

Une ataxie (défaut de coordination des mouvements volontaires qui entraîne un déséquilibre à la marche), une dysphagie (difficultés à avaler) ou une dysarthrie (difficultés à parler) sont des signes neurologiques fréquemment retrouvés de même qu'une paralysie du regard. Les symptômes peuvent être très différents d'un patient à l'autre et aussi assez discrets ce qui complique le diagnostic.

Il est ainsi possible que des patients ayant la maladie ne sont pas encore diagnostiqués. C'est pourquoi le dépistage de la maladie chez des patients ayant seulement un ou deux symptômes est intéressant.

Objectifs

Cette étude a pour but de rechercher la maladie de Niemann-Pick C dans une population de patients ayant les mêmes troubles que vous.

Cela permettra de mieux connaître le nombre de patients atteint par cette maladie. S'il s'avère qu'un patient est porteur de la maladie, cela permettra à son médecin d'améliorer sa prise en charge.

Déroulement de l'étude

Le médecin qui vous traite a noté que certains de vos symptômes peuvent faire penser qu'une maladie organique pourrait être à l'origine d'une partie de vos troubles. Il vous proposera alors de vous faire examiner par le médecin en charge de l'étude.

Ce médecin va vous poser des questions auxquelles vous aurez à répondre, ce test dure environ 15 minutes.

Un examen clinique sera également effectué par le médecin afin de voir si vous avez des signes neurologiques.

Si un de ces examens met en évidence des signes qui pourraient être dus à la maladie de Niemann-Pick C, deux ou trois tests seront effectués afin de savoir si vous êtes atteint par cette maladie.

Le premier test consiste en une simple prise de sang (5mL) qui permettra de doser un marqueur biochimique dans votre plasma et qui est un bon évocateur de la maladie.

Si ce test s'avère positif, vous aurez une deuxième prise de sang afin de savoir si vous avez les caractéristiques génétiques de la maladie (un consentement écrit vous sera demandé avant la prise de sang).

Si ce test n'est pas concluant, vous bénéficierez d'un dernier test qui consistera

à prendre sur votre bras un tout petit fragment de peau (environ ½ cm²) afin de voir si vos cellules sont porteuses de la maladie de Niemann-Pick C. Pour cet examen, un anesthésique local sera utilisé pour éviter que vous ayez mal et un pansement sera mis sur votre bras après le prélèvement. De la même façon, un consentement écrit vous sera demandé avant ce prélèvement.

Vous n'aurez à aucun moment à prendre un traitement différent de celui que votre médecin vous a prescrit. Cette essai n'étudie pas l'efficacité d'un médicament, il s'agit seulement de voir si vous avez la maladie recherchée.

Risques potentiels

Puisque la recherche ne comporte pas de traitement à l'étude, il y a très peu de risques.

L'examen clinique ne comporte pas de risque et est indolore.

Lors de la prise de sang il est possible que vous ayez un petit hématome (saignement sous la peau) qui disparaîtra en quelques jours.

L'anesthésique local lors de la biopsie de peau peut entraîner une rougeur ou une démangeaison ; une allergie au produit peut exceptionnellement survenir. Votre bras sera examiné ensuite pour s'assurer que la cicatrisation se fait bien et qu'il n'y a pas d'infection

locale. Si malgré toutes ces précautions une infection était notée, votre médecin vous prescrira un traitement adéquat.

Conséquences de la recherche

Si vous acceptez de participer à l'étude et que les tests montrent que vous souffrez de la maladie de Niemann-Pick C, cela peut aider votre médecin à vous proposer un traitement. Il n'est cependant pas possible de vous dire à l'avance si un traitement, quel qu'il soit, sera efficace pour vous. Dans tous les cas, votre participation à l'étude pourra donner des informations importantes qui pourront aider à diagnostiquer la maladie de Niemann-Pick C.

Information complémentaire

Cette étude n'engendrera pas de frais supplémentaire. En cas de déplacements dans le cadre de l'étude, vous pourrez vous faire rembourser par le promoteur sur présentation des justificatifs. Vous pourrez simultanément participer à une autre recherche biomédicale si vous le désirez.

