

Maladie de Niemann Pick de type C

ARGUMENTAIRE

Centres de Référence des Maladies lysosomales

CHU Pitié- Salpêtrière et CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon

Groupe Hospitalo-Universitaire de l'Est Parisien, APHP



Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme

Filière G2M



Novembre 2021

Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Période de recherche	1999-2021
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	"Niemann-Pick" AND ("1999/01/01"[PDat] : "2021/10/31"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])
Nombre d'études recensées	2099 (les articles traitant de la maladie de Niemann-Pick type C apparaissent sous de nombreux vocables différents, y compris "Niemann-Pick" sans suffixe). Un premier tri a été effectué, avec classement par catégories, aboutissant à 434 références pertinentes dans le cadre de ce travail.
Nombre d'études retenues	185 (plus 17 références additionnelles)

Critères de sélection des articles

Pour la rédaction de cet argumentaire de PNDs, la sélection a porté essentiellement sur les articles cliniques (symptomatologie, histoire naturelle) et ceux qui traitent de la thérapeutique et de son suivi. Parce que la stratégie de diagnostic biologique a pour cette maladie considérablement évolué au cours des dernières années, les articles décrivant ou analysant des méthodes récentes de screening et de diagnostic ont aussi été incluses. En addition, quelques études mutationnelles de cohortes avec indication du phénotype clinique ou princeps sont enfin brièvement listées. Nous n'avons pas retenu les très nombreux travaux portant sur les mécanismes physiopathologiques et sur les modèles animaux.

Références bibliographiques

1. Recommandations de bonne pratique

1. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Pineda Marfa M, Vanier MT, Walterfang M, Bolton S, Dawson C, Heron B, Stampfer M, Imrie J, Hendriksz C, Gissen P, Crushell E, Coll MJ, Nadjar Y, Klünemann H, Mengel E, Hrebicek M, Jones SA, Ory D, Bembi B, Patterson M, INPDR obo (2018) Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 13: 50.
2. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Dardis A, Dionisi-Vici C, Klünemann H, Latour P, Lourenço CM, Ory DS, Parker A, Pocovi M, Strupp M, Vanier MT, Walterfang M, Marquardt T (2017) Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C *Neurol Clin Pract* 7: 499-511.
3. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F (2012) Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab* 106: 330-344.
4. Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, Mengel E, Pineda M, Sedel F, Topcu M, Vanier MT, Widner H, Wijburg FA, Patterson MC (2009) Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab* 98: 152-165.

2. Revues systématiques

5. Maresca G, Formica C, Nocito V, Latella D, Leonardi S, De Cola MC, Triglia G, Bramanti P, Corallo F (2021) Neuropsychological assessment in Niemann-Pick disease type C: a systematic review. *Neurol Sci* 42: 3167-3175.
6. Seker Yilmaz B, Baruteau J, Rahim AA, Gissen P (2020) Clinical and molecular features of early infantile Niemann Pick type C disease. *Int J Mol Sci* 21.
7. Bonnot O, Gama CS, Mengel E, Pineda M, Vanier MT, Watson L, Watissee M, Schwierin B, Patterson MC (2019) Psychiatric and neurological symptoms in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): Findings from the International NPC Registry. *World J Biol Psychiatry* 20: 310-319.
8. Sobrido MJ, Bauer P, de Koning T, Klopstock T, Nadjar Y, Patterson MC, Synofzik M, Hendriksz CJ (2019) Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C? *Orphanet J Rare Dis* 14: 20.
9. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC (2018) Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis* 13: 140.
10. Santos-Lozano A, Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, Nogales Gadea G, Lucia A (2015) Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. *Ann Transl Med* 3: 360.
11. Walterfang M, Yu-Chien C, Imrie J, Rushton D, Schubiger D, Patterson MC (2012) 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* 7: 76.
12. Sévin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, Sedel F (2007) The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain* 130: 120-133.

2.1 Autres revues

13. Berry-Kravis E (2021) Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, management and disease-targeted therapies in development. *Semin Pediatr Neurol* 37: 100879.
14. Sheth J, Joseph JJ, Shah K, Muranjan M, Mistri M, Sheth F (2017) Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in NPC2 gene: case report and review of literature. *BMC Med Genet* 18: 5.
15. Hendriksz CJ, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Chakrapani A, Corvol JC, de Koning TJ, Degtyareva A, Dionisi-Vici C, Doss S, Duning T, Giunti P, Iodice R, Johnston T, Kelly D, Klunemann HH, Lorenzl S, Padovani A, Pocovi M, Synofzik M, Terblanche A, Then Bergh F, Topcu M, Tranchant C, Walterfang M, Velten C, Kolb SA (2017) The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease. *Curr Med Res Opin* 33: 877-890.
16. Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, Latour P, Goizet C, Welford RW, Marquardt T, Kolb SA (2016) Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. *Mol Genet Metab* 118: 244-254.
17. Alobaidy H (2015) Recent advances in the diagnosis and treatment of Niemann-Pick disease type C in children: a guide to early diagnosis for the general pediatrician. *Int J Pediatr* 2015: 816593.
18. McKay Bounford K, Gissen P (2014) Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C. *J Neurol* 261 Suppl 2: 569-575.

19. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M (2014) Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 9: 65.
20. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM, Hendriksz CJ, Sedel F, Walterfang M, Kolb SA (2013) Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. *Orphanet J Rare Dis* 8: 166.
21. Maubert A, Hanon C, Metton JP (2013) Maladie de Niemann-Pick de type C chez l'adulte et troubles psychiatriques: revue de littérature. *Encephale* 39: 315-319.
22. Vanier MT (2010) Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 5: 16.
23. Vanier MT, Millat G (2003) Niemann-Pick disease type C. *Clin Genet* 64: 269-281.

3. Etudes Cliniques

3.1 Symptomatologie et cohortes, histoire naturelle

(traitement par miglustat non spécifiquement discuté)

24. Bremova-Ertl T, Abel L, Walterfang M, Salsano E, Ardisson A, Malinova V, Kolnikova M, Gascon Bayarri J, Reza Tavasoli A, Reza Ashrafi M, Amraoui Y, Mengel E, Kolb SA, Brecht A, Bardins S, Strupp M (2021) A cross-sectional, prospective ocular motor study in 72 patients with Niemann-Pick disease type C. *Eur J Neurol*.
25. Thurm A, Chlebowsky C, Joseph L, Farmer C, Adedipe D, Weiss M, Wiggs E, Farhat N, Bianconi S, Berry-Kravis E, Porter FD (2020) Neurodevelopmental characterization of young children diagnosed with Niemann-Pick disease, type C1. *J Dev Behav Pediatr* 41: 388-396.
26. Imanishi A, Kawazoe T, Hamada Y, Kumagai T, Tsutsui K, Sakai N, Eto K, Noguchi A, Shimizu T, Takahashi T, Han G, Mishima K, Kanbayashi T, Kondo H (2020) Early detection of Niemann-Pick disease type C with cataplexy and orexin levels: continuous observation with and without Miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 15: 269.
27. Rangel DM, Sobreira-Neto MA, Nepomuceno CR, Marques ER, Braga-Neto P (2019) Sleep disorders in Niemann-Pick disease type C, beyond cataplexy. *Sleep Med* 57: 122-127.
28. Bonnot O, Gama CS, Mengel E, Pineda M, Vanier MT, Watson L, Watissee M, Schwierin B, Patterson MC (2019) Psychiatric and neurological symptoms in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): Findings from the International NPC Registry. *World J Biol Psychiatry* 20: 310-319.
29. Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, Dang Do A, Jenkins K, Cougnoux A, Martin K, Porter FD (2019) Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Mol Genet Metab* 126: 466-469.
30. Sansare A, Zampieri C, Alter K, Stanley C, Farhat N, Keener LA, Porter F (2018) Gait, balance, and coordination impairments in Niemann Pick disease, type C1. *J Child Neurol* 33: 114-124.
31. Mengel E, Pineda M, Hendriksz CJ, Walterfang M, Torres JV, Kolb SA (2017) Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages. *Mol Genet Metab* 120: 180-189.
32. Mavridou I, Dimitriou E, Vanier MT, Vilageliu L, Grinberg D, Latour P, Xaidara A, Lycopoulou L, Bostantjopoulou S, Zafeiriou D, Michelakakis H (2017) The spectrum of Niemann-Pick type C disease in Greece. *JIMD Rep* 36: 41-48.
33. Maubert A, Hanon C, Sedel F (2016) Troubles psychiatriques dans la maladie de Niemann-Pick type C. *Encephale* 42: 208-213.
34. Thurm A, Farmer C, Farhat NY, Wiggs E, Black D, Porter FD (2016) Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behaviour in children and adolescents with Niemann-Pick Disease type C1. *Dev Med Child Neurol* 58: 262-269.
35. Koens LH, Kuiper A, Coenen MA, Elting JW, de Vries JJ, Engelen M, Koelman JH, van Spronsen FJ, Spikman JM, de Koning TJ, Tijssen MA (2016) Ataxia, dystonia and myoclonus in adult patients with Niemann-Pick type C. *Orphanet J Rare Dis* 11: 121.
36. Chamova T, Kirov A, Guergueltcheva V, Todorov XI, Bojinova V, Zhelyazkova S, Samuel J, Radionova M, Sarafov S, Cherninkova S, Krastev S, Todorova XL, Tournev I (2016) Clinical spectrum and genetic variability in Bulgarian patients with Niemann-Pick disease type C. *Eur Neurol* 75: 113-123.
37. Bremova T, Krafczyk S, Bardins S, Reinke J, Strupp M (2016) Vestibular function in patients with Niemann-Pick type C disease. *J Neurol* 263: 2260-2270.
38. Imrie J, Heptinstall L, Knight S, Strong K (2015) Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurol* 15: 257.
39. King KA, Gordon-Salant S, Yanjanin N, Zalewski C, Houser A, Porter FD, Brewer CC (2014) Auditory phenotype of Niemann-Pick disease, type C1. *Ear Hear* 35: 110-117.

40. Jahnova H, Dvorakova L, Vlaskova H, Hulkova H, Poupetova H, Hrebicek M, Jesina P (2014) Observational, retrospective study of a large cohort of patients with Niemann-Pick disease type C in the Czech Republic: a surprisingly stable diagnostic rate spanning almost 40 years. *Orphanet J Rare Dis* 9: 140.
41. Anheim M, Lagha-Boukhiba O, Fleury-Lesaunier MC, Valenti-Hirsch MP, Hirsch E, Gervais-Bernard H, Broussolle E, Thobois S, Vanier MT, Latour P, Tranchant C (2014) Heterogeneity and frequency of movement disorders in juvenile and adult-onset Niemann-Pick C disease. *J Neurol* 261: 174-179.
42. Abela L, Plecko B, Palla A, Burda P, Nuoffer JM, Ballhausen D, Rohrbach M (2014) Early co-occurrence of a neurologic-psychiatric disease pattern in Niemann-Pick type C disease: a retrospective Swiss cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 9: 176.
43. Stampfer M, Theiss S, Amraoui Y, Jiang X, Keller S, Ory DS, Mengel E, Fischer C, Runz H (2013) Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet J Rare Dis* 8: 35.
44. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, Vanier MT, Pineda M (2013) Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis* 8: 12.
45. Wraith JE, Guffon N, Rohrbach M, Hwu WL, Korenke GC, Bembi B, Luzy C, Giorgino R, Sedel F (2009) Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 98: 250-254.
46. Spiegel R, Raas-Rothschild A, Reish O, Regev M, Meiner V, Bargal R, Sury V, Meir K, Nadjari M, Hermann G, Iancu TC, Shalev SA, Zeigler M (2009) The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick type C. *Am J Med Genet A* 149A: 446-450.
47. Abel LA, Walterfang M, Fietz M, Bowman EA, Velakoulis D (2009) Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology* 72: 1083-1086.
48. Klarner B, Klünemann HH, Lurding R, Aslanidis C, Rupprecht R (2007) Neuropsychological profile of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inherit Metab Dis* 30: 60-67.
49. Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, Harris C, Heptinstall L, Knight S, Vanier MT, Fensom AH, Ward C, Jacklin E, Whitehouse C, Wraith JE (2007) The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis* 30: 51-59.
50. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clement A, Fauroux B (2007) Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol* 42: 1207-1214.
51. Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, Walsh Vockley C, Coppock DL, Pettit KM, Heidenreich RA, Meaney FJ (2007) The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A* 143A: 1204-1211.
52. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, Sullivan D, Leane P, Lubman DI, Velakoulis D (2006) The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18: 158-170.
53. Josephs KA, Van Gerpen MW, Van Gerpen JA (2003) Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 528-529.
54. Imrie J, Vijayaraghavan S, Whitehouse C, Harris S, Heptinstall L, Church H, Cooper A, Besley GT, Wraith JE (2002) Niemann-Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab Dis* 25: 491-500.
55. Imrie J, Wraith JE (2001) Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. *Arch Dis Child* 84: 427-429.

3.2 Case Reports (y compris traitement par miglustat)

56. Madan R, Pitts J, Patterson MC, Lloyd R, Keating G, Kotagal S (2021) Secondary narcolepsy in children. *J Child Neurol* 36: 123-127.
57. Dike CR, Bernat J, Bishop W, DeGeeter C (2019) Niemann-Pick disease type C presenting as very early onset inflammatory bowel disease. *BMJ Case Rep* 12.
58. Zeiger WA, Jamal NI, Scheuner MT, Pittman P, Raymond KM, Morra M, Mishra SK (2018) probable diagnosis of a patient with Niemann-Pick disease type C: managing pitfalls of exome sequencing. *JIMD Rep* 41: 47-51.
59. Gumus E, Haliloglu G, Karhan AN, Demir H, Gurakan F, Topcu M, Yuce A (2017) Niemann-Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. *Eur J Pediatr* 176: 1669-1676.
60. Cuisset JM, Sukno S, Trauffer A, Latour P, Dobbelaere D, Michaud L, Vallee L (2016) Impact of miglustat on evolution of atypical presentation of late-infantile-onset Niemann-Pick disease type C with early cognitive impairment, behavioral dysfunction, epilepsy, ophthalmoplegia, and cerebellar involvement: a case report. *J Med Case Rep* 10: 241.
61. Colin E, Barth M, Boussion F, Latour P, Piguet-Lacroix G, Guichet A, Ziegler A, Triaux S, Loisel D, Sentilhes L, Bonneau D (2016) In utero diagnosis of Niemann-Pick type C in the absence of family history. *JIMD Rep* 28: 105-110.
62. Maubert A, Hanon C, Metton JP (2015) Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques: le cas d'une fratrie. *Encephale* 41: 238-243.

63. Greenberg CR, Barnes JG, Kogan S, Seargeant LE (2015) A rare case of Niemann-Pick disease type C without neurological involvement in a 66-year-old patient. *Mol Genet Metab Rep* 3: 18-20.
64. Di Rocco M, Barone R, Madeo A, Fiumara A (2015) Miglustat does not prevent neurological involvement in Niemann Pick C disease. *Pediatr Neurol* 53: e15.
65. Benussi A, Alberici A, Premi E, Bertasi V, Cotelli MS, Turla M, Dardis A, Zampieri S, Marchina E, Paghera B, Gallivanone F, Castiglioni I, Padovani A, Borroni B (2015) Phenotypic heterogeneity of Niemann-Pick disease type C in monozygotic twins. *J Neurol* 262: 642-647.
66. Di Rocco M, Dardis A, Madeo A, Barone R, Fiumara A (2012) Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol* 47: 40-43.
67. Lo SM, McNamara J, Seashore MR, Mistry PK (2010) Misdiagnosis of Niemann-Pick disease type C as Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 33 Suppl 3: S429-433.
68. Griesse M, Brasch F, Aldana VR, Cabrera MM, Goelnitz U, Ikonen E, Karam BJ, Liebisch G, Linder MD, Lohse P, Meyer W, Schmitz G, Pamir A, Ripper J, Rolfs A, Schams A, Lezana FJ (2010) Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Genet* 77: 119-130.
69. Dvorakova L, Sikora J, Hrebicek M, Hulkova H, Bouckova M, Stolnaja L, Elleder M (2006) Subclinical course of adult visceral Niemann-Pick type C1 disease. A rare or underdiagnosed disorder? *J Inherit Metab Dis* 29: 591.
70. Steven LC, Driver CP (2005) Niemann-Pick disease type C and Crohn's disease. *Scott Med J* 50: 80-81.
71. Palmeri S, Tarugi P, Sicurelli F, Buccoliero R, Malandrini A, De Santi MM, Marciano G, Battisti C, Dotti MT, Calandra S, Federico A (2005) Lung involvement in Niemann-Pick disease type C1: improvement with bronchoalveolar lavage. *Neurol Sci* 26: 171-173.
72. Zafeiriou DI, Triantafyllou P, Gombakis NP, Vargiami E, Tsantali C, Michelakakis E (2003) Niemann-Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. *Pediatr Neurol* 29: 242-244.
73. Vankova J, Stepanova I, Jech R, Elleder M, Ling L, Mignot E, Nishino S, Nevsimalova S (2003) Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. *Sleep* 26: 427-430.

3.3 Thérapeutiques

74. Mengel E, Patterson MC, Da Rioli RM, Del Toro M, Deodato F, Gautschi M, Grunewald S, Grønberg S, Harmatz P, Héron B, Maier EM, Roubertie A, Santra S, Tylki-Szymanska A, Day S, Andreassen AK, Geist MA, Havnsøe Torp Petersen N, Ingemann L, Hansen T, Blaettler T, Kirkegaard T, C ÍD (2021) Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment. *J Inherit Metab Dis*.
75. Bremova-Ertl T, Claassen J, Foltan T, Gascon-Bayarri J, Gissen P, Hahn A, Hassan A, Hennig A, Jones SA, Kolnikova M, Martakis K, Raethjen J, Ramaswami U, Sharma R, Schneider SA (2021) Efficacy and safety of N-acetyl-L-leucine in Niemann-Pick disease type C. *J Neurol*: 1-12.
76. Lewis C, Keage M, Watanabe M, Schubiger D, Velakoulis D, Walterfang M, Vogel AP (2021) Characterization of dysphagia and longitudinal changes in swallowing function in adults with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. *Dysphagia* 36: 362-373.
77. Patterson MC, Garver WS, Giugliani R, Imrie J, Jahnova H, Meaney FJ, Nadjar Y, Vanier MT, Moneuse P, Morand O, Rosenberg D, Schwierin B, Heron B (2020) Long-term survival outcomes of patients with Niemann-Pick disease type C receiving miglustat treatment: a large retrospective observational study. *J Inherit Metab Dis*.
78. Solomon BI, Smith AC, Sinaii N, Farhat N, King MC, Machielse L, Porter FD (2020) Association of miglustat with swallowing outcomes in Niemann-Pick disease, type C1. *JAMA neurology* 77: 1564-1568.
79. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Moneuse P, Rosenberg D, Pineda M (2020) Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease type C: a final report of the NPC Registry. *Orphanet J Rare Dis* 15: 104.
80. Pineda M, Jurickova K, Karimzadeh P, Kolnikova M, Malinova V, Insua JL, Velten C, Kolb SA (2019) Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis* 14: 32.
81. Yamada N, Inui A, Sanada Y, Ihara Y, Urahashi T, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshizawa A, Okamoto S, Okajima H, Fujisawa T, Mizuta K (2019) Pediatric liver transplantation for neonatal-onset Niemann-Pick disease type C: Japanese multicenter experience. *Pediatr Transplant* 23: e13462.
82. Ubeda Tikkanen A, Buxton K, Ullrich CK, Stone SS, Nimec DL (2019) The palliative use of intrathecal baclofen in Niemann-Pick disease type C. *Pediatrics* 144.

