

137. Niemann-Pick type A et B (sphingomyélinase)

Synonymes :

Niemann-Pick type A et B
Déficit / carence en sphingomyélinase (acide)
Déficiência / insuffisance de l'ASM

Type A : lipidose de la sphingomyéline
Nom le plus couramment utilisé :
Maladie de Niemann-Pick (type A et B)

Introduction

La maladie de Niemann-Pick est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit potentiellement important est trop peu ou parfois pas du tout formé. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

Le premier patient Niemann-Pick a été décrit par le médecin allemand Niemann en 1914. Au début, il a soupçonné qu'il s'agissait d'une forme spécifique de la maladie de Gaucher. C'est Pick qui, en 1927, a clairement indiqué qu'il s'agissait d'une autre maladie. La maladie doit son nom à ces deux médecins. Les premiers patients étaient tous de jeunes enfants présentant des symptômes à la fois physiques et neurologiques. Ce n'est que dans les années 1940 que des patients adultes ne présentant que des symptômes physiques ont été ajoutés. Même plus tard, des patients présentant des symptômes similaires sont apparus, mais seulement à un âge plus avancé.

Il a donc fallu procéder à une division en différents types de Niemann-Pick. Les patients de type A sont des patients qui tombent malades à un jeune âge avec des lésions cérébrales et les patients de type B sont des patients de tous âges dont le cerveau n'est pas affecté. Bien que les symptômes de Niemann-Pick C soient similaires aux deux premiers, il s'est avéré en 1966 qu'il devait s'agir d'un autre défaut enzymatique. C'est pourquoi cette maladie est traitée séparément. La maladie de Niemann-Pick est une maladie lysosomale de surcharge.

Maladies lysosomales de surcharge

Les lysosomes font partie des cellules humaines. Ce sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les molécules sont décomposées. Il s'agit de vieilles parties de cellules cassées ou, par exemple, de parties de virus ou de bactéries qui ont été détruites par l'organisme. Dans ces lysosomes, les grosses molécules sont coupées en plus petits morceaux, après quoi elles sont réutilisées par la cellule. Les 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des molécules qu'ils doivent décomposer. Dans un lysosome, il existe des dizaines d'enzymes actives, chacune effectuant une étape spécifique dans la découpe d'une substance.

Si une enzyme est manquante ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut être effectuée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'accumulation lysosomale : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome. Cela a des conséquences pour la cellule et, en fin de compte, pour les organes et le corps.

Sphingolipides

Le groupe des maladies d'accumulation lysosomale peut être subdivisé en fonction du type de substance indésirable qui s'accumule dans les lysosomes. Dans les sphingolipides, il s'agit d'un certain type de graisse. Celles-ci s'accumulent dans les lysosomes, ce qui rend les cellules extrêmement grosses et mousseuses au microscope. La composition exacte de ces cellules de mousse diffère et est souvent caractéristique d'une maladie particulière.

L'enzyme défectueuse dans les Niemann-Pick A et B

Les types A et B de la maladie de Niemann-Pick sont tous deux causés par un défaut de l'enzyme sphingomyélinase. Dans le type A, cette enzyme ne présente pratiquement aucune activité, ce qui rend cette variante plus grave que le type B. Dans le type B, il y a généralement une telle activité résiduelle de l'enzyme que le cerveau n'est pas affecté.

Rareté

La maladie de Niemann-Pick est une maladie très rare. Selon une estimation approximative, le type A est présent chez environ 1 enfant né vivant sur 250 000. Pour les deux types ensemble, il est d'environ 1 sur 190 000. Ces estimations ne sont basées que sur quelques patients, elles ne peuvent donc pas être très précises. Néanmoins, ils montrent qu'il s'agit de maladies très rares. Le type A est connu pour être relativement courant chez les personnes d'origine juive (ashkénaze). Pour ce groupe, la prévalence est de 1 enfant né vivant sur 40 000. Le type B n'y est pas plus fréquent.

Symptômes

Il existe différentes formes de la maladie de Niemann-Pick. Deux d'entre elles (type A et type B) sont causées par un défaut de la même enzyme, la sphingomyélinase. C'est pourquoi ils sont traités ici ensemble et sont de plus en plus souvent appelés "déficit en sphingomyélinase acide". L'absence de sphingomyélinase active est à l'origine de la maladie, dont la gravité des symptômes dépend de l'activité résiduelle de l'enzyme. Lorsque ce pourcentage est inférieur à environ 5 %, les symptômes sont généralement graves et on parle de Niemann-Pick de type A. Avec une activité résiduelle de 5 à 10 %, les symptômes sont plus légers et on parle de Niemann-Pick de type B. Chez les patients de cette dernière catégorie, il existe de grandes différences dans la nature et la gravité des symptômes.

Type A

Les enfants atteints de la maladie de Niemann-Pick de type A naissent généralement normalement, après une grossesse normale. Habituellement, les premiers symptômes ne se manifestent que lorsque l'enfant a quelques mois. L'enfant a un abdomen extrêmement convexe car le foie et la rate sont fortement dilatés.