Nous garantissons que toutes les informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités de santé. Les données recueillies seront informatisées et anonymisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données vous concernant prévu par la loi informatique et liberté auprès d'un médecin de votre choix. Pour l'identification des données génétiques, une autorisation CCTIRS/CNIL a été obtenue en date du 05/09/2013.

Conformément à la loi, cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 10/04/2013 et a été autorisée par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament le 25/04/2013. Le CHU de Grenoble dispose d'un contrat d'assurance pour cette recherche (contrat d'assurance SHAM n°135751; 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08).

Vous êtes libre de participer ou de refuser de participer, sans aucune incidence sur votre prise en charge et la qualité des soins prodigués. Si vous avez donné votre accord pour participer à l'étude et que vous changez d'avis, vous pourrez arrêter votre participation sans aucun préjudice pour vous. Toutefois, en cas de retrait de consentement, vos données recueillies jusqu'alors seront utilisées à moins que vous ne le souhaitiez pas et il faudra alors en informer le médecin qui vous a proposé l'étude. Le médecin investigateur pourra interrompre votre participation à l'étude s'il juge que cela est dans votre intérêt. A l'issue de la recherche, une information sur les résultats globaux de l'étude pourra vous être donnée en vous adressant au Dr. Buis.

Ce document d'information vous appartient et nous restons à votre disposition pour toutes vos questions, que ce soit sur le déroulement du protocole expérimental ou les objectifs et les résultats de l'étude, et ce avant, pendant, et après l'expérimentation. Si vous acceptez de participer à cette étude, vous devrez signer une feuille de consentement que vous remettra le médecin. Une copie vous sera donnée et l'original sera conservé dans le dossier médical.

Merci de votre participation à cette recherche.

ANNEXE 3 : Recherche des signes évocateurs de la maladie de NPC

L'investigateur recherchera alors :

- Une ataxie

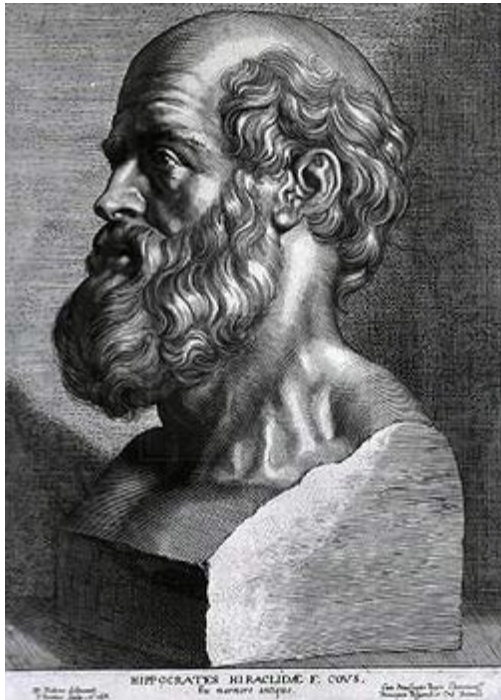
L'examineur demandera au patient de marcher sur une distance d'environ 6-8 mètres et de revenir. Dans un premier temps, le patient marchera normalement. Dans un deuxième temps l'exercice sera compliqué en faisant marcher le patient un pied devant l'autre sur une ligne imaginaire (marche en tandem). Une perte d'équilibre ou la nécessité de se tenir lors de cet exercice signera une ataxie.

- Une paralysie supranucléaire de la verticalité du regard (PSVR)

L'examineur placera un de ses doigts à hauteur du front du patient à environ 30-40 cm de la tête et un doigt de l'autre main au niveau du torse du patient, également à 30-40 cm. Il demandera au patient de regarder alternativement un doigt puis l'autre rapidement et sans bouger la tête (saccades). Lorsqu'une PSVR existe, le patient ne peut pas baisser les yeux au-delà de l'horizontale (premier stade) ni les lever (deuxième stade). A un stade plus élevé, le patient ne pourra plus bouger les yeux horizontalement. Enfin, c'est seulement au stade ultime de la maladie, que le patient ne peut plus suivre des objets en mouvement (suivi d'un des doigts de l'investigateur ou mobilisation de la tête en demandant au patient de fixer un point)

- Une splénomégalie clinique. En cas de doute, une échographie abdominale pourra être demandée

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.