83. Hastings C, Vieira C, Liu B, Bascon C, Gao C, Wang RY, Casey A, Hrynkow S (2019) Expanded access with intravenous hydroxypropyl-beta-cyclodextrin to treat children and young adults with Niemann-Pick disease type C1: a case report analysis. *Orphanet J Rare Dis* 14: 228.
84. Farmer CA, Thurm A, Farhat N, Bianconi S, Keener LA, Porter FD (2019) Long-Term Neuropsychological Outcomes from an Open-Label Phase I/IIa Trial of 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrins (VTS-270) in Niemann-Pick Disease, Type C1. *CNS Drugs* 33: 677-683.
85. Berry-Kravis E, Chin J, Hoffmann A, Winston A, Stoner R, LaGorio L, Friedmann K, Hernandez M, Ory DS, Porter FD, O'Keefe JA (2018) Long-Term Treatment of Niemann-Pick Type C1 Disease With Intrathecal 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin. *Pediatr Neurol* 80: 24-34.
86. Nadjar Y, Hutter-Moncada AL, Latour P, Aygnac X, Kaphan E, Tranchant C, Cintas P, Degardin A, Goizet C, Laurencin C, Martzloff L, Tilikete C, Anheim M, Audoin B, Deramecourt V, De Gaillarde TD, Roze E, Lamari F, Vanier MT, Heron B (2018) Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. *Orphanet J Rare Dis* 13: 175.
87. Heitz C, Epelbaum S, Nadjar Y (2017) Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. *Orphanet J Rare Dis* 12: 166.
88. Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY, King KA, Jiang X, Weissfeld L, Berry-Kravis E, Davidson CD, Bianconi S, Keener LA, Rao R, Soldatos A, Sidhu R, Walters KA, Xu X, Thurm A, Solomon B, Pavan WJ, Machielse BN, Kao M, Silber SA, McKew JC, Brewer CC, Vite CH, Walkley SU, Austin CP, Porter FD (2017) Intrathecal 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet* 390: 1758-1768.
89. Megias-Vericat JE, Garcia-Robles A, Company-Albir MJ, Fernandez-Megia MJ, Perez-Miralles FC, Lopez-Briz E, Casanova B, Poveda JL (2017) Early experience with compassionate use of 2 hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for Niemann-Pick type C disease: review of initial published cases. *Neurol Sci* 38: 727-743.
90. Masingue M, Adanyeguh I, Nadjar Y, Sedel F, Galanaud D, Mochel F (2017) Evolution of structural neuroimaging biomarkers in a series of adult patients with Niemann-Pick type C under treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12: 22.
91. Sedel F, Chabrol B, Audoin B, Kaphan E, Tranchant C, Burzykowski T, Tourbah A, Vanier MT, Galanaud D (2016) Normalisation of brain spectroscopy findings in Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. *J Neurol* 263: 927-936.
92. Maubert A, Hanon C, Sedel F (2016) Troubles psychiatriques dans la maladie de Niemann-Pick de type C chez l'adulte. *Encephale* 42: 208-213.
93. Riahi S, Ambuhl M, Stichler J, Bandilla D (2015) Stability of refrigerated miglustat after preparation in InOrpha((R)) flavored suspending excipient for compounding of oral solutions and suspensions. *Drug design, development and therapy* 9: 561-566.
94. Remenova T, Morand O, Amato D, Chadha-Boreham H, Tsurutani S, Marquardt T (2015) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial studying the effects of *Saccharomyces boulardii* on the gastrointestinal tolerability, safety, and pharmacokinetics of miglustat. *Orphanet J Rare Dis* 10: 81.
95. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, Pineda M, investigators NPCR (2015) Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 10: 65.
96. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, Bembi B, Dardis A, Fiumara A, Di Rocco M, Uziel G, Ardisson A, Roccatello D, Alpa M, Bertini E, D'Amico A, Dionisi-Vici C, Deodato F, Caviglia S, Federico A, Palmeri S, Gabrielli O, Santoro L, Filla A, Russo C, Parenti G, Andria G (2015) Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 10: 22.
97. Brand M, Muller A, Alsop J, van Schaik IN, Bembi B, Hughes D (2015) Results from a 9-year Intensive Safety Surveillance Scheme (IS(3)) in miglustat (Zavesca((R))) -treated patients. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 24: 329-333.
98. Bowman EA, Walterfang M, Abel L, Desmond P, Fahey M, Velakoulis D (2015) Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. *J Neurol* 262: 2106-2114.
99. Cak HT, Haliloglu G, Duzgun G, Yuce A, Topcu M (2014) Successful treatment of cataplexy in patients with early-infantile Niemann-Pick disease type C: use of tricyclic antidepressants. *Eur J Paediatr Neurol* 18: 811-815.
100. Ginocchio VM, D'Amico A, Bertini E, Ceravolo F, Dardis A, Verrigni D, Bembi B, Dionisi-Vici C, Deodato F (2013) Efficacy of Miglustat in Niemann-Pick C disease: A single centre experience. *Mol Genet Metab* 110: 329-335.
101. Karimzadeh P, Tonekaboni SH, Ashrafi MR, Shafeghati Y, Rezayi A, Salehpour S, Ghofrani M, Taghdiri MM, Rahmanifar A, Zaman T, Aryani O, Shoar BN, Shiva F, Tavasoli A, Houshmand M (2013) Effects of Miglustat on Stabilization of Neurological Disorder in Niemann-Pick Disease Type C: Iranian Pediatric Case Series. *J Child Neurol* 28: 1599-1606.
102. Breen C, Wynn RF, O'Meara A, O'Mahony E, Rust S, Imrie J, Wraith JE (2013) Developmental outcome post allogeneic bone marrow transplant for Niemann Pick Type C2. *Mol Genet Metab* 108: 82-84.

103. Perez-Poyato MS, Gordo MM, Pineda Marfa MP (2012) Initiation and discontinuation of substrate inhibitor treatment in patients with Niemann-Pick type C disease. *Gene* 506: 207-210.
104. Miao N, Lu X, O'Grady NP, Yanjanin N, Porter FD, Quezado ZM (2012) Niemann-Pick disease type C: implications for sedation and anesthesia for diagnostic procedures. *J Child Neurol* 27: 1541-1546.
105. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, Dobbelaere D, Eyer D, Labarthe F, Maurey H, Cuisset JM, de Villemeur TB, Sedel F, Vanier MT (2012) Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 7: 36.
106. Walterfang M, Yu-Chien C, Imrie J, Rushton D, Schubiger D, Patterson MC (2012) 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* 7: 76.
107. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, Della Casa R, Bruschini D, Astarita L, Parenti G, Andria G (2011) The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. *Am J Med Genet A* 155A: 540-547.
108. Belmatoug N, Burlina A, Giraldo P, Hendriks CJ, Kuter DJ, Mengel E, Pastores GM (2011) Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. *J Inherit Metab Dis* 34: 991-1001.
109. Champion H, Ramaswami U, Imrie J, Lachmann RH, Gallagher J, Cox TM, Wraith JE (2010) Dietary modifications in patients receiving miglustat. *J Inherit Metab Dis* 33 Suppl 3: S379-383.
110. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC (2010) Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab* 99: 351-357.
111. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, Ruiz Portal L, Verdu Perez A, Temudo T, Gaspar A, Garcia Penas JJ, Roldan S, Martin Fumero L, Blanco de la Barca O, Garcia Silva MT, Macias-Vidal J, Coll MJ (2010) Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. *Mol Genet Metab* 99: 358-366.
112. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, Giorgino R, Wraith JE (2010) Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol* 25: 300-305.
113. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, Bembi B, Walterfang M, Korenke GC, Marquardt T, Luzy C, Giorgino R, Patterson MC (2009) Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab* 98: 243-249.
114. Galanaud D, Tourbah A, Lehericy S, Leveque N, Heron B, Billette de Villemeur T, Guffon N, Feillet F, Baumann N, Vanier MT, Sedel F (2009) 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. *Mol Genet Metab* 96: 55-58.
115. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE (2007) Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 6: 765-772.
116. Hsu YS, Hwu WL, Huang SF, Lu MY, Chen RL, Lin DT, Peng SS, Lin KH (1999) Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 24: 103-107.

3.4 Echelles d'évaluation clinique des patients

117. Patterson MC, Lloyd-Price L, Guldborg C, Doll H, Burbridge C, Chladek M, íDali C, Mengel E, Symonds T (2021) Validation of the 5-domain Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale. *Orphanet J Rare Dis* 16: 79.
118. Mengel E, Bembi B, Del Toro M, Deodato F, Gautschi M, Grunewald S, Grønborg S, Héron B, Maier EM, Roubertie A, Santra S, Tyłki-Szymanska A, Day S, Symonds T, Hudgens S, Patterson MC, Guldborg C, Ingemann L, Petersen NHT, Kirkegaard T, C íD (2020) Clinical disease progression and biomarkers in Niemann-Pick disease type C: a prospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 15: 328.
119. Aston L, Shaw R, Knibb R (2019) Preliminary development of proxy-rated quality-of-life scales for children and adults with Niemann-Pick type C. *Qual Life Res* 28: 3083-30
120. Cortina-Borja M, Te Vruchte D, Mengel E, Amraoui Y, Imrie J, Jones SA, C ID, Fineran P, Kirkegaard T, Runz H, Lachmann R, Bremova-Ertl T, Strupp M, Platt FM (2018) Annual severity increment score as a tool for stratifying patients with Niemann-Pick disease type C and for recruitment to clinical trials. *Orphanet J Rare Dis* 13: 143.
121. Yanjanin NM, Velez JI, Gropman A, King K, Bianconi SE, Conley SK, Brewer CC, Solomon B, Pavan WJ, Arcos-Burgos M, Patterson MC, Porter FD (2010) Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease, type C. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B: 132-140.
122. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, Ruiz Portal L, Verdu Perez A, Temudo T, Gaspar A, Garcia Penas JJ, Roldan S, Martin Fumero L, Blanco de la Barca O, Garcia Silva MT, Macias-Vidal J, Coll MJ

(2010) Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. *Mol Genet Metab* 99: 358-366.

123. Iturriaga C, Pineda M, Fernandez-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ (2006) Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *J Neurol Sci* 249: 1-6.

3.5 Approches de screening sur populations ciblées, et outils (biomarqueurs, index de suspicion, algorithmes)

124. Mandia D, Plaze M, Le Ber I, Ewencyk C, Morin A, Carle G, Consoli A, Degardin A, Amad A, Moreau C, Anheim M, Tranchant C, Mele N, Roue-Jagot C, Lagarde J, Sarazin M, Hamelin L, Ellul P, Pagan C, Pettazzoni M, Bekri S, Belliard S, Goizet C, Wallon D, Lamari F, Nadjar Y (2020) High diagnostic value of plasma Niemann-Pick type C biomarkers in adults with selected neurological and/or psychiatric disorders. *J Neurol* 267: 3371-3377.
125. Anheim M, Torres Martin JV, Kolb SA (2020) Recessive Ataxia Differential Diagnosis Algorithm (RADIAL) Versus Specific Niemann-Pick Type C Suspicion Indices: A Retrospective Algorithm Comparison. *Cerebellum*.
126. Pineda M, Jurickova K, Karimzadeh P, Kolnikova M, Malinova V, Torres J, Kolb SA (2019) Evaluation of different suspicion indices in identifying patients with Niemann-Pick disease Type C in clinical practice: a post hoc analysis of a retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis* 14: 161.
127. Kraus L, Kremmyda O, Bremova-Ertl T, Barcelo S, Feil K, Strupp M (2019) An algorithm as a diagnostic tool for central ocular motor disorders, also to diagnose rare disorders. *Orphanet J Rare Dis* 14: 193.
128. Renaud M, Tranchant C, Martin JVT, Mochel F, Synofzik M, van de Warrenburg B, Pandolfo M, Koenig M, Kolb SA, Anheim M, Group RW (2017) A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. *Ann Neurol* 82: 892-899.
129. Synofzik M, Fleszar Z, Schols L, Just J, Bauer P, Torres Martin JV, Kolb S (2016) Identifying Niemann-Pick type C in early-onset ataxia: two quick clinical screening tools. *J Neurol* 263: 1911-1918.
130. Pineda M, Mengel E, Jahnova H, Heron B, Imrie J, Lourenco CM, van der Linden V, Karimzadeh P, Valayannopoulos V, Jesina P, Torres JV, Kolb SA (2016) A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). *BMC Pediatr* 16: 107.
131. Hendriksz CJ, Pineda M, Fahey M, Walterfang M, Stampfer M, Runz H, Patterson MC, Torres JT, Kolb SA (2015) The Niemann-Pick disease type C Suspicion Index: development of a new tool to aid diagnosis. *J Rare Disord Diagnosis Ther* 1: 11.
132. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Chadha-Boreham H, Kolb SA (2014) Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inherit Metab Dis* 37: 93-101.
133. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriksz CJ, Fahey M, Walterfang M, Patterson MC, Wraith JE, Kolb SA (2012) Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology* 78: 1560-1567.

3.6 Imagerie, neurophysiologie

134. Lau TY, Kao YH, Toh HB, Sivaratnam D, Lichtenstein M, Velakoulis D, Walterfang M (2021) Brain hypometabolic changes in 14 adolescent-adult patients with Niemann-Pick disease type C assessed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Neurol* 268: 3878-3885.
135. Gburek-Augustat J, Groeschel S, Kern J, Beck-Woedl S, Just J, Harzer K, Stampfer M, Kraegeloh-Mann I (2020) Comparative Analysis of Cerebral Magnetic Resonance Imaging Changes in Nontreated Infantile, Juvenile and Adult Patients with Niemann-Pick Disease Type C. *Neuropediatrics* 51: 37-44.
136. Villemagne VL, Velakoulis D, Dore V, Bozinovski S, Masters CL, Rowe CC, Walterfang M (2019) Imaging of tau deposits in adults with Niemann-Pick type C disease: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46: 1132-1138.
137. Tomic S (2018) Dopamine transport system imaging is pathologic in Niemann-Pick type C-case report. *Neurol Sci* 39: 1139-1140.
138. Guo RM, Li QL, Luo ZX, Tang W, Jiao J, Wang J, Kang Z, Chen SQ, Zhang Y (2018) In Vivo Assessment of Neurodegeneration in Type C Niemann-Pick Disease by IDEAL-IQ. *Korean J Radiol* 19: 93-100.
139. Terbeek J, Latour P, Van Laere K, Vandenbergh W (2017) Abnormal dopamine transporter imaging in adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Parkinsonism Relat Disord* 36: 107-108.
140. Lau MW, Lee RW, Miyamoto R, Jung ES, Yanjanin Farhat N, Yoshida S, Mori S, Gropman A, Baker EH, Porter FD (2016) Role of Diffusion Tensor Imaging in Prognostication and Treatment Monitoring in Niemann-Pick Disease Type C1. *Diseases* 4.

141. Iodice R, Dubbioso R, Topa A, Ruggiero L, Pisciotta C, Esposito M, Tozza S, Santoro L, Manganelli F (2015) Electrophysiological characterization of adult-onset Niemann-Pick type C disease. *J Neurol Sci* 348: 262-265.
142. Manganelli F, Dubbioso R, Iodice R, Topa A, Dardis A, Russo CV, Ruggiero L, Tozza S, Filla A, Santoro L (2014) Central cholinergic dysfunction in the adult form of Niemann Pick disease type C: a further link with Alzheimer's disease? *J Neurol* 261: 804-808.
143. Lee R, Apkarian K, Jung ES, Yanjanin N, Yoshida S, Mori S, Park J, Gropman A, Baker EH, Porter FD (2014) Corpus callosum diffusion tensor imaging and volume measures are associated with disease severity in pediatric Niemann-Pick disease type C1. *Pediatr Neurol* 51: 669-674 e665.
144. Walterfang M, Abel LA, Desmond P, Fahey MC, Bowman EA, Velakoulis D (2013) Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab* 108: 85-89.
145. Walterfang M, Macfarlane MD, Looi JC, Abel L, Bowman E, Fahey MC, Desmond P, Velakoulis D (2012) Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann-Pick disease type C. *Eur J Neurol* 19: 462-467.
146. Abel LA, Bowman EA, Velakoulis D, Fahey MC, Desmond P, Macfarlane MD, Looi JC, Adamson CL, Walterfang M (2012) Saccadic eye movement characteristics in adult Niemann-Pick type C disease: relationships with disease severity and brain structural measures. *PLoS One* 7: e50947.
147. Zaaraoui W, Crespy L, Rico A, Faivre A, Soulier E, Confort-Gouny S, Cozzzone PJ, Pelletier J, Ranjeva JP, Kaphan E, Audoin B (2011) In vivo quantification of brain injury in adult Niemann-Pick Disease Type C. *Mol Genet Metab* 103: 138-141.
148. Walterfang M, Fahey M, Abel L, Fietz M, Wood A, Bowman E, Reutens D, Velakoulis D (2011) Size and shape of the corpus callosum in adult Niemann-Pick type C reflects state and trait illness variables. *AJNR American journal of neuroradiology* 32: 1340-1346.
149. Kumar A, Chugani HT (2011) Niemann-Pick disease type C: unique 2-deoxy-2[(1)F] fluoro-D-glucose PET abnormality. *Pediatr Neurol* 44: 57-60.
150. Walterfang M, Fahey M, Desmond P, Wood A, Seal ML, Steward C, Adamson C, Kokkinos C, Fietz M, Velakoulis D (2010) White and gray matter alterations in adults with Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. *Neurology* 75: 49-56.
151. Floyd AG, Yu QP, Piboolnurak P, Wraith E, Patterson MC, Pullman SL (2007) Kinematic analysis of motor dysfunction in Niemann-Pick type C. *Clin Neurophysiol* 118: 1010-1018.

3.7 Epidémiologie

152. Burton BK, Ellis AG, Orr B, Chatlani S, Yoon K, Shoaff JR, Gallo D (2021) Estimating the prevalence of Niemann-Pick disease type C (NPC) in the United States. *Mol Genet Metab*.
153. Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY, Dang Do A, Jenkins K, Cougnoux A, Martin K, Porter FD (2019) Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. *Mol Genet Metab* 126: 466-469.
154. Winstone AM, Stellitano LA, Verity CM (2017) Niemann-Pick type C as a cause of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. *Dev Med Child Neurol* 59: 965-972.
155. Traschutz A, Heneka MT (2019) Screening for Niemann-Pick Type C Disease in a Memory Clinic Cohort. *JIMD Rep* 44: 109-114.
156. Boenzi S, Dardis A, Russo P, Bellofatto M, Imbriglio T, Fico T, De Michele G, De Rosa A (2019) Screening for Niemann-Pick type C disease in neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci* 68: 266-267.
157. Wassif CA, Cross JL, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, Ory DS, Ponting CP, Bailey-Wilson JE, Biesecker LG, Porter FD (2016) High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med* 18: 41-48.
158. Vianey-Saban C, Acquaviva C, Cheillan D, Collardeau-Frachon S, Guibaud L, Pagan C, Pettazzoni M, Piraud M, Lamaziere A, Froissart R (2016) Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: biological diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 39: 611-624.
159. Synofzik M, Harmuth F, Stampfer M, Muller Vom Hagen J, Schols L, Bauer P (2015) NPC1 is enriched in unexplained early onset ataxia: a targeted high-throughput screening. *J Neurol* 262: 2557-2563.
160. Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A (2015) Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 174: 1387-1392.
161. Zech M, Nubling G, Castrop F, Jochim A, Schulte EC, Mollenhauer B, Lichtner P, Peters A, Gieger C, Marquardt T, Vanier MT, Latour P, Klunemann H, Trenkwalder C, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Meitinger T, Oexle K, Haslinger B, Lorenz S, Winkelmann J (2013) Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age-Related Neurodegenerative Disorders. *PLoS One* 8: e82879.