Les patients deviennent plus faibles et leurs muscles se relâchent. Ils commencent à se détériorer dans leur développement et l'apprentissage. S'ils ont pu s'asseoir, par exemple, ils n'en sont plus capables. Pendant ce temps, ils souffrent de diarrhées et de vomissements. C'est en partie pour cette raison que les enfants grandissent mal et perdent du poids. Leurs membres deviennent très fins par rapport à leur ventre gonflé. À partir de six mois environ, les enfants ont également des problèmes respiratoires dus à l'accumulation dans leurs poumons et à de fréquentes infections des voies respiratoires.

Un symptôme caractéristique est la "tache rouge cerise", une tache rouge cerise ou brune dans l'œil. Cela n'est pas visible à l'œil nu. Cette tache rouge cerise apparaît également chez certains patients atteints de la maladie de Niemann-Pick B.

Plus les enfants grandissent, plus les symptômes s'aggravent. Ils deviennent raides et spastiques et finissent par perdre tout contact avec l'environnement.

Les patients atteints de Niemann-Pick de type A ne vieillissent pas, ils meurent généralement avant l'âge de trois ans.

Type B

Les patients atteints de Niemann-Pick de type B présentent de grandes différences dans leurs symptômes, en fonction de la gravité de leur défaut enzymatique.

Certains patients sont déjà diagnostiqués dans leur petite enfance. Un examen de routine (par exemple par le médecin scolaire) révèle souvent qu'ils ont un foie et une rate enflés. Certains jeunes enfants présentent déjà des symptômes graves similaires à ceux du type A. En fait, il existe un éventail de symptômes de la maladie. Les formes graves de type B sont également appelées formes intermédiaires (phénotype intermédiaire). Les patients peuvent également présenter des symptômes si légers qu'ils ne souffrent pas de leur maladie avant d'avoir atteint l'âge adulte.

Souvent, les poumons sont également affectés par l'accumulation de sphingolipides, ce qui peut entraîner des problèmes respiratoires chez les patients. Ils peuvent également contracter de graves maladies du foie. Les deux peuvent entraîner la mort prématurée des patients. Il est frappant de constater que ces patients ont souvent un profil cholestérolémique très anormal avec un risque accru d'artériosclérose.

Chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type B, le cerveau n'est pas affecté par la maladie.

Diagnostic

Les caractéristiques externes des patients de type A, en particulier, peuvent déjà être une indication claire du diagnostic. Une indication supplémentaire est la présence d'un "point rouge cerise" dans les yeux du patient et la présence de cellules typiques dans la moelle osseuse ("cellules de mousse de Niemann-Pick").

Cependant, la recherche sur les enzymes est nécessaire pour un diagnostic définitif. En laboratoire, les cellules du sang ou de la peau peuvent être utilisées pour déterminer l'activité de l'enzyme sphingomyélinase chez le patient. Pour les valeurs faibles, le diagnostic est de type A ou B de Niemann-Pick. Chez les patients atteints d'une maladie apparentée (par exemple, le type C de Niemann-Pick ou la maladie de Gaucher), ces valeurs sont beaucoup plus élevées. La différence entre le type A et le type B réside dans la quantité d'activité résiduelle que l'enzyme possède encore : dans le type A, elle est beaucoup plus faible que dans le type B.

Dans plusieurs des sphingolipidoses, certaines enzymes marqueurs dans le sang sont fortement augmentées, comme l'enzyme chitotriosidase. Il peut s'agir d'un

dépistage rapide pour voir si les patients souffrent d'une maladie de la pile lipidique, mais il n'est pas spécifique et donc la démonstration d'une déficience de l'activité enzymatique spécifique reste la norme pour établir le diagnostic.

Il est possible d'examiner l'ADN du patient pour savoir quelle est la mutation dont il est porteur. Si la mutation est connue, il est possible de faire une recherche de porteur au sein de la famille. La recherche prénatale en vue de nouvelles grossesses est également plus fiable si la mutation de l'ADN est connue. Cependant, il est également possible de déterminer l'activité enzymatique à l'aide d'un test de flocons.

Traitement

La maladie de Niemann-Pick ne peut être guérie. Il existe une perspective de traitement dans un avenir proche.

La recherche sur la thérapie enzymatique de substitution (TES) est à un stade avancé. La thérapie enzymatique s'est avérée efficace pour traiter les maladies de Gaucher et de Fabry et d'autres maladies d'accumulation lysosomale.

Fondamentalement, une enzyme fabriquée par des cellules en culture est administrée au patient sur une base régulière à l'aide d'une perfusion.

La thérapie enzymatique pour Niemann Pick étudie actuellement si la sphingomyélinase obtenue à partir d'un tel système de culture peut être administrée comme médicament. Il faut espérer que cela conduira à l'élimination des symptômes de la maladie. Les premiers examens ont commencé. La thérapie enzymatique peut être particulièrement utile chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type B, car il est impossible de laisser les enzymes pénétrer dans le cerveau. Le déclin neurologique des enfants atteints du type A ne peut très probablement pas être arrêté par une thérapie enzymatique. Peut-être que la thérapie enzymatique peut soulager temporairement les symptômes chez les enfants atteints du type A, mais on ne sait encore rien à ce sujet.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".