162. Schicks J, Muller Vom Hagen J, Bauer P, Beck-Wodl S, Biskup S, Krageloh-Mann I, Schols L, Synofzik M (2013) Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy. *Neurology* 80: 1169-1170.
163. Bauer P, Balding DJ, Klünemann HH, Linden DE, Ory DS, Pineda M, Priller J, Sedel F, Muller A, Chadha-Boreham H, Welford RW, Strasser DS, Patterson MC (2013) Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric symptoms: findings from the ZOOM study. *Hum Mol Genet* 22: 4349-4356.
164. Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M (2010) The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis* 33: 387-396.
165. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sa Miranda MC (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *European journal of human genetics : EJHG* 12: 87-92.
166. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA (2002) Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35: 44-50.

3.8 Diagnostic biologique (développement de biomarqueurs, test à la filipine)

167. Sidhu R, Kell P, Dietzen DJ, Farhat NY, Do AND, Porter FD, Berry-Kravis E, Reunert J, Marquardt T, Giugliani R, Lourenco CM, Wang RY, Movsesyan N, Plummer E, Schaffer JE, Ory DS, Jiang X (2020) Application of a glycinated bile acid biomarker for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann-pick disease type C1. *Mol Genet Metab* 131: 405-417.
168. Sidhu R, Kell P, Dietzen DJ, Farhat NY, Do AND, Porter FD, Berry-Kravis E, Vite CH, Reunert J, Marquardt T, Giugliani R, Lourenco CM, Bodamer O, Wang RY, Plummer E, Schaffer JE, Ory DS, Jiang X (2020) Application of N-palmitoyl-O-phosphocholineserine for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann-Pick type C disease. *Mol Genet Metab* 129: 292-302.
169. Sidhu R, Mondjinou Y, Qian M, Song H, Kumar AB, Hong X, Hsu FF, Dietzen DJ, Yanjanin NM, Porter FD, Berry-Kravis E, Vite CH, Gelb MH, Schaffer JE, Ory DS, Jiang X (2019) N-acyl-O-phosphocholineserines: structures of a novel class of lipids that are biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *J Lipid Res* 60: 1410-1424.
170. Polo G, Burlina AP, Ranieri E, Colucci F, Rubert L, Pascarella A, Duro G, Tummolo A, Padoan A, Plebani M, Burlina AB (2019) Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med* 57: 1863-1874.
171. Voorink-Moret M, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Wijburg FA, Ghauharali-van der Vlugt JMM, Beers-Stet FS, Zoetekouw A, Kulik W, Hollak CEM, Vaz FM (2018) Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature. *Mol Genet Metab* 123: 76-84.
172. Deodato F, Boenzi S, Taurisano R, Semeraro M, Sacchetti E, Carrozzo R, Dionisi-Vici C (2018) The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Clin Chim Acta* 486: 387-394.
173. Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB, Zampieri M, Dionisi-Vici C, Strisciuglio P, Zaninotto M, Plebani M, Burlina AB (2017) Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med* 55: 403-414.
174. Pettazzoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, Guffon N, Fouilhoux A, Germain DP, Levade T, Vianey-Saban C, Piraud M, Cheillan D (2017) LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. *PLoS One* 12: e0181700.
175. Kuchar L, Sikora J, Gulinello ME, Poupetova H, Lugowska A, Malinova V, Jahnova H, Asfaw B, Ledvinova J (2017) Quantitation of plasmatic lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for differential screening of Niemann-Pick A/B and C diseases. *Anal Biochem* 525: 73-77.
176. Romanello M, Zampieri S, Bortolotti N, Deroma L, Sechi A, Fiumara A, Parini R, Borroni B, Brancati F, Bruni A, Russo CV, Bordugo A, Bembi B, Dardis A (2016) Comprehensive evaluation of plasma 7-ketocholesterol and cholestan-3beta,5alpha,6beta-triol in an Italian cohort of patients affected by Niemann-Pick disease due to *NPC1* and *SMPD1* mutations. *Clin Chim Acta* 455: 39-45.
177. Reunert J, Fobker M, Kannenberg F, Du Chesne I, Plate M, Wellhausen J, Rust S, Marquardt T (2016) Rapid Diagnosis of 83 Patients with Niemann Pick Type C Disease and Related Cholesterol Transport Disorders by Cholestantriol Screening. *EBioMedicine* 4: 170-175.
178. Mazzacuva F, Mills P, Mills K, Camuzeaux S, Gissen P, Nicoli ER, Wassif C, Te Vruchte D, Porter FD, Maekawa M, Mano N, Iida T, Platt F, Clayton PT (2016) Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann-Pick C disease. *FEBS Lett* 590: 1651-1662.

179. Jiang X, Sidhu R, Mydock-McGrane L, Hsu FF, Covey DF, Scherrer DE, Earley B, Gale SE, Farhat NY, Porter FD, Dietzen DJ, Orsini JJ, Berry-Kravis E, Zhang X, Reunert J, Marquardt T, Runz H, Giugliani R, Schaffer JE, Ory DS (2016) Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. *Sci Transl Med* 8: 337ra363.
180. Boenzi S, Deodato F, Taurisano R, Goffredo BM, Rizzo C, Dionisi-Vici C (2016) Evaluation of plasma cholestane-3beta,5alpha,6beta-triol and 7-ketocholesterol in inherited disorders related to cholesterol metabolism. *J Lipid Res* 57: 361-367.
181. Vanier MT, Latour P (2015) Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: The filipin staining test. *Methods Cell Biol* 126: 357-375.
182. Pajares S, Arias A, Garcia-Villoria J, Macias-Vidal J, Ros E, de las Heras J, Giros M, Coll MJ, Ribes A (2015) Cholestane-3beta,5alpha,6beta-triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. *J Lipid Res* 56: 1926-1935.
183. Klink G, Rohrbach M, Giugliani R, Burda P, Baumgartner MR, Tran C, Gautschi M, Mathis D, Hersberger M (2015) LC-MS/MS based assay and reference intervals in children and adolescents for oxysterols elevated in Niemann-Pick diseases. *Clin Biochem* 48: 596-602.
184. Giese AK, Mascher H, Grittner U, Eichler S, Kramp G, Lukas J, te Vrugte D, Al Eisa N, Cortina-Borja M, Porter FD, Platt FM, Rolfs A (2015) A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis* 10: 78.
185. Porter FD, Scherrer DE, Lanier MH, Langmade SJ, Molugu V, Gale SE, Olzeski D, Sidhu R, Dietzen DJ, Fu R, Wassif CA, Yanjanin NM, Marso SP, House J, Vite C, Schaffer JE, Ory DS (2010) Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci Transl Med* 2: 56ra81.

3.9 Références additionnelles (études mutationnelles sur cohortes ou princeps)

186. Dardis A, Zampieri S, Gellera C, Carrozzo R, Cattarossi S, Peruzzo P, Dariol R, Sechi A, Deodato F, Caccia C, Verrigni D, Gasperini S, Fiumara A, Fecarotta S, Carecchio M, Filosto M, Santoro L, Borroni B, Bordugo A, Brancati F, Russo CV, Di Rocco M, Toscano A, Scarpa M, Bembi B (2020) Molecular Genetics of Niemann-Pick Type C Disease in Italy: An Update on 105 Patients and Description of 18 NPC1 Novel Variants. *J Clin Med* 9.
187. Hebbar M, Prasada LH, Bhowmik AD, Trujillano D, Shukla A, Chakraborti S, Kandaswamy KK, Rolfs A, Kamath N, Dalal A, Bielas S, Girisha KM (2016) Homozygous deletion of exons 2 and 3 of NPC2 associated with Niemann-Pick disease type C. *Am J Med Genet A* 170: 2486-2489.
188. Rodriguez-Pascau L, Toma C, Macias-Vidal J, Cozar M, Cormand B, Lykopoulou L, Coll MJ, Grinberg D, Vilageliu L (2012) Characterisation of two deletions involving NPC1 and flanking genes in Niemann-Pick Type C disease patients. *Mol Genet Metab* 107: 716-720.
189. Macias-Vidal J, Rodriguez-Pascau L, Sanchez-Olle G, Lluch M, Vilageliu L, Grinberg D, Coll MJ (2011) Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. *Clin Genet* 80: 39-49.
190. Verot L, Chikh K, Freydiere E, Honore R, Vanier MT, Millat G (2007) Niemann-Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. *Clin Genet* 71: 320-330.
191. Fernandez-Valero EM, Ballart A, Iturriaga C, Lluch M, Macias J, Vanier MT, Pineda M, Coll MJ (2005) Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann-Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 68: 245-254.
192. Park WD, O'Brien JF, Lundquist PA, Kraft DL, Vockley CW, Karnes PS, Patterson MC, Snow K (2003) Identification of 58 novel mutations in Niemann-Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-like domains in NPC1. *Hum Mutat* 22: 313-325.
193. Sun X, Marks DL, Park WD, Wheatley CL, Puri V, O'Brien JF, Kraft DL, Lundquist PA, Patterson MC, Pagano RE, Snow K (2001) Niemann-Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations within a specific domain of NPC1. *Am J Hum Genet* 68: 1361-1372.
194. Ribeiro I, Marcao A, Amaral O, Sa Miranda MC, Vanier MT, Millat G (2001) Niemann-Pick type C disease: NPC1 mutations associated with severe and mild cellular cholesterol trafficking alterations. *Hum Genet* 109: 24-32.
195. Millat G, Chikh K, Naureckiene S, Sleat DE, Fensom AH, Higaki K, Elleder M, Lobel P, Vanier MT (2001) Niemann-Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group. *Am J Hum Genet* 69: 1013-1021.
196. Millat G, Marçais C, Tomasetto C, Chikh K, Fensom AH, Harzer K, Wenger DA, Ohno K, Vanier MT (2001) Niemann-Pick C1 disease: correlations between NPC1 mutations, levels of NPC1 protein, and phenotypes emphasize the functional significance of the putative sterol-sensing domain and of the cysteine-rich luminal loop. *Am J Hum Genet* 68: 1373-1385.

197. Naureckiene S, Sleat DE, Lackland H, Fensom A, Vanier MT, Wattiaux R, Jadot M, Lobel P (2000) Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. *Science* 290: 2298-2301.
198. Millat G, Marçais C, Rafi MA, Yamamoto T, Morris JA, Pentchev PG, Ohno K, Wenger DA, Vanier MT (1999) Niemann-Pick C1 disease: the I1061T substitution is a frequent mutant allele in patients of Western European descent and correlates with a classic juvenile phenotype. *Am J Hum Genet* 65: 1321-1329.
199. Greer WL, Dobson MJ, Girouard GS, Byers DM, Riddell DC, Neumann PE (1999) Mutations in NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain. *Am J Hum Genet* 65: 1252-1260.
200. Carstea ED, Morris JA, Coleman KG, Loftus SK, Zhang D, Cummings C, Gu J, Rosenfeld MA, Pavan WJ, Krizman DB, Nagle J, Polymeropoulos MH, Sturley SL, Ioannou YA, Higgins ME, Comly M, Cooney A, Brown A, Kaneski CR, Blanchette-Mackie EJ, Dwyer NK, Neufeld EB, Chang TY, Liscum L, Strauss JF, 3rd, Ohno K, Zeigler M, Carmi R, Sokol J, Markie D, O'Neill RR, van Diggelen OP, Elleder M, Patterson MC, Brady RO, Vanier MT, Pentchev PG, Tagle DA (1997) Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. *Science* 277: 228-231.
201. Vanier MT, Duthel S, Rodriguez-Lafrasse C, Pentchev P, Carstea ED (1996) Genetic heterogeneity in Niemann-Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. *Am J Hum Genet* 58: 118-125.

De nombreuses cohortes cliniques rapportent aussi le génotype des patients. Plus particulièrement les références suivantes: 32, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 46, 51, 59, 86, 101.

Principales abréviations utilisées dans les tableaux avec analyse des publications

Ad: forme à début neurologique adolescent/ adulte

CC: corps calleux

C-triol: cholestane-triol

CTX: xanthomatose cérébrotendineuse

EI: forme à début neurologique infantile précoce

FH: hypercholestérolémie familiale

HPBCD: hydroxypropyl-beta-cyclodextrine

J: forme à début neurologique juvénile

7-KC: 7-cétocholestérol

HSM: hépatosplénomégalie

LI: forme à début infantile tardif

Lyso-SM: lysosphingomyéline

LysoSM-509: lysosphingomyéline-509

LBA: lavage broncho-alvéolaire

MHM: maladies héréditaires du métabolisme

MLD: leucodystrophie métachromatique

MSL: maladies de surcharge lysosomale

NPC: Niemann-Pick type C

PNSV: Paralysie supranucléaire verticale du regard

PSP: Paralysie supranucléaire progressive

Psy: psychiatrique

Refs: références

SI: index de suspicion

SLOS: Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

UK: Royaume-Uni

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
1. Geberhiwot T , Moro A, Dardis A, et al. (2018) . Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 13 (1): 50. International	recommandations de consensus (panel essentiellement européen avec participants français) pour diagnostic, prise en charge, traitement et suivi des patients NPC	oui, littérature entre 2007 et Mai 2017 879 refs. identifiées – 276 retenues – classées en épidémiologie, génétique, physiopathologie, diag. clinique, laboratoire, imagerie, thérapie, recommandations	oui, grade de 39 assertions -niveau d'évidence A (élevé) à C (modéré/faible) -niveau de recommandation: 1 (fort) ou 2 (faible) et pour chaque: % agrément (5 niveaux) par panel d'experts	non		- épidémiologie: 1/100 000: 2/C - formes cliniques: classification âge de début neurologique 1/B différences selon âge 1/B, signes plus spécifiques 1/B, scores de sévérité 1/B - investigations: biomarqueurs (1/B), génétique(1/A), filipine (1/A), imagerie cérébrale (1/B) - prise en charge centre expert 1/A, 100% suivre retard de développement, mobilité, déglutition, langage/parole, spasticité, dysfonction intestinale, cataplexie et épilepsie, déclin cognitif, statut mental, hypersalivation, audition: tous 1/B Traitement par miglustat: 3 assertions 2/C, opinion d'experts variable Suivi, transition: 1/B
2. Patterson, MC , Clayton P, Gissen P, et al. (2017) . Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C. Neurol Clin Pract 7 (6): 499-511. International	mise à jour concernant certains signes cliniques, la définition de groupes de patients à risque, et le diagnostic de laboratoire (révision algorithme)	non	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe international de spécialistes de NPC, (en majorité européens)	non		progrès concernant l'investigation de anomalies oculo-motrices, index de suspicion, groupes de patients à risque: ataxie, déficit intellectuel, retard de développement, déclin cognitif, dystonie, démence fronto-temporale précoce, schizophrénie atypique, psychose à début précoce, atteinte viscérale pédiatrique – diagnostic: screening par biomarqueurs puis génétique, filipine seulement si nécessaire

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
3. Patterson, MC , Hendriksz CJ, Walterfang M, et al. (2012) . Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. Mol Genet Metab 106(3): 330-344. International	mise à jour majeure de l'article de 2009 (Wraith et al)	non	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe international de spécialistes de NPC, (en majorité européens) <i>reste très utile pour avoir une idée générale</i>	non		- signes neurologiques et viscéraux, formes neurologiques, schéma en fonction de l'âge de début, index de suspicion, tests cliniques – diagnostic labo: filipine (et problèmes interprétation) puis génétique – prise en charge: traitements symptomatiques (épilepsie, cataplexie, dysphagie...); miglustat: qui et quand traiter, quand arrêter; - suivi des patients: échelles de sévérité, tests spécifiques
4. Wraith, JE , Baumgartner MR, Bembi B, et al. (2009) . Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab 98(1-2): 152-165. International	première revue exhaustive et globale des symptômes, formes cliniques, approche optimale du diagnostic, définition des indications du miglustat	non	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe international de spécialistes de NPC, (en majorité européens)	non		-signes neurologiques et viscéraux -âge au diagnostic et au décès dans 4 cohortes (Espagne, UK, France, USA) -diagnostic de labo centré sur filipine, complété par génétique si problèmes d'interprétation - miglustat si signes neurologiques formes précoces ou avancées: discussion au cas par cas – problèmes gastro-intestinaux discutés.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
5. Maresca G , Formica C, Nocito V, et al. (2021) Neuropsychological assessment in Niemann-Pick disease type C: a systematic review. Neurol Sci. 42(8):3167-75. Italie	Identifier une méthode d'évaluation du statut neuropsychologique	Oui 73 publications retenues	Seulement 4 des 73 articles rentraient dans les critères			Pas de consensus sur un protocole. Tests très divers. Pas forcément les mieux adaptés. Plus de recherche est nécessaire.
6. Seker Yilmaz B , Baruteau J, Rahim AA, Gissen P. (2020) Clinical and molecular features of early infantile Niemann Pick type C disease. Int J Mol Sci. 21(14) UK	Mieux décrire cette forme à début neurologique précoce	Oui 28 publications finalement retenues	En fait, seulement publications avec genotypes retenues	85 patients retenus 43 avec info clinique plus détaillée analysés	Données sur le statut neurologique	Initial: retard de développement (72%), suivi de hypotonie, regression; chutes, ataxie; plus tard, VSGP (37%), dysarthrie (30%); cataplexie (25%); discussion sur mutations.
7. Bonnot O , Klünemann HH, Velten C, et al. (2019) Systematic review of psychiatric signs in Niemann-Pick disease type C. World J Biol Psychiatry 20 (4):320-332. International	temporalité psy vs autres manifestations combinaisons avec signes neurologiques et viscéraux	oui EMBase 1967-2015	décrits n=152 selected: 40	58 cas 2 sous-groupes âge patient <18 ou > 18 Analyse SAS v. 9.3		atteinte cognitive, mémoire 90% psychose 62% Troubles comportement (52%) Troubles de l'humeur (38%) avant ou au moment atteinte neuro (76%); signes viscéraux avant (22%) – retard au diagnostic de 5-6 ans après apparition signes psy
8. Sobrido MJ , Bauer P, de Koning T et al. (2019) Recommendations for patient screening in ultra-rare inherited metabolic diseases: what have we learned from Niemann-Pick disease type C? Orphanet J Rare Dis 14:20 International	Revue exhaustive des études de dépistage systématique de NPC (screening)	Stratégie de recherche renseignée – PubMed, Embase- 2000-2018	populations à risque génétique biomarqueurs ou biochimie clinique	génétique 13 études; biomarqueurs 5; biobanques 1; dossiers 5; screening néonatal 2	emphase sur approches méthodologiques et non pour établir la prévalence de NPC	recommandations sur la conception d'études de screening pour MHM ultra-rares prospectives, rétrospectives, population d'étude, taille de cohorte, inclusion/exclusion, méthodes de diagnostic, approche multi-niveau, éthique, logistique, importance d'équipes expérimentées, bénéfices postérieurs à l'étude
9. Pineda M , Walterfang M, Patterson MC (2018) Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Orphanet J Rare Dis 13 (1):140. International	évaluation de l'efficacité du miglustat	non <i>NB: cohorte adulte française parue juste après</i>	5 études pédiatriques (2010-2013) 14 chez l'adulte ou mixtes enfants/adultes 12 "key case reports"			manif. neuro sur nombreuses cohortes en faveur d'une stabilisation globale pendant 2-8 ans; effet sur imagerie cérébrale...

10. Santos-Lozano A , Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F, et al. (2015) Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. Ann Transl Med 3 (22):360. Espagne	analyse des essais cliniques publiés pour maladies de NP	oui (PubMed) Niemann-Pick sans spécification de type	3490 articles n=15 essais cliniques 7 sélectionnés	167 participants		7 essais NPC- tous miglustat sauf 1 (1993, hypocholestérolémiants) 3 contrôlés; un phase 1, un phase 3, 5 phase 4,
11. Walterfang M , Yu-Chien C, Imrie J, et al.. (2012) 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. 7(1):76. Australie	Revue des causes de décès- évaluation de facteurs augmentant la mortalité – impact du miglustat sur ces facteurs	oui: Embase in Mars 2011 741 articles, 7 spécifiques	centré sur causes de décès, dysphagie, pneumonie d'aspiration	données sur 82 patients 43 UK, 20 Nova Scotia		
12. Sévin M , Lesca G, Baumann N, et al. (2007) The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 130 (Pt 1):120-133. France	définir caractéristiques majeures de la forme adulte	oui – PubMed 1969-2006	27 publications retenues doublons exclus	13 cas cohorte française + 55 cas		compile % des signes cliniques majeurs, discute caractéristiques radiologiques, biochimiques et génétiques

Tableau 2.1 Autres revues

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
13. Berry-Kravis E. (2021) Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. Semin Pediatr Neurol. 37:100879. USA	Revue générale à visée didactique, actualisée		Revue narrative – focus sur traitements symptomatiques			
14. Sheth J , Joseph JJ, Shah K, et al. (2017) Pulmonary manifestations in Niemann-Pick type C disease with mutations in NPC2 gene: case report and review of literature. BMC Med Genet 18 (1):5. USA	synthétise les cas NPC2 avec atteinte pulmonaire sévère	non	cas publiés jusqu'à 2016 inclus	2 cas (Inde) + 17 cas		2 cas personnels +17 cas NPC2 avec manifestations pulmonaires sévères – confirme la fréquence de cette forme dans NPC2

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
15. Hendriksz CJ , Anheim M, Bauer P, et al. (2017) The hidden Niemann-Pick type C patient: clinical niches for a rare inherited metabolic disease. Curr Med Res Opin. 33(5):877-90. International	revue exhaustive non systématique de 12 niches cliniques potentielles de NPC	oui- EMBASE, PubMed jusqu'à 2016	revues systématiques, méta-analyses, essais cliniques randomisés études épidémiologiques, autres revues. aspects familiaux; dystonie, ataxie; déclin cognitif précoce; démence fronto-temporale, Parkinsonisme, PSP, psychose organique, SLA, inflammation chronique SNC, cholestase/hépatosplénomégalie infantile précoce, perinatal screening	12 niches examinées	hautement, moyennement, ou pas pertinent	plusieurs niches cliniques identifiées avec patients avec risque accru d'être atteints de NPC, d'autres nécessitant plus d'études, d'autres avec risque faible (ALS, PSP) – utilité d'affirmer ou d'infirmer un tel diagnostic. Index de suspicion NPC (NPC-SI), génétique, biomarqueurs plasmatiques
16. Vanier MT , Gissen P, Bauer P, et al. (2016) Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. Mol Genet Metab.118(4):244-54 International	revue exhaustive des tests diagnostiques de laboratoire existants en 2016	non	méthodologies princeps, application à cohortes de patients	transport intracellulaire du cholestérol dans cellules en culture, biomarqueurs plasmatiques	opinion des experts	avantages des biomarqueurs (oxystérols, lysosphingomyéline et lyso-sphingomyéline 509) pour screening initial - mais faux positifs; importance mais exigences et limitations de l'étude génétique. difficultés du test à la filipine
17. Alobaidy H . Recent advances in the diagnosis and treatment of Niemann-Pick disease type C in children: a guide to early diagnosis for the general pediatrician. Int J Pediatr. 2015;2015:816593. Libye	revue générale clinique, diagnostic et prise en charge	n/a	revue narrative	n/a		
18. McKay Bounford K , Gissen P. (2014) Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C. J Neurol. ;261 Suppl 2:569-75. UK	discuter l'évolution récente du diag. de laboratoire	n/a	revue narrative			insiste sur avantages de l'étude génétique par rapport au test à la filipine, tout en discutant les limitations d'interprétation
19. Bonnot O , Klünemann HH, Sedel F, et al. (2014) Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 9:65 International.	psychoses secondaires dans MHM traitables de l'adulte	MEDLINE maladies du metab de l'homocystéine, du cycle de	case reports, série de cas, revues avec données originales entre Janv 1967 et Juin 2012 611 articles dont 9 pour NPC			discussion : association MHM et psychose, penser à une étiologie organique en pratique clinique – troubles psychiatriques atypiques qui

		l'urée, porphyrie aigüe, maladie de Wilson, CTX, NPC	revue narrative pour chaque maladie			doivent faire penser à une MHM chez des patients avec schizophrénie, algorithme de diagnostic, synthèse des symptômes principaux
20. Mengel E , Klünemann HH, Lourenço CM, et al. (2013) Niemann-Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis. 8(1):166. International	symptomatologie du NPC		revue narrative des signes et symptômes, particulièrement neurologiques, et de leur combinaison évocatrice		opinion des experts	illustration de recherche de VSGP; diagnostics différentiels, courte note sur diagnostic de labo et prise en charge/ traitement
21. Maubert A , Hanon C, Metton JP (2013) Maladie de Niemann-Pick de type C chez l'adulte et troubles psychiatriques: revue de littérature. Encephale 39:315-319 France	revue clinique assez générale	non	revue narrative			17 références centrées sur NPC et aspects psychiatriques (dont plusieurs rapports de cas)
22. Vanier MT (2010) Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 5(1):16. France	revue générale sur NPC actualisation 2010	non	revue narrative avec mise à jour + données sur cohorte française, y compris épidémiologiques			schéma des signes cliniques majeurs /formes neurologiques, physiopathologie, diagnostic de labo, épidémiologie, pronostic, prise en charge thérapeutique
23. Vanier MT , Millat G.(2003) Niemann-Pick disease type C. Clin Genet. 64(4):269-81 France	état des connaissances sur NPC en 2003	non	revue narrative – y compris classification formes cliniques et biologie, génétique			

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3.1 Etudes cliniques: symptomatologie et cohortes, histoire naturelle (traitement par miglustat non spécifiquement discuté)						
24. Bremova-Ertl T, Abel L, Walterfang M et al. (2021) A cross-sectional, prospective ocular motor study in 72 patients with Niemann-Pick disease type C. Eur J Neurol International	Caractériser la fonction oculo-motrice de patients NPC par vidéo-oculographie	Etude des saccades réflexes et volontaires, de la poursuite lente, dans plans horizontal et vertical, et du regard soutenu. Analyse statistique Evaluation clinique Score de sévérité (Iturriaga modifié), SARA, SCAFI, MoCA	72 patients NPC appartenant à 12 pays - Age $28,7 \pm 14,2$ ans – formes: 3.2% infantile précoce, 7.8% inf. tardive, 40.6% juvénile, 48.4% adulte - Comparaison avec 158 sujets sains	Mesures quantitatives avec appareillage 86% des patients étaient sous miglustat	Saccades verticales ralenties chez 98,2% des patients– à peu près identique vers le haut ou vers le bas - chez 46,9% pour poursuite lente Vitesse et latence du pic saccadique horizontal, durée et amplitude des saccades verticales corrélées à la sévérité de la maladie; saccades verticales réflexes plus altérées que saccades volontaires	Le signe oculomoteur cardinal du NPC est la paralysie supranucléaire des saccades verticales, et non du regard vertical – (si ce dernier est altéré, toujours altération des saccades, mais pas l'inverse) – L'étude quantitative des caractéristiques des saccades horizontales est un marqueur utilisable pour l'évaluation clinique des patients
25. Thurm A, Chlebowsky C, Joseph L et al. (2020) Neurodevelopmental characterization of young children diagnosed with Niemann-Pick disease, Type C1. J Dev Behav Pediatr 41:388-396 USA	Mieux décrire le retard neurodéveloppemental chez les enfants NPC, pour planifier un meilleur suivi et possibles interventions	Développement et fonctions cognitives -2.5 ans ou >: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) - <2.5 ans: Mullen Scale of Early Learning – - Mullen scale aussi pour certains enfants plus âgés Pour comportement adaptatif: Vineland scale	29 enfants NPC de moins de 6 ans – (cohorte NIH)	Evaluation complète à la baseline, puis à intervalles de 6 ou 12 mois 7 vus plus d'une fois Vineland-II à chaque visite, et au moins une partie des autres tests lors du suivi	22/29 enfants avec un retard > ou = à -1.5DS dans au moins un domaine de développement Tableaux détaillés des résultats	Les plus jeunes, surtout retard moteur mais retards cognitifs et de langage aussi fréquents Seulement 11/22 avec une intervention avant de rentrer dans l'étude Un retard neuro-développemental précède souvent l'apparition de symptômes neurologiques plus caractéristiques du NPC
26. Imanishi A, Kawazoe T, Hamada Y et al. (2020) Early detection of Niemann-Pick disease type C with cataplexy and orexin levels: continuous observation with and without Miglustat. Orphanet J Rare Dis 15:269	Mieux analyser la narcolepsie associée au NPC	Etudier la cataplexie et la narcolepsie via le taux d'orexine (hypocretine) dans le LCR chez les patients NPC	10 patients NPC, avec (6) ou sans (4) cataplexie	- LCR et dosages d'orexine-A - 5/10 patients traités par miglustat	Taux d'orexine défini comme bas (<110pg/ml), intermédiaire (110-200 pg/ml) ou normal Comparaison NPC avec cataplexie-narcolepsie idiopathique (narcolepsie type 1) et hypersomnie idiopathique	Les 6 cas avec cataplexie ont un niveau de base d'orexine bas ou intermédiaire (mais pas autant que NT1), contrairement aux 4 cas sans cataplexie. 1 cas avec cataplexie traité par miglustat a amélioré sa cataplexie et remonté son taux d'orexine; les non traités restent bas

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Japon						
27. Rangel DM, Sobreira-Neto MA, Nepomuceno CR et al. (2019) Sleep disorders in Niemann-Pick disease type C, beyond cataplexy. Sleep Med 57:122-127 Brésil	caractériser cliniquement les anomalies du sommeil et corrélérer avec données polysomnographiques	Série de cas	8 patients NPC, dont 3/4 juvéniles, 3 adultes	polysomnographie sur 4 patients tests endormissement	bonne évaluation, 2 neurologues dont un spécialiste du sommeil; liste des tests validés précisée.	anomalies chez tous les patients; insomnie chronique, apnée obstructive du sommeil (62%) – syndr jambes sans repos 25%, Tbles sommeil paradoxal 25% - polysomnographie: tous avec sommeil réduit et/ou désorganisé "inclure troubles du sommeil dans suivi des patients"
28. Bonnot O, Gama CS, Mengel E et al. (2019) Psychiatric and neurological symptoms in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): Findings from the International NPC Registry. World J Biol Psychiatry 20:310-319 International-Europe	Décrire les patients qui présentaient des troubles psychiatriques à l'inclusion dans le registre international Actelion	Série de cas/cohorte cohorte importante mais analyse possible sur seulement 44/94 e-crf pas vraiment pensé pour ce recueil	94/280 des patients donnés comme ayant des tbles psy – analyse possible sur 44	registre multicentrique, prospectif, observationnel – majorité de patients traités par miglustat- n=280 NB une majorité de patients traités par miglustat	e-crf avec oui/non pour symptômes psychiatriques; texte libre additionnel pour détails ajouté en 2013, codage par 2 psychiatres experts	résultats stratifiés: <12ans, 12-18 ans (n=0), 18-25 ans (n=8) >25 ans (n=31) psychose (43%), Tbles humeur 39% du contrôle des impulsions 18% 30% traités par antidépresseurs ou stimulants SNC; antiepileptiques 27% (surtout enfants), 20% antipsychotiques résultats en conformité avec études antérieures. Retard important de diagnostic pour patients psy.
29. Bianconi SE, Hammond DI, Farhat NY et al. (2019) Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. Mol Genet Metab 126:466-469 USA	collecter données âge de décès sur une grande cohorte et une longue période (50 ans)	cohorte âge de décès a partir de données publiques (web des associations Fight NPC, NNPDF) – on ignore la forme clinique, et aussi quels patients ont été traités par miglustat	338 cas décédés entre 1968 et 2018	étudier courbes de survie . sexe masculin vs féminin (pas de différence) . périodes 1968-80, 81-93, 94-2005, 2006-2018 . et périodes 98-2002, 2003-2207, 2008-2012, 2013-2018 limitations: formes cliniques inconnues. recueil biaisé sur certaines familles		âge de décès 0.1-69 ans, âge médian 13 ans - pas de différence de genre. Tendance pour une distribution bimodale avec un groupe décès dans la première décennie, et un groupe avec décès au début de la 3 ^{ème} décennie l'âge médian de survie augmente pas de différence significative de survie

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		ce qui apporte un biais potentiel pour l'interprétation				globale au cours des 20 dernières années malgré différences de prise en charge: validité des cohortes témoin anciennes
30. Sansare A , Zampieri C, Alter K et al. (2018) Gait, Balance, and Coordination Impairments in Niemann Pick Disease, Type C1. J Child Neurol 33:114-124 USA	comparer marche, équilibre, coordination des membres supérieurs entre groupe NPC1 et groupe sujets normaux avec mesures quantitatives	Série de cas échelle de sévérité NIH, ajustement à l'âge du score - mesures avec systèmes spécifiques; statistiques	NPC1: 10 patients 4.7-23 ans 2 EI, 8 early juvenile/juvenile 15 contrôles	marche: tapis électronique de 6m (GAITRite) Equilibre Neurocom balance SMART equitest coordination: cinétique doigt-nez statistiques si 5 ou plus réalisaient le test		étude descriptive qui permet une mesure objective et quantifiée des anomalies observées chez patients NPC. Le but est de mettre au point des investigations potentiellement utiles pour évaluation de thérapies – et de servir de marqueurs de progression de la maladie
31. Mengel E , Pineda M, Hendriksz CJ et al. (2017) Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages. Mol Genet Metab 120:180-189 International	étude de la prévalence des signes et symptômes en fonction des groupes d'âge, pour faciliter le diagnostic	cohorte NPC (n=164) et contrôle (n=135), âge 0-60 ans, réanalyse de 2 cohortes déjà publiées (index de suspicion)	164 cas NPC 135 cas avec un signe de NPC mais n'étant pas NPC	analyse par groupe <4ans (106 NPC, 63 contrôles) >4 ans (58 NPC, 72 contrôles)	. analyse de clusters . "heat map" des principaux signes viscéraux, neurologiques et psychiatriques en fonction de l'âge	l'étude montre des différences importantes entre les prévalences individuelles de certains symptômes au moment du diagnostic dans NPC ou le groupe contrôle, (en fonction de l'âge) . limitations: représentativité globale des 2 cohortes? nombre limité de patients pour certains âges
32. Mavridou I , Dimitriou E, Vanier MT et al. (2017) The Spectrum of Niemann-Pick Type C Disease in Greece. JIMD Rep 36:41-48 Grèce	étude des cas diagnostiqués en Grèce 1988-2016	série de cas étude clinique, biochimique et moléculaire	14 patients (11 familles) 13 NPC1, 1 NPC2	filipine (classique/variant) chitotriosidase mutations origine géographique		diagnostic 2.5 mois-48 ans, médiane 1.5 ans; 3 EI, 8 LI, 2 adultes illustre la diversité de phénotypes, en particulier des génotypes, en Grèce
33. Maubert A , Hanon C, Sedel F (2016) Troubles psychiatriques dans la maladie de Niemann-Pick type C. Encephale 42:208-213	Etude rétrospective Troubles psychiatriques dans la maladie de NPC chez l'adulte	recherche dans dossiers puis questionnaire aux médecins (généralistes, neurologues, psychiatres)	cohorte 22 patients de la cohorte NPC française, entre 25 et 52 ans, 3 fratries	traitements psychotropes chez 14 patients miglustat: dans ? cas (nombre total pas très clair)	miglustat: évolution favorable (3cas), sans changement (3cas), négative (8 cas) amenant à l'arrêt dans 3 cas	présence de symptômes psy dans 19 cas (86%) peu suivis par un psychiatre biais du aux modalités de recueil des données – néanmoins, pointe une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
France						sous-estimation des tbles psy dans NPC et sous diagnostic dfe NPC dans services de psychiatrie
34. Thurm A , Farmer C, Farhat NY et al. (2016) Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behaviour in children and adolescents with Niemann-Pick Disease type C1. Dev Med Child Neurol 58:262-269 USA	étude transversale (n=38) et longitudinale (n=19) du profil neurocognitif et de comportement adaptatif chez enfants et adolescents avec NPC	cohorte les patients font partie de la grande étude d'histoire naturelle du NIH – 2006 à 2014	38 cas tirés du pool de 78 cas, âge moyen 8ans 10 mois (1-18 ans) tous NPC1 5 fratries	échelle NIH de sévérité QI verbal et non verbal Vineland Adaptive Behaviour scales 2 nd ed. Wechsler Abbrev. scales of intelligence, Mullen scales of early learning		première étude de ce type à l'inclusion, patients avec score NIH de sévérité faible à modéré (<26) – QI très variables, la moitié >70 – comportement adaptatif généralement limité – variabilité en fonction de l'âge et de la forme clinique – considéré comme étude de base qui peut être raffinée ultérieurement limitation = biais de sélection, et miglustat chez 2/3
35. Koens LH , Kuiper A, Coenen MA et al. (2016) Ataxia, dystonia and myoclonus in adult patients with Niemann-Pick type C. Orphanet J Rare Dis 11:121 Pays-Bas	déterminer la fréquence des myoclonies et leur origine anatomique	série de cas	8 patients néerlandais 19-61 ans et avec diagnostic moléculaire confirmé	NB: 5 traités/miglustat tests neuropsych, interview structurée, protocole video standardisé pour toubles du mouvement, QOL (RAND-36, SIP-68, HAQ) – chez 4/5 cas avec myoclonies, EEG/EMG		Toubles mouvement symptôme initial : 3 avec myoclonus (38%) et 3 avec ataxie; (2=psychose). A l'étude, 5/8 avec myoclonies. mais ataxie plus fréquente, aussi dystonie – données neurophysio, concluent à myoclonus cortical, et que la fréquence des myoclonies semble sous-estimée
36. Chamova T , Kirov A, Guergueltcheva V et al. (2016) Clinical Spectrum and Genetic Variability in Bulgarian Patients with Niemann-Pick Disease Type C. Eur Neurol 75:113-123 Bulgarie	description de la cohorte bulgare de patients NPC	Série de cas mais cohorte pour pays description individuelle profil mutationnel particulier	Cohorte patient NPC bulgares jusqu'à 2010 n=11 (en fait diag. 2005-2010) 10 familles	neurology including SARA- neuropsych: MMSE, Raven Progressive matrices, EEG, audiometry, suspicion index, MRI; filipin n=3; molecular genetics		LI n=2; J n=4; adulte n=5 description individuelle assez détaillée pour manifestations neurologiques, neuropsychologiques, psychiatrique, IRM cérébrale, symptômes viscéraux mutations (N1101L 22%, P1007A 17%)
37. Bremova T , Krafczyk S, Bardins S et al. (2016) Vestibular	établir si la dysfonction vestibulaire peut causer ou contribuer aux problèmes	Série de cas	8 patients NPC 17-51 ans (moyenne 27.3) et 20 contrôles sains	video "head impulse test" et irrigation calorique (canal horizontal, potentiels évoqués vestibulaires); estimation visuelle verticale (otolithes); posturographie statique		pas d'évidence en faveur d'un pb de VOR angulaire ou dysfonction des

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
function in patients with Niemann-Pick type C disease. J Neurol 263:2260-2270 Allemagne	d'équilibre postural et aux chutes					otolithes – instabilité posturale importante non améliorée par stabilisation visuelle — canal vestibulaire horizontal et otolithes non atteints – différence avec Gaucher III -
38. Imrie J, Heptinstall L, Knight S et al. (2015) Observational cohort study of the natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. BMC Neurol 15:257 UK	cohorte observationnelle des patients au Royaume-Uni entre 1999 et fin 2011 (base de données maintenue à Manchester)	cohorte exhaustive pour le pays – stratification par âge de début neurologique âge de décès ou suivi données mutationnelles d'intérêt même si pas complet publication très informative même si pas ciblée traitement	146 patients dont 72 en vie à la fin de l'étude - génétique moléculaire pas complète	Tableaux détaillés par patient (rassemblés par forme, (néonatale, EI, LI, J, Ad et sans atteinte neuro); calcul global pour principales manifestations neurologiques et psychiatriques, atteinte hépatique néonatale, organomégalie en fonction des formes		prévalence UK à la naissance 0.78/100 000 NPC souvent testé si maladie hépatique néonatale, (mais diagnostic souvent retardé), pas toujours bon indicateur de progression – profil de manifestations neurologiques cf autres cohortes. Evolution plus longue en fonction inverse de l'âge de début neuro. 34% des patients traités par miglustat Discussion patients p.I1061T (38% des patients) et p.P1007A
39. King KA, Gordon-Salant S, Yanjanin N et al. (2014) Auditory Phenotype of Niemann-Pick Disease, Type C1. Ear Hear 35:110-117 USA	Evaluation du phénotype auditif dans le cadre de l'histoire naturelle de NPC et d'un éventuel traitement par HPBCD	publication principes sur le sujet	50 patients (2006-2010) NPC1 4mois-21 ans (moyenne 9.3 ans) / 5 fratries - histoire naturelle NIH	Audiométrie tympanométrie, reflexe acoustique PEA	Cohorte essentiellement pédiatrique cut-off de 15 dB pour perte d'audition	64% de patients avec perte à 8000 Hz, Patients avec pb comportement: 74% ont aussi un pb de compréhension (500-4000Hz). Le plus souvent perte bilatérale. Reflexe acoustique anormal pour 91% des cas étudiés. Anomalies PEA – quelques données longitudinales courtes. Nécessité d'un monitoring régulier de l'audition
40. Jahnova H, Dvorakova L, Vlaskova H et al. (2014) Observational, retrospective study of a large cohort of patients	cohorte observationnelle des patients en Rep Tchèque diagnostiqués entre 1975 et 2012	cohorte historique et actuelle exhaustive stratification par âge de début neuro	56 patients 55 NPC1 1 NPC2 fratrie ou apparentés: 21 appartenant à 10 familles	Tableaux détaillés par patient, rassemblés par forme clinique (néonatale, EI, LI, J, Ad et sans atteinte neuro). Discussion des différents tests diagnostic, myélogramme, histopathologie, filipine...		prévalence à la naissance actuelle estimée à 0.93/100 000 discussion des cas familiaux

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
with Niemann-Pick disease type C in the Czech Republic: a surprisingly stable diagnostic rate spanning almost 40 years. Orphanet J Rare Dis 9:140 Rep. Tchèque		âge de décès patients génotypés (mutations fréquentes) publication informative (mais pas pour traitement)				montre l'évolution des stratégies de diagnostic R1186H et P1007A plus fréquentes, puis I1061T Taux de diagnostic étonnamment stable pendant la période étudiée, sauf pour groupe adolescent/adulte.
41. Anheim M , Lagha-Boukbiza O, Fleury-Lesaunier MC et al. (2014) Heterogeneity and frequency of movement disorders in juvenile and adult-onset Niemann-Pick C disease. J Neurol 261:174-179 France	Etude des troubles des mouvements dans les formes juvéniles et adultes chez 5 cas de la cohorte française	Etude clinique (IRM et spectrométrie pour certains cas), filipine et génétique	5 cas (2 cas juvéniles, 3 cas adultes dont 1 à début à 50 ans), dans 4 familles	4/5 patients traités par miglustat	ataxie cérébelleuse, dystonie, myoclonies, chorée PSNV	Hétérogénéité et aspect combiné des troubles des mouvements. présents au diagnostic chez tous (PSNV3/5) ataxie 5/5, dystonie 3/5, myoclonus 3/5, chorée 1/5, différence clinique dans une fratrie 4/5 traités par miglustat, un arrêté (troubles GI)
42. Abela L , Plecko B, Palla A et al. (2014) Early co-occurrence of a neurologic-psychiatric disease pattern in Niemann-Pick type C disease: a retrospective Swiss cohort study. Orphanet J Rare Dis 9:176 Suisse	Etude rétrospective d'une cohorte Suisse avec focus sur les formes neuropsychiatriques diagnostic entre 1994 et 2013	cohorte Suisse (non totalement exhaustive) données cliniques, biochimiques et génétiques	14 patients (9 familles) 2 forme LI, 7 J, 4 adulte	Evaluation du délai au diagnostic en fonction des signes cliniques observés, neurologiques, psychiatriques, viscéraux. Génotypes		age au diagnostic 3-50 ans délai le plus long pour signes viscéraux, mais aussi psychiatriques – certains signes neurologiques se développent plutôt après le diagnostic hétérogénéité intrafamiliale importante dans une famille, moindre dans 3 autres (mais dans la progression). Déclin cognitif ou troubles comportement avant signes neuro dans 9 cas.
43. Stampfer M , Theiss S, Amraoui Y et al. (2013) Niemann-Pick disease type C clinical database: cognitive and	Créer un registre adapté Définir un score de sévérité en fonction de symptômes, puis un score composite -	cohorte de patients étude essentiellement prospective	42 patients résidant en Allemagne ou Suisse, encore vivants à l'inclusion, diagnostiqués dans les derniers 6 ans ou avec dossier détaillé	documentation clinique passée et présente 72 symptômes neuropsychiatriques analyse de survie Kaplan-Meier	temps entre début neuro et apparition de chaque symptôme neuropsy - étude longitudinale du score composite	séquence des symptômes les plus fréquents – variabilité de la progression – généralement linéaire et progressive, mais plus rapide si début neuro

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
coordination deficits are early disease indicators. Orphanet J Rare Dis 8:35 Allemagne	comparaison avec score NPC- NIH étude longitudinale	Etude clinique, biochimique et génétique base de données sur Office Access questionnaire (270 questions) pour remplissage (fichiers supplément) propose un score de sévérité, avec étude longitudinale cohorte informative		C-triol/ 7KC étudié chez 16 patients		précoce – et 6 patients avec accélération, corrélée avec épilepsie – fratries: progression similaire l'étude montre que des signes neuropsychiatriques non spécifiques (atteinte cognitive, motricité fine, comportement,) sont présents bien avant ataxie, cataplexie, PSNV. L'index de suspicion NPC détecte plus tard que ces indicateurs
44. Patterson MC , Mengel E, Wijburg FA et al. (2013) Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. Orphanet J Rare Dis 8:12 International	Etude observationnelle prospective - registre international publication centrée sur description histoire naturelle,	registre on-line étude en conditions de pratique clinique évaluation du traitement par miglustat dans publication ultérieure (2015)	163 patients de 14 pays Européens, Australie, Brésil et Canada enrôlés Mars 2012	patients traités (72%) ou non par miglustat formes neuro: EI 11%, LI 31%; J 31%, Ad 28% - fréquence de signes par forme	fréquences ictère néonatal, hépatosplénomégalie, différents signes neuro, par forme - évaluation par échelle de sévérité à 4 domaines et score composite Pineda et al 2009	âge à l'inclusion 0.9 – 64 ans – âge début neurologique 0-48 ans - forte proportion (28%) de la forme adolescente/adulte – la cohorte a un profil de manifestations neurologiques en bon accord avec données de la littérature
45. Wraith JE , Guffon N, Rohrbach M et al. (2009) Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab 98:250-254 International	mieux décrire l'histoire naturelle / vitesse de progression des symptômes neurologiques cardinaux dans les différentes formes de NPC	Etude longitudinale internationale observationnelle rétrospective échelle de sévérité Iturriaga modifiée	57 Patients, 28 UK, 17 France, 4 Suisse, 4 Taiwan, 2 Italie, 2 Allemagne	période d'observation variable, mais 25% entre 3-5 ans, 37% entre 5-10 ans	nombre de patients avec détérioration sur la période d'étude pour chaque crière effet de l'âge sur la progression	progression de chacun des paramètres – pas d'amélioration spontanée observée – l'échelle de sévérité utilisée semble valable - l'âge au diagnostic semble montrer une corrélation inverse avec la rapidité de progression – ce qu'on peut espérer de mieux avec un traitement est une stabilisation
46. Spiegel R , Raas-Rothschild A, Reish O et al. (2009) The clinical spectrum of fetal Niemann-Pick	évaluer l'éventail de manifestations (et le suivi) chez des patients avec signes très précoces	chol. esterification, filipine, génotype NPC1 clinique et paraclinique	7 cas avec signes à la naissance et/ou durant la grossesse	échographie ana-path du placenta (n=3) origine ethnique	emphasis sur les manifestations fœtales thrombocytopénie à la naissance observ. commune anomalies placentaires	splénomégalie et ascite fœtale (n=2) - diagnostic rétrospectif ana-path (n=3) – fratrie (n=2)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
type C. Am J Med Genet A 149A:446-450 Israël					âge de décès 32 j – 7 mois pour 4/5 cas qui sont nés	mauvais pronostic si manifestations foetales un seul survit à 2.5 ans pas seulement mutations très sévères
47. Abel LA , Walterfang M, Fietz M et al. (2009) Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. Neurology 72:1083-1086 Australie	Etudier les différents types de saccades chez des patients NPC adultes	comparaison ente 3 NPC et 10 sujets contrôles -	3 patients NPC adultes	mesure des saccades et antisaccades horizontales avec système infrarouge	patients NPC caractérisés (diagnostic biochimique, score de sévérité, MMS)	description détaillée des anomalies par rapport au groupe témoin - ces mesures de motricité oculaire fournissent un indice de sévérité utilisable pour le monitoring des patients et aussi des thérapeutiques
48. Klarner B , Klünemann HH, Lurding R et al. (2007) Neuropsychological profile of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. J Inherit Metab Dis 30:60-67 Allemagne	définir une batterie de tests pour évaluer le déficit cognitif à différents stades – et déterminer si certains déficits fonctionnels sont associés à certains stades	adultes car enfants auraient nécessité autres tests. sélection des 8 patients d'une cohorte de 15	8 patients 19-40 ans (8 hommes, 2 femmes)	au départ catégorisation en 5 stades selon Higgins 1992, en fait pas de neurophysiologie, donc selon clinique (Tableau dans article), mélange pb cognitifs et neurologiques nombreux test évalués, en particulier Grooved Pegboard, fluidité verbale, Boston naming Test, Trail making tests A & B, Word List Memory, Word List Recall, Constructional praxis...Find Similarities, Mosaic tests, Corsi Block-Tapping test, MMST, Clock drawing test		Trail Making et Grooved Pegboard les plus utiles aux stades de début. Pour stades intermédiaires, Word List Memory et Recall semblent les plus sensibles – Find Similarities: utilisables même pour stades de démence avancée. Corsi Block-tapping anormal seulement à stade avancé- MMS pas sensible pour stade de début, utilisable pour stade intermédiaire ou avancé
49. Imrie J , Dasgupta S, Besley GT et al. (2007) The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. J Inherit Metab Dis 30:51-59 Royaume-Uni	histoire naturelle par étude rétrospective des dossiers de patients inclus dans base de donnée UK	exhaustivité pour UK diagnostic par esterification, filipine et parfois genotype étude clinique		clafication des patients en 5 catégories . avec présentation néonatale: n=33 . présentation dans l'enfance n=31 . présentation dans l'adolescence n=16 . présentation à l'âge adulte n=14		. fréquence et importance de l'ictère néonatal prolongé, associé à splénomégalie . cas avec splénomégalie isolée . nombreux adultes . variation phénotypique intrafamiliale . symptômes précoces pas nécessairement indicateurs de progression

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
50. Guillemot N , Troadec C, de Villemeur TB et al. (2007) Lung disease in Niemann-Pick disease. <i>Pediatr Pulmonol</i> 42:1207-1214 France	caractériser les anomalies pulmonaires dans les maladies de Niemann-Pick	à la fois déficits en sphingomyélinase (NPA, NPB), et NPC	NPA n=1 NPB n=10 NPC n=2 essentiellement enfants NPB	clinique, radiographie, scanner, tests fonctionnels pulmonaires, lavage bronchoalvéolaire		anomalies, mais pas de données spécifiques à NPC observées comparativement aux autres formes de NP
51. Garver WS , Francis GA, Jelinek D et al. (2007) The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. <i>Am J Med Genet A</i> 143A:1204-1211 USA	Rechercher variabilité, signes cliniques les plus fréquents, problèmes les plus fréquemment rencontrés, relations entre pb médicaux et développementaux	base de données nationale USA via associations (ARMRF et NNPDF). - questionnaire envoyé aux familles	87 patients 136 questionnaires envoyés durant 2004- 87 revenus remplis	questionnaire rempli par familles et/ou médecins – mutations a posteriori (Mayo clinic) – base de données Access statistics	questionnaire traduit de celui utilisé par M. Pineda 50/87 (58%) décédés (à 16.1± 11.1, médiane 12.5 ans) – indication d'aptitude actuelle ou dernière avant décès pour marche, mouvements, langage, déglutition,	ictère néonatal 52% - calcul % pour hepatospenomégalie et tous les signes neurologiques habituels dans NPC – problèmes de marche (74%) déglutition (71%) mouvements (65%), et langage chez enfants. l'étude note pb de sommeil et trbles audition
52. Walterfang M , Fietz M, Fahey M et al. (2006) The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci</i> 18:158-170 Australie	mettre l'accent sur symptômes psychotiques dans NPC	petite série de cas important car parmi les premières publications sur le sujet	3 cas (23-25 ans) 2 suivis pour schizophrénie depuis l'adolescence 1 NPC qui développe pb psy en tant que jeune adulte	IRM, SPECT scan, EEG WAIS III-R filipine, genotype pour cas 1 et 3 pas de mutations identifiées pour cas 2 et filipine variant ... ???	histoires cliniques détaillées cas 1 très illustratif, diagnostic très retardé (+8 années) quand ataxie, dysarthrie, idem pour cas 2. Cas 3 diagnostiqué peu après la naissance (ictère neonatal HSM), doit suivre scholarité spéciale et emploi protégé – vers 18 ans, déclin cognitif, Pb de comportement à 23 ans, disinhibition sexuelle ultérieurement diag comme bipolaire	Cas 1 et 3 sûrement NPC, avec mutations récurrentes. hypométabolisme cortical cas 1 discussion relations avec schizophrénie, désordres bipolaires, Alzheimer, ... les auteurs proposent un schéma hypothétique de relations entre anomalies axonales et cellulaires et symptômes psychiatriques
53. Josephs KA , Van Gerpen MW, Van Gerpen JA (2003) Adult onset Niemann-Pick disease type C presenting with psychosis. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 74:528-529 USA	revue de tous les cas vus à la Mayo Clinic avec possible diagnostic de NPC entre 1976 et 2000 , en vue de décrire les cas débutant par une psychose	case report 52 cas possibles, mais seulement 5 NPC à début adulte avec diagnostic prouvé, dont 2 avec présentation de psychose	2 cas NPC, une femme de 61 ans et une de 32 ans	IRM premier papier sur le sujet: Shulman et al 1995	psychose définie comme présence de délusions, hallucinations, illusions ou paranoïa	2 ^{ème} publication importante sur le sujet – le premier cas débute vers 49 ans, ataxie et autres sympt évocateurs de NPC à 55 ans, diagnostic à 61 – cas 2 début à 27 ans, + ataxie dysarthrie à 32 ans. conclusion que psychose pas exceptionnelle dans NPC

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
54. Imrie J , Vijayaraghaven S, Whitehouse C et al. (2002) Niemann-Pick disease type C in adults. J Inher Metab Dis 25:491-500 Royaume-Uni	décrire une cohorte de cas NPC avec début tardif de leur maladie neurologique (forme adulte)	série de cas (appartenant à la cohorte UK)	17 cas	description clinique et éléments du diagnostic de laboratoire	résumé de l'histoire de chaque cas	à une exception près débutant vers 38 ans, tous les cas débutent leur maladie neurologique à l'adolescence, avec évolution lente – cas typiques. première cohorte adulte NPC
55. Imrie J , Wraith JE (2001) Isolated splenomegaly as the presenting feature of Niemann-Pick disease type C. Arch Dis Child 84:427-429 Royaume-Uni	décrire une série de patients NPC chez qui une splénomégalie isolée est la seule anomalie pour de nombreuses années	case series 4 cas de la cohorte UK	4 cas	confirmation biochimique de tous les cas	5 ans – 8.2 ans: PSNV 9 mois - + 5 ans: rien de plus 2 ans – 7 ans PSNV, cataplexie 6 ans – 12 ans suspicion léger PSNV	Importance de aussi penser à NPC devant une splénomégalie isolée, parès avoir exclu étiologies plus fréquentes. Investigation incomplète si NPC n'a pas été exclu.
3.2 Case Reports (y compris traitement par miglustat)						
56. Madan R , Pitts J, Patterson MC et al. (2021) Secondary Narcolepsy in Children. J Child Neurol 36:123-127 USA	Revue rétrospective de 10 patients pédiatriques avec narcolepsie secondaire vus à la Mayo Clinic (Rochester), et pathologie causale	Données de sommeil détaillées pour les 10 cas	3/10 des patients ont NPC	Traitements listés pour chaque patient	6/10 avec cataplexie-narcolepsie (NT1) – 4/10 narcolepsie sans cataplexie (NT2)	Les 3 patients NPC rentrent dans le cadre NT1 (narcolepsie-cataplexie) Autres causes: tumeurs cérébrales, trauma cérébral
57. Dike CR , Bernat J, Bishop W et al. (2019) Niemann-Pick disease type C presenting as very early onset inflammatory bowel disease. BMJ Case Rep 12 USA	Cas d'un patient avec maladie de Crohn à l'âge de 2 ans, avant le diagnostic de NPC			Dans les cas d'association NPC-maladie de Crohn, en général NPC précède la maladie de Crohn. Chez cet enfant, le premier symptôme était une maladie de Crohn à l'âge de 2 ans. Qui a mené à la découverte d'une splénomégalie, et de là au diagnostic de NPC, en l'absence de symptômes neurologiques. L'enfant est traité par injections d'adalimumab pour la maladie de Crohn, et par injections intrathécales de 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (VTS-270) pour NPC.		

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
58. Zeiger WA , Jamal NI, Scheuner MT et al. (2018) Probable Diagnosis of a Patient with Niemann–Pick Disease Type C: Managing Pitfalls of Exome Sequencing. JIMD Rep 41:47-51 USA	rapporter les errances et limitations d'un diagnostic initialement fondé sur séquençage d'exome.		1 cas (adulte)	2 séquençages d'exome dosage C-triol plasmatique	histoire clinique initialement pas totalement typique	une mutation NPC1 faux-sens a été 'filtrée' dans le premier séquençage, l'autre mutation est une mutation intronique profonde (mais connue et récurrente) pas incluse dans séquençage standard utilité des nouveaux biomarqueurs plasmatiques
59. Gumus E , Haliloglu G, Karhan AN et al. (2017) Niemann-Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. Eur J Pediatr 176:1669-1676 Turquie	Rapporter l'expérience d'un centre Turc (Ankara) sur NPC en période néonatale	case series apparition des symptômes entre 1 et 10 jours	10 patients NPC 8 NPC1, 2 NPC2)	myélogramme et/ou filipine, + génotype	diagnostic entre 1 et 30 jours cholestase néonatale et HSM, + pb pulmonaire (9) ou ascite foetale (2). 9/10 décèdent entre 1.5 et 36 mois, 1 survit à 11 mois sans pb neurologiques	présentation néonatale, forme rare avec signes viscéraux exclusifs – décès rapide par défaillance pulmonaire ou hépatique fréquent
60. Cuisset JM , Sukno S, Trauffer A et al. (2016) Impact of miglustat on evolution of atypical presentation of late-infantile-onset Niemann-Pick disease type C with early cognitive impairment, behavioral dysfunction, epilepsy, ophthalmoplegia, and cerebellar involvement: a case report. J Med Case Rep 10:241 France	évaluation du traitement par miglustat chez un patient avec forme infantile tardive, traité pendant ~3 ans		1 patient diagnostic bien documenté (y compris génétique) (aussi patient 17 dans Héron et al)	miglustat institué à l'âge de ~10 ans valproate + lamotrigine	début à 4-5 ans (ralentissement cognitif et apprentissage, dyspraxie mortrice), épilepsie à partir de 6 ans, syndrome cérébelleux; diagnostic à 9 ans avec ataxie, syndrome frontal, VSGP – aggravation rapide - gastrostomie	valproate/lamotrigine sans effet pendant 1 an - arrêt des crises d'épilepsie 4 mois après début du miglustat – maintenu 2 années plus tard - avec aussi amélioration cognitive et ambulation Evaluation après 2.5 années de traitement: amélioration du score composite Pineda passé de 1.0 à 0.7
61. Colin E , Barth M, Boussion F et al. (2016) In utero diagnosis of Niemann-Pick type C in the absence of family	rapporter stratégie de dépistage NPC sur signes d'appel échographique et pièges potentiels de génétique moléculaire + revue cas publiés	étude complète échographie, biochimie liquide amniotique et cellules en culture, génétique moléculaire	1 cas index (foetal)	échographie amniocentèse	ascite foetale et hépatomégalie à 22 SG, apparition ultérieure d'une splénomégalie – pas d'anasarque filipine +; interruption mutation faux-sens apparemment homozygote, en fait hétérozygote car grande délétion paternelle des exons 5-25	importance de l'étude familiale pour diagnostic par biologie moléculaire Bonne revue des 8 cas de la littérature NPC = plus que anasarque, diagnostic

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
history. JIMD Rep 28:105-110 France						évoqué par ascite foetale + splénomégalie
62. Maubert A , Hanon C, Metton JP (2015) Maladie de Niemann-Pick de type C et troubles psychiatriques: le cas d'une fratrie. Encephale 41:238-243 France	fratrie avec clinique psychotique atypique	diagnostic NPC complet, filipine et étude de génétique moléculaire (extensive chez la soeur)	1 patient NPC, soeur hétérozygote NPC	patient : 1 ^{er} épisode psychotique brutal à 22 ans – traitements sans effet. symptômes neuro (mouvements anormaux) apparaissent et s'aggravent – diagnostic à 25 ans – risperidone - miglustat institué – amélioration – arrêt risperidone 7 mois plus tard		patient: amélioration neurologique et psychiatrique sous traitement miglustat soeur: schizophrénie paranoïde depuis l'âge de 22 ans, pas de signe neuro prédisposition chez hétérozygotes ou comorbidité psychiatrique?
63. Greenberg CR , Barnes JG, Kogan S et al. (2015) A rare case of Niemann-Pick disease type C without neurological involvement in a 66-year-old patient. Mol Genet Metab Rep 3:18-20 Canada	suspicion de Gaucher type 1 à 57 ans chez une patiente splénectomisée conduit au diagnostic de NPC sans signes neurologique	filipine positive mutations NPC1 C-triol normal NPC sans signes neuro à 57 ans	1 patient	splénectomie à 48 ans (splénomégalie découverte fortuite)	suivi régulier depuis le diagnostic	à 66 ans, pas de signes neurologiques, ophtamologiques ou neuropsychiatriques rechercher NPC chez adultes avec splénomégalie isolée C-triol pas toujours élevé
64. Di Rocco M , Barone R, Madoe A et al. (2015) Miglustat does not prevent neurological involvement in Niemann Pick C disease. Pediatr Neurol 53:e15 Italie	rapporter le suivi d'une fille NPC traitée par miglustat depuis l'âge de 7 mois et d'un garçon traité depuis l'âge de 16 mois (alors sans signes neuro)	suivi publication Di Rocco et al 2012	2 patients	miglustat suivi clinique EEG	examen neurologique	apparition de signes neurologiques progressifs à partir de 7 ans chez la fille (suivie jusqu'à 10 ans), et 9 ans chez le garçon concluent à l'inefficacité du miglustat à prévenir la maladie neurologique
65. Benussi A , Alberici A, Premi E et al. (2015) Phenotypic heterogeneity of Niemann-Pick disease type C in monozygotic twins. J Neurol 262:642-647 Italie	Hétérogénéité phénotypique chez deux jumeaux NPC monozygotes	filipine +++ oxysterols élevés P888S homozygote Diagnostic certain, pas de vraie explication pour différence d'expression	jumeaux homozygotes de 24 ans	miglustat PET-scan (FDG) exam neuropsychy cas 1 splénomégalie connue, désordre obsessionnel-compulsif; depuis 2 ans, maladresse d'un membre inférieur et	miglustat PET-Scan (FDG) examen neuropsychy cas 2 splénomégalie connue, désordre obsessionnel-compulsif mineur- pas de dysphagie, ni PSNV, ni troubles cérébelleux	grosse différence dans examen neurologique et tests neuropsychologiques hypothèse de différence épigénétique et mutagenèse post-zygotique?

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				chutes – dysphagie – a l'examen PSNV, ataxie.....		
66. Di Rocco M , Dardis A, Madeo A et al. (2012) Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. <i>Pediatr Neurol</i> 47:40-43 Italie	premier suivi d'un traitement par miglustat très précoce, avant signes neurologiques	diagnostic par filipine et mutations NPC1	2 patients le patient 2 a une soeur avec forme infantile tardive	miglustat traitement institué à 7 mois pour patiente 1, et 19 mois pour patient 2	1 ^{ère} évaluation à 7.5 ans pour patiente 1, 6.5 ans pour patient 2 (dont la soeur a débuté sa maladie neurologique à 4 ans, et sans effet du miglustat débuté à 8 ans)	les deux patients n'ont pas de signes neurologiques à évaluation NB: pour le suivi ultérieur: voir Di Rocco et al 2015
67. Lo SM , McNamara J, Seashore MR et al. (2010) Misdiagnosis of Niemann-Pick disease type C as Gaucher disease. <i>J Inherit Metab Dis</i> 33 Suppl 3:S429-433 USA	exemple d'errance de diagnostic chez un nourrisson (8 semaines) avec hépatosplénomégalie isolée	test estérification du cholestérol gène <i>NPC1</i>	1 patient	activité basse de la β -glucosidase, élévation de la chitotriosidase miglustat	miglustat inefficace pendant 1 an reconsidération du diagnostic de maladie de Gaucher	β -glucosidase basse dans leucocytes mais pas dans les fibroblastes diagnostic final NPC (biologie cellulaire et mutations <i>NPC1</i>) NPC et hépatosplénomégalie isolée
68. Griese M , Brasch F, Aldana VR et al. (2010) Respiratory disease in Niemann-Pick type C2 is caused by pulmonary alveolar proteinosis. <i>Clin Genet</i> 77:119-130 Allemagne	Tenter de mieux caractériser les mécanismes physiopathologiques de la détresse respiratoire chez les patients NPC2	patient de 4 mois avec détresse respiratoire et hépatosplénomégalie – décès vers ? 9 mois? <i>(le papier le plus complet sur le sujet)</i>	1 patient (NPC2) Mexico	scanner thoracique 5 lavages broncho-alvéolaires étude biochimique poussée du lavage/surfactant biopsie pulmonaire	histologie pulmonaire et étude du lavage (accumulation de SP-A et SP-D) – surfactant alvéolaire avec composition lipidique et protéinique anormale –	après étude des protéines du lavage et autres études, conclusion à une protéinose alvéolaire avec inhibition du système du surfactant- ils suggèrent une utilité des lavages si débuté assez tôt
59. Dvorakova L , Sikora J, Hrebicek M et al. (2006) Subclinical course of adult visceral Niemann-Pick type C1 disease. A rare or underdiagnosed disorder? <i>J Inherit Metab Dis</i> 29:591 Rep Tchèque	3ème cas NPC âgé sans symptômes neurologiques reprend aussi les cas précédents de la littérature	décès par insuffisance cardiaque à 53 ans – splénomégalie à l'autopsie – pas de mutations <i>SMPD1</i> – hétérozygote composite pour 2 mutations <i>NPC1</i>	1 patiente, 53 ans République Tchèque	autopsie ana-path génétique	variants <i>NPC1</i> semblent bien pathogènes	donne références pour les 2 patients précédents publiés. Attire l'attention sur l'existence de formes à priori sans atteinte neurologique <i>voir aussi papier plus récent, référence 63</i>
70. Steven LC , Driver CP (2005) Niemann-pick disease type C		serait second papier sur sujet	1 patient, 5 ans			

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
and Crohn's disease. Scott Med J 50:80-81 Royaume-Uni						
71. Palmeri S , Tarugi P, Sicurelli F et al. (2005) Lung involvement in Niemann-Pick disease type C1: improvement with bronchoalveolar lavage .Italie.....	décrire l'intérêt possible d'un LBA chez patients NPC avec manifestations respiratoires récurrentes	résumé de l'histoire clinique diagnostic NPC bien établi Pb pulmonaires à répétition syndrome restrictif pulmonaire	1 patient, 16 ans forme donnée comme infantile tardive	tests fonction pulmonaire (incomplets) bronchoscopie lavage broncho-alvéolaire	pas d'étude biochimique du lavage <i>patient NPC assez "classique", rien de comparable avec patient du papier de Giese</i>	amélioration par LBA des manifestations pulmonaires récurrentes chez un patient NPC1 forme infantile tardive/juvenile précoce
72. Zafeiriou DI , Triantafyllou P, Gombakis NP et al. (2003) Niemann-Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. Pediatr Neurol 29:242-244 Grèce	Description d'un patient avec neuropathie périphérique, signe rare dans NPC	HSM à 3 mois – début neurologique vers 2.7 ans (signes typiques) diagnostic biochimique – complémentation NPC1	1 patient 3.5 ans Grèce forme infantile tardive	EMG		Un des rares articles bien documentés de NPC avec neuropathie périphérique donne références à 3 papiers anciens
73. Vankova J , Stepanova I, Jech R et al. (2003) Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. Sleep 26:427-430 Rep Tchèque	étude des problèmes de sommeil et des taux d'hypocrétine	complémentaire d'une étude japonaise antérieure avec hypocretine basse dans NPC	5 patients NPC 23.0±6.2 ans Rep Tchèque 12 sujets sains 21.6±5.0 ans	enregistrements polysomnographiques typage HLA hypocretine-1 dans le LCR	paramètres de sommeil, taux d'hypocrétine-1 dans le LCR <i>à noter que choix des patients probablement pas optimal (formes tardives)</i>	1 seul cas NPC avec cataplexie, mais tous avec pb de sommeil, 2 avec niveau bas d'hypocrétine (dont celui avec cataplexie)
3.3 Thérapeutiques						
74. Mengel E , Patterson MC, Da Rioli RM et al. (2021) Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a	Résultats à 12 mois (efficacité et sécurité) de l'essai thérapeutique phase 2/3 de l'arimoclomol, administré per os chez des patients avec NPC recevant des	Essai multicentrique international, en double aveugle, randomisé 2:1 contre placebo	50 patients avec NPC (2-18 ans), randomisés: n=34 recevant arimoclomol, n=16 le placebo Age moyen (ans)/ plage: arimoclomol: 11.5 / 2-19 - placebo 10.2 / 3-16	Arimoclomol (ou placebo) administrés per os 3 fois/jour pendant 12 mois Si patient traité par miglustat, doit avoir une	Critère principal d'efficacité = différence de progression du score de sévérité clinique (NPCCSS) à 5 domaines (voir refs 117, 118) entre baseline et 12 mois de traitement (comparaison statistique entre groupe traité et groupe placebo).	-Différence pour NPCCSS de 0.76 pour le groupe arimoclomol vs 2.15 pour le groupe placebo – Global: effet significatif (P=0.046) – réduction de

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
double-blind, randomized, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment. J Inherit Metab Dis International	soins standard (pouvant inclure le miglustat)	Traitement statistique		dose stable depuis au moins 6 mois. Analyses posthoc -patients avec 2 alleles nuls exclus -patients avec ASIS (score annuel de sévérité) entre 0.5 et 2.0 (exclut patients très sévères et très peu sévères)	Critère secondaire (co-principal pour FDA) : CGI-I (impression globale clinique (non maladie spécifique) – échelle d'amélioration Plusieurs biomarqueurs	65% dans la progression annuelle Effet meilleur dans analyses post-hoc, y compris sous groupe recevant miglustat -CGI-I: différence non significative -Innocuité: EI sévères moindres dans groupe traité (5/34) que placebo (5/16) Bonne tolérance – effet considéré significatif
75. Bremova-Ertl T, Claassen J, Foltan T et al. (2021) Efficacy and safety of N-acetyl-L-leucine in Niemann-Pick disease type C. J Neurol:1-12 International	Résultats d'un essai thérapeutique de phase 2 avec N-acetyl-L-leucine administrée per os pendant 6 semaines chez des patients NPC recevant des soins standard	Essai thérapeutique de phase 2, multicentrique (n=9) international (n=5), ouvert, en aveugle pour les évaluateurs des vidéos randomisées Chaque patient est son propre témoin	32 patients NPC âgés de 7 à 64 ans inclus dans l'essai 93.8% des patients étaient sous miglustat	3 périodes: -de base (2 visites) -traitement (6 semaines, 2 visites) --période de sevrage (6 semaines, 2 visites) Vidéos à visites 2, 4 et 6:: test de marche de 8 m ou 9-hole peg test Vidéos	Critère principal d'efficacité: impression clinique de modification de sévérité (CI-CS) Evaluation centralisée des vidéos randomisées sur une échelle de Likert à 7 points, les 2 ou 3 évaluateurs étant en aveugle Différents tests pour évaluation clinique neurologique des patients	Le critère d'efficacité primaire CI-CS a atteint un niveau significatif avec p=0.029 Pas de différence entre niveau de base et après sevrage Bonne tolérance. Effet sur ataxie, dystonie, spasticité, équilibre, mouvements fins L'essai soutient l'utilisation en tant que traitement symptomatique de NPC
76. Lewis C, Keage M, Watanabe M et al. (2021) Characterization of Dysphagia and Longitudinal Changes in Swallowing Function in Adults with Niemann-Pick Disease Type C Treated with Miglustat. Dysphagia 2021;36(3)362-73. Australie	Caractérisation de la dysphagie chez des patients NPC adultes et évolution de la déglutition au cours du traitement par miglustat	Etude de la déglutition par vidéofluoroscopie Scores via Bethlehem swallowing scale, et échelle pénétration-aspiration Etude statistique	10 patients NPC adultes (28.4 ± 9.3 ans)	Videofluoroscopie Données post-traitement pour des périodes allant de 12 à 66 mois.	Etude détaillée des patients, non seulement de la fonction de déglutition mais aussi sur le plan neurologique et cognitif, avant traitement par miglustat, puis évolution longitudinale de l'échelle pénétration aspiration	Stabilisation des problèmes de déglutition avec le traitement par miglustat, sans modification significative des scores (p>0.05)
77. Patterson MC, Garver WS, Giugliani R et al. (2020) Long-term survival outcomes of patients with Niemann-	Etude de la survie sur une très importante cohorte internationale de patients NPC, traités ou non par miglustat	Etude observationnelle, rétrospective (ou prospective pour patients du registre	789 patients appartenant à 5 cohortes nationales (France, UK, rép. Tchèque, USA, Brésil) plus autres patients du registre NPC d'Actelion	Analyse globale et par forme neurologique (Infantile précoce, Infantile tardive,	Analyse de la survie (1) soit à partir de l'apparition de signes neurologiques (n=669, dont 384 traités) (2) soit à partir du moment du diagnostic (n=590 dont 329	Globalement, le traitement par miglustat a été associé à une réduction de la mortalité (hazard ratio 0.51 et 0.44, p=0.001.)

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pick disease type C receiving miglustat treatment: a large retrospective observational study. J Inherit Metab Dis 43:1060-1069 International		NPC), internationale, sur une très longue période Analyse statistique exploratoire		Juvénile, Adolescente/adulte)	traités) – traitement global et par forme neurologique	Observée dans toutes les formes, statistiquement significative pour les formes infantiles tardives et juvéniles
78. Solomon BI , Smith AC, Sinaii N et al. (2020) Association of Miglustat With Swallowing Outcomes in Niemann-Pick Disease, Type C1. JAMA neurology 77:1564-1568 USA	Le traitement par miglustat permet-il une stabilisation de la fonction de déglutition chez les patients NPC1?	Etude observationnelle monocentrique (NIH) 1997-1999 Traitement statistique	50 patients NPC1 pédiatriques âgés de 3.4-16.4 ans (début neurologique <15 ans) – 2 cohortes début neuro >6 (n=30) et > 6 (n=20) ans	Videofluoroscopie – données longitudinales pour périodes de 1.2 à 5.4 ans (médiane 3.1)	Echelle de déglutition "ASHA-NOMS" (0-6) Echelle Eosenbek d'aspiration-pénétration	Le traitement par miglustat permet une stabilisation de la déglutition (p=0.01 et p=0.001) et globalement une diminution de 72% du risque d'aspiration
79. Patterson MC , Mengel E, Vanier MT et al. (2020) Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease Type C: a final report of the NPC Registry. Orphanet J Rare Dis 15:104 International	Evaluer le traitement au long cours par miglustat sur les patients avec NPC enrôlés dans le registre international NPC d'Actelion (jusqu'à fin Octobre 2017)	Etude multicentrique internationale observationnelle, prospective Recueil électronique anonymisé	472 patients de 22 pays dans le registre Forme infantile précoce 13.5%; infantile tardive 25.6%; juvénile 31.8%; Adulte 29.1% 241 patients traités, dont 172 pendant au moins 12 mois	Traitement continu par miglustat durant au moins 12 mois	Echelle d'invalidité clinique à 4 domaines (ambulation, manipulation, langage, déglutition) (Iturriaga modifié) et score composite	Au sein de la population avec traitement continu, 70.5% des patients montrent une stabilisation ou une amélioration (au moins 3 des 4 domaines avec score identique ou amélioré au dernier suivi. Pas de nouveau signal concernant la sécurité du miglustat
80. Pineda M , Jurickova K, Karimzadeh P, et al (2019). Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C: an	Description clinique et effet du miglustat sur 5 cohortes (République tchèque, Iran, Slovaquie 2 centres, Espagne)	étude multicentrique internationale observationnelle, rétrospective recueil électronique anonymisé, analyse après exportation dans SAS statistiques	63 patients stratifiés par âge au diagnostic infantiles <4 n=18 16 traités juvéniles 4-16 n=22 18 traités adultes >16 n=23 18 traités	miglustat	échelles d'invalidité Iturriaga (4 domaines), Pineda(6 domaines) ou sévérité Fecarotta (6 domaines) résultats unifiés (tableau annexe donne détails)	schémas longitudinaux par patient avec différentes périodes et éventuel décès (n=13) – causes décès notées proportion de symptômes par groupe (rien de nouveau), temps par rapport au diagnostic temps entre diagnostic et traitement (82.5% traités dont 62% > 1 année)

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
international, multicenter, retrospective chart review. Orphanet J Rare Dis. 14(1):32. International						progression annuelle comparée entre groupe mig et non traités: significative $p < 0.001$ dans groupe infantile; tendance mais pas significative pour juvenile ou adultes survie: suggère un délai ou réduction pour infantile ($p = 0.031$) ou juvénile $p = 0.073$
81. Yamada N , Inui A, Sanada Y et al. (2019) Pediatric liver transplantation for neonatal-onset Niemann-Pick disease type C: Japanese multicenter experience. Pediatr Transplant 23:e13462 Japon	étude de suivi de transplantation de foie chez patients NPC à début néonatal	dans 2 cas, diagnostic initial d'hémochromatose néonatale, rectifié à 1.5 et 2.5 ans, 3 ^{ème} cas NPC diagnostic juste avant transplantation	3 cas transplantés à 59 jours, 19 jours, 4 mois.	transplantation de foie miglustat dès le diagnostic établi	suivi: cas 1 mauvais développement moteur, ventilé à 3.5 ans; cas 2 a marché, début neuro vers 2 ans, décès à 4.5 ans. Cas 3; suivi à 2 ans, ventilé...	une transplantation de foie précoce prolonge la survie si défaillance hépatique mais pronostic à long terme mauvais. Importance d'un diagnostic précoce.
82. Ubeda Tikkanen A , Buxton K, Ullrich CK et al. (2019) The Palliative Use of Intrathecal Baclofen in Niemann-Pick Disease Type C. Pediatrics 144 USA	rapporter effet du baclofène IT chez un patient NPC en phase très avancée de la maladie	Patient de 7 ans, diagnostiqué à 15 mois (HM)- début neuro 3 ans	1 patient	forme infantile tardive en phase $\pm$ terminale, très spastique et douloureux gabapentine, botox (local); baclofène IT (75µg bolus)	confort grandement amélioré dans les 2 h suivant injection de baclofène – 2 jours plus tard, implantation d'une pompe, 60-120µg/jour décès 2 mois plus tard	premier article spécifique dans NPC utilisation à titre soin palliatif effet très positif sur qualité de vie
83. Hastings C , Vieira C, Liu B et al. (2019) Expanded access with intravenous hydroxypropyl-beta-cyclodextrin to treat children and young adults with Niemann-Pick disease type C1: a case report analysis. Orphanet J Rare Dis 14:228 USA	Résultats du traitement par HPBCD en IV par expanded access protocol (genre d'ATU).	série de cas traitement selon un protocole bien défini	12 patients	traitement IV par HPBCD (Trappsol Cyclo) pendant 7 ans aux USA et Brésil certains ont reçu par la suite un traitement en intrathecal	Suivi des patient par différents scores cliniques de sévérité, en particulier le score à 17 domaines du NIH Différents monitorings pour innocuité, incluant suivi de l'audition	Les patients avec atteinte modérée ont montré un ralentissement de la progression, les patients sévères ont eu une période de stabilisation avant progression Les résultats étayent les données d'innocuité et le bénéfice potentiel de HPBCD administré en IV. et permettent de préparer 2 essais thérapeutiques

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
84. Farmer CA , Thurm A, Farhat N et al. (2019) Long-Term Neuropsychological Outcomes from an Open-Label Phase I/IIa Trial of 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrins (VTS-270) in Niemann-Pick Disease, Type C1. CNS Drugs 33:677-683 USA	extension à 36 mois de l'étude de phase I/IIa de HPBCD (VTS-270) (Ory et al) sur 18 mois, centrée sur les aspects neuropsychologiques	essai ouvert évaluation tous les 6 mois part batterie de tests mesures $\pm$ SEM, étude annualisée des changements	14 patients	escalade de dose VTS-270 en IT (entre 50 et 400 mg) 1/mois, puis 600 à 1200	étude longitudinale des changements, mesure du déclin (ou non) analyse statistique particulière, sans groupe contrôle données rapportées en Tableau supplément – illustration en Figures à mettre en regard du papier Thurm et al 2016 par la même équipe	Les résultats, selon les auteurs, apparaissent en faveur d'un ralentissement de la progression de la maladie – essentiellement stabilité pendant les 36 mois- mais interprétation assez difficile du fait du petit nombre de cas.
85. Berry-Kravis E , Chin J, Hoffmann A et al. (2018) Long-Term Treatment of Niemann-Pick Type C1 Disease With Intrathecal 2-Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin. Pediatr Neurol 80:24-34 USA	Effet à long terme (2.5-3 ans) de HPBCD IT (VTS-270)	étude hors essai clinique mais avec protocole	3 patients 14-17 ans, à différents stades de progression (patient 1 sévère, 2 très peu atteint)	administration toutes les 2 semaines cf essai clinique, dose max variable	protocole proche de celui de l'essai clinique – résultats et effets indésirables rapportés en détail	globalement, stabilisation au stade initial pour la période d'étude, avec variabilité selon domaine – toxicité pour fortes doses, (variabilité selon patients)
86. Nadjar Y , Hutter-Moncada AL, Latour P et al. (2018) Adult Niemann-Pick disease type C in France: clinical phenotypes and long-term miglustat treatment effect. Orphanet J Rare Dis 13:175 France	description des phénotypes cliniques sur une cohorte de patients NPC en France, et évaluation de l'effet du miglustat	cohorte française de NPC adultes exhaustive pour période indiquée étude observationnelle longitudinale multicentrique retrospective et prospective analyse des dossiers (questionnaire) étude statistique traités vs groupe témoin grosse cohorte adulte pour évaluation du miglustat	cohorte de 47 patients > 18 ans (46 NPC1, 1 NPC2) diagnostiqués en France entre 1990 et 2015	37 patients traités par miglustat (à partir de 2006); dont 17 pour une période de 2 à 9.8 années (2 décédés) groupe non traité: 8 suivis jusqu'au décès patients tous génotypés	échelle de sévérité neurologique (Pineda, 6 domaines) au diagnostic, au début (et fin) du miglustat et dernier suivi Kaplan-Meier time-to event comparatif pour plusieurs items, y compris pour période entre diagnostic et décès tolérabilité du miglustat	augmentation (x2.5) des diagnostics de forme adulte après 2009 – souvent signes précoces non spécifiques – évolution neurologique lente- fréquence et séquence des symptômes correlation entre traitement/miglustat > 2 ans et moindre aggravation neurologique et meilleure survie – meilleure réponse des patients avec atteinte neuro moins sévère

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
87. Heitz C, Epelbaum S, Nadjar Y (2017) Cognitive impairment profile in adult patients with Niemann pick type C disease. Orphanet J Rare Dis 12:166 France	Décrire l'atteinte du profil cognitif chez des patients adultes avec NPC	Patients de la cohorte française Etude rétrospective longitudinale monocentrique (patients vus entre 1997 et 2015)	21 patients de la cohorte française moyenne d'âge: 33 ans	miglustat chez 12 vs 9 non traités à Eval1 10 vs 3 non traités à Eval 2 5 vs 1 à Eval 3	Echelle de sévérité Pineda (6 domaines) batterie de tests d'évaluation psychoneurologique, 12 des patients ont eu plus d'une évaluation sur un long suivi (moyenne 5.2 années)	atteinte des fonctions exécutives et mémoire pour une majorité de patients, mémoire épisodique bien meilleure – stabilité durant la période de traitement au miglustat (moyenne de 3.8 années)
88. Ory DS, Ottinger EA, Farhat NY et al. (2017) Intrathecal 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. Lancet 390:1758-1768 USA	Résultats de l'essai clinique HPBCD en IT (VTS-270) phase 1-2a -	essai clinique non randomisé, ouvert escalade de dose (groupes différents) groupe témoin apparié 'historique': de 21 patients étude d'histoire naturelle du NIH	32 patients NIH 3 patients RUMC (Chocago)	NIH: doses 50,200,300,400, 900 mg 1/mois RUMC 200 ou 400 2/mois	Clinique (NNSS) et biomarqueurs NIH: 14 patients étudiés à 12 mois, 11 à 18 mois RUMC 3 patients à 18 mois	ototoxicité (moyennes à hautes fréquences) appareillable chez tous NNSS progresse de 1.22±0.34/ an comparé à 2.92±0.27 pour groupe témoin – progression moindre pour ambulation, cognition et parole conclut à progression moindre chez traités
89. Megias-Vericat JE, Garcia-Robles A, Company-Albir MJ et al. (2017) Early experience with compassionate use of 2 hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for Niemann-Pick type C disease: review of initial published cases. Neurol Sci 38:727-743 Espagne	Revue sur usage compassionnel HPBCD, cas initiaux études non contrôlées	stratégie de recherche des références donnée 344 références + 22, sélection: 23; 16 entent dans les critères	17 patients 6 USA, 5 Espagne, 4 Japon la plupart avaient miglustat	Trappsol (n=11) Kleptose n=4 IV initialement chez 7, changé pour IT chez 2 ou + IT ou ICV chez 4 IT pour n=16	mesures d'efficacité et sécurité souvent échelle de sévérité NIH imagerie, etc... très variable	publication utile pour une compilation des case reports publiés sur le sujet avant 2017, mais c'est tout ; cas très disparates cliniquement et aussi administration HPBCD (doses et voie) ototoxicité ressort comme effet indésirable le plus fréquent
90. Masingue M, Adanyeguh I, Nadjar Y et al. (2017) Evolution of structural neuroimaging biomarkers in a series of adult patients with Niemann-Pick type C	suivi imagerie cérébrale (volumétrie et tension de diffusion) chez patients NPC adultes traités par miglustat	IRM 1.5 et 3 T 3-d T1 image pour régions et volumétrie ITD statistiques	cohorte française NPC adultes 13 patients NPC pour volumétrie, 11 suivis entre 1 et 9 ans 8 pour DTI	traitement par miglustat scores cliniques (Pineda 2010) correlation entre volumes et score	NPC: atrophie cérébrale (surtout CC et pédoncules); miglustat n'empêche pas progression dans ganglions de la base volumes: pas de corrélation significative entre modification de volume et score clinique, ni entre volumes chez patients stabilisés ou qui s'aggravent ITD: l'anisotropie fractionnelle est améliorée après 2 ans de traitement dans le CC, la corona radiata, la capsule interne mais pas ultérieurement	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
under treatment. Orphanet J Rare Dis 12:22 France						
91. Sedel F , Chabrol B, Audoin B et al. (2016) Normalisation of brain spectroscopy findings in Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. J Neurol 263:927-936 France	Etudier l'intérêt de la spectroscopie cérébrale par résonance magnétique protonique comme biomarqueur de suivi dans le traitement de patients NPC par miglustat	étude multicentrique en France (3 centres) complète l'étude de Galanaud et al analyse selon un modèle de régression linéaire mixte	16 patients de la cohorte française dont 4 ont arrêté le traitement au décours de l'étude	miglustat score composite de sévérité H-MRS (mesure du rapport choline/ N-acétyl aspartate (NAA) au niveau du centre ovale	Evaluation tous les 6 à 12 mois y compris en pré-traitement progression annuelle des scores de sévérité clinique rapport Cho/NAA évaluables: groupe traité n=11 groupe contrôle n=3	correlation entre progression annuelle du score et progression du rapport Cho/NAA 0.88 (p<0.001) pas de groupe témoin véritablement apparié proposent H-MRS comme marqueur d'efficacité de traitement
92. Maubert A , Hanon C, Sedel F (2016) Troubles psychiatriques dans la maladie de Niemann-Pick de type C chez l'adulte. Encephale 42:208-213 France	Etude rétrospective Troubles psychiatriques dans la maladie de NPC chez l'adulte	recherche dans dossiers puis questionnaire aux médecins (generalistes, neurologues, psychiatres)	cohorte 22 patients de la cohorte NPC française, entre 25 et 52 ans, 3 fratries	traitements psychotropes chez 14 patients miglustat: dans ? cas (nombre total pas très clair)	miglustat: évolution favorable (3 cas), sans changement (3 cas), négative (8 cas) amenant à l'arrêt dans 3 cas	présence de symptômes psy dans 19 cas (86%) peu suivis par un psychiatre biais dû aux modalités de recueil des données – néanmoins, pointe une sous-estimation des tbles psy dans NPC et sous diagnostic du NPC dans services de psychiatrie
93. Riahi S , Ambuhl M, Stichler J et al. (2015) Stability of refrigerated miglustat after preparation in InOrpha((R)) flavored suspending excipient for compounding of oral solutions and suspensions. Drug design, development and therapy 9:561-566 Suisse	Etudier la stabilité d'une préparation buvable à partir du contenu des capsules de miglustat (Zavesca + excipients) dissous dans solution InOrpha	étude de diverses concentrations, du pH, stabilité à 4°, -			propriétés physicochimiques et bactériologiques à 0, 14 et 28 jours étude HPLC, pH	suspensions avec miglustat 5mg/ml sans ajustement du pH, ou 20 mg/ml avec pH ajusté à 4.4= stable pendant 4 semaines (conservation au réfrigérateur)
94. Remenova T , Morand O, Amato D et al. (2015) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	étudier l'effet d'une co-administration du probiotique S. boulardii sur la tolérabilité gastrointestinale du miglustat	essai en double aveugle, contrôlé par placebo, avec deux périodes et deux traitements (B: miglustat +	n=42 21 et 21	deux séquences de traitement A-B 16j 1-16 washout 17-28 B-A 29-44	nombre total de 'jours de diarrhée' selon un protocole d'évaluation strict et reconnu, durant les 2 premières semaines de traitement au miglustat	le critère d'évaluation principal n'a pas été atteint (effet miglustat + placebo moindre qu'habituellement observé chez les patients)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
studying the effects of <i>Saccharomyces boulardii</i> on the gastrointestinal tolerability, safety, and pharmacokinetics of miglustat. Orphanet J Rare Dis 10:81 International		S.boulardii ou A: miglustat + placebo) en plan croisé chez des adultes sains		suivi 45-72 (miglustat 100mgx3/j)		[Mais analyses post-hoc avec exclusion d'un patient suggère que certains patients pourraient bénéficier d'une co-administration de S.boulardii]
95. Patterson MC , Mengel E, Vanier MT et al. (2015) Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. Orphanet J Rare Dis 10:65 International	Evaluer l'effet du traitement par miglustat sur une population (internationale, en majorité européenne) importante de patients traités en pratique hospitalière	Etude observationnelle prospective (Septembre 2009- Octobre 2013) pas de groupe témoin. statistiques descriptives	283 patients dans le registre 92 ont eu un traitement continu par miglustat pendant 2.0±0.7 ans différentes formes cliniques	82/92 patients avaient reçu miglustat avant inclusion, 9 à l'inclusion. traitement avant inclusion pendant 1.9±1.8 ans (0-7.6), après 2.0±0.7 ans	stratification des patients par forme neurologique score de sévérité par domaine et composite (Pineda) vitesse de progression annuelle	globalement 2/3 des patients améliorés ou stables entre inclusion et dernier suivi, mais avec différences notables entre formes neuro: EI 33%; EI 50%; J79%; AdA 94% données sur sécurité, rien de nouveau biais de recrutement et interprétation noté
96. Fecarotta S , Romano A, Della Casa R et al. (2015) Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 10:22 Italie	Evaluer l'effet à long terme du traitement par miglustat chez une cohorte de patients italiens	Etude nationale (Italie) multicentrique (11 centres), conçue à la fois comme un essai clinique ouvert simple bras et une étude observationnelle <i>Etude détaillée, bien illustrée, bien conduite</i>	25 patients, 7 mois à 44 ans EI n=2; LI n=2; J n=9; A n=6 viscéral: n=2 patients connus entre 2007 et 2009 en Italie 1 enfant NPC2 homozygote pour E20X traité à partir de l'âge de 11 mois (vit à 9 ans) 1 adulte NPC2 L9P traité tardivement	traitement par miglustat pendant 48 à 96 mois le niveau de base recalculé en rétrospectif pour 11 patients déjà traités avant inclusion	score de sévérité par domaine (marche, dysmétrie, dystonie, dysarthrie, retard de développement/déclin cognitif, dysphagie; et score composite comparaison des résultats après 24 mois de traitement chez 23 patients neurologiques étude plus particulière de la déglutition étude comparative dans 2 fratries sécurité	hétérogénéité clinique importante au départ une majorité de patients montrent à 24 mois une amélioration ou plus fréquemment une stabilisation sauf pb cognitifs ou développement – effet qui persiste – au long terme, patients EI non stabilisés, même si réponse initiale – importance de traiter à un stade précoce – meilleur résultat chez patients avec début neuro tardif – semble retarder l'apparition des symptômes neuro dans fratries

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
97. Brand M , Muller A, Alsop J et al. (2015) Results from a 9-year Intensive Safety Surveillance Scheme (IS(3)) in miglustat (Zavesca((R)))-treated patients. Pharmacoeconomics and drug safety 24:329-333 Suisse	Résultats à 9 ans du suivi de surveillance du traitement par miglustat dans Gaucher, NPC et quelques autres maladies	registre de médication online observationnel prospectif depuis 2002-2003 (date d'agrément pour maladie de Gaucher) clôturé en Octobre 2012	407 patients, dont 202 GD1, 120 NPC 111 sites	données collectées à partir de l'inclusion suivi du rapport à 5 ans sur Gaucher type 1 (GD1) Hollak et al 2009 patients NPC passés dans registre NPC	statistiques descriptives des effets indésirables patients miglustat-prevalents et miglustat-incidents	1/5 de patients non GD1 ont arrêté le traitement du fait d'effets indésirables perte de poids >10% 35% chez non GD1 diarrhée chronique 12% pour non GD1 tremblements
98. Bowman EA , Walterfang M, Abel L et al. (2015) Longitudinal changes in cerebellar and subcortical volumes in adult-onset Niemann-Pick disease type C patients treated with miglustat. J Neurol 262:2106-2114 Australie	Evaluer l'effet du miglustat sur volume cérébelleux et subcortical chez des patients NPC étude longitudinale	IRM en pondération T1 1.5T Logiciel FreeSurfer statistiques: regression linéaire, ANOVA unidirectionnelle	9 patients adultes (33.2±9.8 ans) 17 contrôles appariés	8 patients traités par miglustat 1 non traité + 1 avec valeurs de base 3 patients reçoivent aussi antipsychotiques, 1 valproate	score de sévérité Iturriaga Brief ataxia rating scale enregistrement des saccades volumes cervelet substances grise et blanche, thalamus, noyau caudé, putamen, hippocampe	amélioration des volumes pour cervelet et thalamus chez patients traités
99. Cak HT , Haliloglu G, Duzgun G et al. (2014) Successful treatment of cataplexy in patients with early-infantile Niemann-Pick disease type C: use of tricyclic antidepressants. Eur J Paediatr Neurol 18:811-815 Turquie	petite série de cas d'enfants présentant une cataplexie traitée par imipramine		3 enfants, 3-6 ans	patientes traitées par miglustat ajout d'imipramine 1.5mg/kg	disparition des cataplexies	effet chez 2 des patientes. pour la 3 ^{ème} , ne répond pas non plus au methylphenidate ou fluoxétine, a été mise sous valproate (pas clair si réponse) discussion des causes de la cataplexie dans NPC .
100. Ginocchio VM , D'Amico A, Bertini E et al. (2013) Efficacy of Miglustat in Niemann-Pick C disease: A single centre	Evaluer l'efficacité et la sécurité du miglustat dans NPC	expérience d'un centre (Bambino Gesù à Rome) étude rétrospective observationnelle	10 patients (7 familles) diagnostiqués entre 1998 et 2012 2EI,3LI, 5 J age 4-31	miglustat durée moyenne de traitement de 4 ans	classification par formes neurologiques échelle de sévérité selon Pineda 2010 modifiée, score composite modification annuelle des scores	présence ou absence de différents symptômes au dernier suivi ; modifications longitudinales du score composite observation d'une stabilisation ou ralentissement de la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
experience. Mol Genet Metab 110:329-335 Italie						progression avec traitement évolution plus rapide chez EI et LI que J (en comparaison de Wraith et al ? pas clair)
101. Karimzadeh P , Tonekaboni SH, Ashrafi MR et al. (2013) Effects of Miglustat on Stabilization of Neurological Disorder in Niemann-Pick Disease Type C: Iranian Pediatric Case Series. J Child Neurol 28:1599-1606 Iran	Série de 21 patients pédiatriques Iraniens étude clinique	difficile de juger le score de départ de chaque patient pas d'évaluation individuelle rapportée	21 patients diagnostiqués dans un centre iranien (Téhéran) 6mois-22 ans	14/21 patients traités par miglustat patients génotypés mais majorité de nouvelles mutations non données	échelle de sévérité Pineda pour patients juvéniles n=8 avec évolution longitudinale globale rapportée	conclut à une stabilisation globale pour une majorité de patients– mais pas d'évaluation par patient donnée –
102. Breen C , Wynn RF, O'Meara A et al. (2013) Developmental outcome post allogenic bone marrow transplant for Niemann Pick Type C2. Mol Genet Metab 108:82-84 Royaume-Uni	Suivi d'une greffe de moëlle osseuse chez un patient NPC2 avec mutation sévère	Etude observationnelle du suivi à l'âge de 5 ans et 3 mois. NB: voir aussi un commentaire sur suivi à plus long terme (9 ans) dans Ref. 6 -Seker-Yilmaz et al	1 patient NPC2, hoozygote pour E20X	greffé à 16 mois (avec GVH, publication antérieure)	marche avec assistance à 18 mois commence à parler, marche à 2 ans, mais ne fait plus de mots à 2 ans 9 mois. A 3 ans 10 mois peu de socialisation, pas de progrès moteurs. Quelques progrès à 4 ans 10 mois mais moins bien verbalement qu'à 18 mois – mange seul, peut monter et descendre des escaliers. A 5 ans 10 mois, peu de progrès examen neurologique normal apparition d'activité épileptique à 5 ans 3 mois (EEG)	bons résultats sur le plan viscéral (pas de problèmes respiratoires, plus d'hépatosplénomégalie), développement moteur plutôt bon, mais retard important de développement mental, verbal, adaptatif.
103. Perez-Poyato MS , Gordo MM, Pineda Marfa MP (2012) Initiation and discontinuation of substrate inhibitor treatment in patients with Niemann-Pick type C disease. Gene 506:207-210 Espagne	Discuter les critères d'instauration ou de discontinuation d'un traitement par miglustat via illustration de cas personnels	Etude observationnelle longitudinale	4 patients #1 dit EI, plutôt LI, mig très tôt; #2: LI clair, mig à 8.6 ans DC 11 ans; # 3 J début 9 ans, mig à 14, maintenant 18.6; #4: diag 17 mois, pas neuro à 16 ans	miglustat chez les 3 premiers patients – # 4 non traité	échelle de handicap/incapacité/invalidité #1 bons résultats avec 2 ans de recul; #2 mig donné tardivement, pas efficace; #3: stabilisation	traiter dès apparition de problèmes psychomoteurs même minimes; savoir arrêter si progression rapide ; attention formes viscérales isolées, ne pas traiter discute prise en charge pb GI (augmenter progressivement la dose, régime, loperamide

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
104. Miao N , Lu X, O'Grady NP et al. (2012) Niemann-Pick disease type C: implications for sedation and anesthesia for diagnostic procedures. J Child Neurol 27:1541-1546 USA	Analyser la cohorte du NIH ayant subi sédation ou anesthésie au décours de différentes procédures de suivi	revue de la littérature, un seul papier antérieur (biopsies de foie, 14 NPC, 1997)	32 patients NPC de la cohorte NIH, inclus dans autres publications	combinaison de plusieurs examens autant que possible - IRM – spectro (64) sous AG (midazolam en preop n=19); inhalation sevoflurane/NO (n=12) ou si catheter en place, propofol (20 patients 52 anesthésies, 3 avec intubation) BAER (52), PL (62), biopsies de peau (20)		listing détaillé des événements péri-anesthésiques – dont hypersudation, désaturation O2 – monitorer température, ne pas oublier atteinte viscérale sévère éventuelle, risque d'inhalation, sevoflurane et épilepsie
105. Héron B , Valayannopoulos V, Baruteau J et al. (2012) Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 7:36 France	Rapporter l'expérience française de traitement au miglustat chez les patients NPC pédiatriques	patients traités entre Octobre 2006 et Décembre 2010 anamnèse mutations étude longitudinale selon un protocole précis de suivi	20 patients (19 NPC1, 1 NPC2) EI n=8, LI n=8, J n=3 enfants nés entre 1994 et 2010	miglustat échelle invalidité videos, épilepsie, cataplexie, évaluation psychométriques, audition, echo abdo paramètres labo, IRM, spectro optionnelle.	échelle d'invalidité fonctionnelle (Pineda) (score composite) – description de l'histoire antérieure au traitement, par forme clinique – données post traitement y compris graphiques pour échelle fonctionnelle résultats en accord avec publications antérieures – conforte le concept de traiter aussi tôt que possible après début neuro – apporte données d'imagerie en pédiatrie mais Cho/NAA pas concluant (méthodo/ sites différents), différent des adultes. Cohorte importante EI, début de traitement à 2 ans sans effet notable sur évolution naturelle – 1 patient mieux initialement, mais pas après 2 ans. Importance de suivi neuro régulier pour patients diagnostiqués précocement sur signes viscéraux et mise au traitement dès que signes neuro	
106. Walterfang M , Yu-Chien C, Imrie J, Rushton D, Schubiger D, Patterson MC. (2012) 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 7:76. International	Revue des causes de décès- évaluation de facteurs augmentant la mortalité – impact du miglustat sur ces facteurs	pour la partie effet du miglustat: recherche de la littérature en Janvier 2010, puis Mars 2011, et recherche manuelle - études de la déglutition aussi, analyse longitudinale de survie		pneumonie d'aspiration cause la plus fréquente de décès dysphagie considérée comme un facteur de risque de mortalité miglustat tests de déglutition et dans certains cas vidéofluoroscopie	études de la déglutition fondées sur soit jugement clinique, soit jugement instrumental comparaison mortalité dans groupe non traité vs groupe traité (en rétrospectif à partir de cohortes publiées)	effets positifs du miglustat sur la dysphagie: 3 publications de l'essai clinique + 4 autres publications voir Tableau 3 analyse de survie: groupe traité 90 patients (essai contrôlé + 2 cohortes), vs groupe témoin (cohorte française 2010) en faveur du miglustat, mais nombreuses faiblesses de l'étude
107. Fecarotta S , Amitrano M, Romano A et al. (2011) The videofluoroscopic swallowing study	Etudier l'effet du miglustat sur la dysphagie	Etude observationnelle longitudinale monocentrique (Naples, Italie)	4 patients (2 J, 1 LI, 1 EI) faisant partie de l'étude multicentrique italienne dont un NPC2 E20X	miglustat vidéofluoroscopie	vidéofluoroscopies de suivi, de 36 à 48 mois après initiation du miglustat phase orale, phase pharyngée	amélioration (de la phase pharyngée plus que de la phase orale) chez 3 patients, pas de progression pour 1

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. Am J Med Genet A 155A:540-547 Italie		score de sévérité validé en 6 points adapté en 7 points, bien décrit				en accord avec données de l'essai contrôlé (avec test clinique seul)
108. Belmatoug N , Burlina A, Giraldo P et al. (2011) Gastrointestinal disturbances and their management in miglustat-treated patients. J Inherit Metab Dis 34:991-1001 International	Décrire en détail les problèmes gastro-intestinaux dûs au miglustat, et leur prise en charge	reprenre les données des différentes publications (Gaucher type 1 et NPC)		miglustat inhibe non seulement la ceramide glucosyltransférase, mais aussi les disaccharidases intestinales (sucrase et maltase en particulier, moins la lactase)	Description détaillée des effets gastro-intestinaux indésirables du miglustat, chez enfants et adulte	La diarrhée répond généralement bien aux anti-propulsants tels que le loperamide. Un régime adapté, avec réduction de la consommation de sucrose, maltose et lactose, et une escalade de dose de miglustat en début de traitement sont recommandés
109. Champion H , Ramaswami U, Imrie J et al. (2010) Dietary modifications in patients receiving miglustat. J Inherit Metab Dis 33 Suppl 3:S379-383 Royaume-Uni	Effet des modifications diététiques chez patients traités au miglustat	etude observationnelle rétrospective durant 6 premiers mois de traitement au miglustat 3 groupes analyse statistique pour poids très petit groupe pour régime pauvre en lactose et sucrose	29 patients (NPC, GD1, GM1, GM2) traités dans 2 centres UK Manchester et Cambridge	miglustat loperamide régime pauvre en lactose ou pauvre en disaccharides (lactose et sucrose) ou régime standard	poids à 0 et 6 mois (% modifications) problèmes gastro intestinaux (diathée, flatulences, ballonnements, douleurs abdominales)	poids: régime pauvre en disaccharides semble mieux mais pas statistiquement démontré GI: bas en disaccharides: 2/5 sans pb, autres moins sévères que pour autres groupes, loperamide pas nécessaire pour 3/5 mais attention! 2/5 avec sonde naso-gastrique et petit groupe...
110. Wraith JE , Vecchio D, Jacklin E et al. (2010) Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial. Mol Genet Metab 99:351-357 International	Données au long terme (24 mois pour 15 patients) du traitement par miglustat statistiques descriptives pour paramètres primaires et secondaires	phase d'extension de 12 mois ouverte, non contrôlée, de l'essai thérapeutique randomisé initial (de 12 mois)	21 patients avec 12 mois de traitement, 15 avec 24 mois adultes et adolescents > 12 ans	miglustat	primaire: vitesse de l'asymptote du pic pour mouvements oculaires saccadiques horizontaux HSEM-a (screening, 0, 12, 24 mois) secondaire: (12 et 24 mois) HSEM-β (amplitude de la pente), déglutition, marche "standard ambulation index"), cognition (MMSE)	les effets observés lors de l'essai contrôlé (vitesse ds saccades, déglutition, fonction ambulatoire stables) semblent maintenus dans la phase d'extension à 24 mois, pour ~2/3 des patients progression pour 6/19 patients, non expliquée

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
111. Pineda M , Perez-Poyato MS, O'Callaghan M et al. (2010) Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. Mol Genet Metab 99:358-366 Espagne	une des premières série de cas pédiatriques avec formes EI et LI traités au miglustat	étude observationnelle monocentrique sur une série de cas espagnols	17 enfants, EI 5, LI 4, J 7 (3 décès dont 2 EI et un LI très avancé) 16 avec symptômes neurologiques traités par miglustat pour période de 6 mois à 4 ans	miglustat PET (2-fluoro-deoxy-glucose)	l'échelle d'invalidité fonctionnelle Iturriaga a été modifiée dans cet article – ajout de l'épilepsie et des mouvements oculaires DDST (Denver developmental screening test) WISC-R PET scan	montre l'évolution longitudinale des scores totaux d'invalidité individuels pour les 3 formes semble seul papier avec PET-scans pour NPC pédiatrique mais intérêt?
112. Patterson MC , Vecchio D, Jacklin E et al. (2010) Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. J Child Neurol 25:300-305 International	Résultats à long terme d'un essai thérapeutique (ouvert, non contrôlé) chez des enfants atteints de NPC	phase initiale ouverte, non contrôlée, de 12 mois, puis 12 mois extension et plus (jusqu'à 52 mois pour certains) 2 centres (UK et USA) 2003 à 2008	12 enfants de 4 à 11 ans (médiane 7 ans) 10 complètent les 12 mois, puis 12 mois extension 9 continuent	miglustat	HSEM-a, HSEM-β à 0-12-24 mois déglutition, ambulation (standard ambulation index) sécurité	Globalement, 80% des patients apparaissent stabilisés, 20% progressent; HSEM-a améliorée ou stable 6/9 – déglutition était normale au départ et à 24 mois pour 9 patients; ambulation stable à M24 chez 8 patients événements indésirables: diarrhée 67%, tremblements (58%) 1 patient Crohn sorti conclusion: stabilisation et bonne tolérance
113. Pineda M , Wraith JE, Mengel E et al. (2009) Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab 98:243-249 International	première étude multicentrique hors essai thérapeutique étudiant l'effet du miglustat sur la progression de la maladie neurologique chez des patients traités en pratique hospitalière	étude multicentrique (25 centres, 9 pays) internationale observationnelle utilisant une échelle d'invalidité fonctionnelle (4 domaines)	66 patients	miglustat (temps de traitement median 1.46 années (0.05-4.51))	échelle d'invalidité fonctionnelle 4 domaines et score de progression annuel	score de progression annuel de +0.11 points entre diagnostic et traitement, et -0.01 entre début du traitement et dernier suivi, indiquant une stabilisation – effet meilleur chez patients juvéniles et adultes
114. Galanaud D , Tourbah A, Lehericy S et al. (2009) 24 month-treatment with	évaluer l'intérêt de la spectroscopie de résonance magnétique	étude monocentrique observationnelle non contrôlée	3 NPC adultes	miglustat traitement pendant 24 mois	IRM et spectroscopie à 0-M12-M18-M24 (Pas M18 pour un patient)	une diminution du rapport Choline/créatine est observé au cours du traitement, ainsi qu'une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. Mol Genet Metab 96:55-58 France	cérébrale pour le suivi du traitement au miglustat				etude de choline, créatine et NAA au niveau du centre ovale ou semi-ovale suivi clinique	stabilisation clinique voire légère amélioration proposition d'utiliser l'IRM-spectro en routine en tant que marqueur pour le suivi
115. Patterson MC , Vecchio D, Prady H et al. (2007) Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol 6:765-772 International	première publication de l'essai clinique du miglustat avec résultats à 12 mois	essai randomisé, contrôlé chez des patients de plus de 12 ans; et essai non contrôlé chez des enfants de 4 à 11 ans analyse statistique ANCOVA pour HSEM- α et - β	29 patients miglustat: 20 patients groupe non traité: 9 patients enfants n=12	miglustat pendant 180 à 429 jours pour >12ans vitesse des saccades oculaires horizontales (HSEM) protocole suivi clinique	critère d'évaluation principal: vitesse de l'asymptote du pic des mouvements oculaires saccadiques horizontaux HSEM- α ; secondaires :amplitude de la pente (HSEM- β), déglutition acuité auditive, ambulation, MMSE tolérabilité, événements indésirables	Amélioration observée pour HSEM- α sous traitement – pas significatif sauf si patients sous benzodiazépine (n=6) exclus; déglutition patients >12 ans améliorée (enfants n'avaient pas de problème) – audition reste stable ambulation après ajustement montre une différence favorable pour le groupe traité diarrhée, flatulences, perte de poids, douleurs abdominales, tremblements
116. Hsu YS , Hwu WL, Huang SF et al. (1999) Niemann-Pick disease type C (a cellular cholesterol lipidosis) treated by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 24:103-107 Taiwan	évaluation à 3 ans 5 mois d'un enfant NPC ayant reçu une greffe de moëlle osseuse à l'âge de 2 ans 1/2	diagnostic NPC certain, pas d'étude génétique vu la date probabilité importante de NPC1	1 cas	greffe à 2.5 ans [seule pub antérieure greffe de foie chez un patient NPC de 7 ans Gartner et al 1986)	à l'âge de 14 mois (?) signes neuro typiques de NPC – n'a jamais acquis la marche donc forme EI – greffe sans problème. – pas de GVH Denver Development screening test	greffe tardive la patiente continue à régresser après la greffe (suivi jusqu'à 3 ans 3 mois) à noter: essai en 1990 sur modèle souris NPC1 n'empêche pas l'atteinte neurologique
3.4 Echelles de sévérité clinique des patients						
117. Patterson MC , Lloyd-Price L, Guldberg C et al. (2021) Validation of the 5-	Confirmer les domaines les plus importants pour l'évaluation de NPC, afin de valider l'échelle de	Etudes croisées -Enquêtes et entretiens avec soignants et patients	49 enquêtes (USA et UK) 32 entetiens (USA et UK) 5 cliniciens experts	Données qualitatives et quantitatives Classement des différents domaines	Valider la corrélation avec l'échelle NPCCSS à 17 domaines pour les différentes formes cliniques (âge de début, sévérité)	Domaines jugés les plus importants = Ambulation, Déglutition, Cognition, Parole, Motricité fine

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
domain Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale. Orphanet J Rare Dis 16:79 International	sévérité clinique à 5 domaines proposée comme substitut à l'échelle à 17 domaines du NIH, et pouvoir l'utiliser lors d'essais cliniques	-Entretiens avec cliniciens experts -validation avec tests spécifiques			Et 9-hole peg test et SARA	Corrélation avec NPCCSS 17 domaines $r^2=0.97$ Une modification de 1 point ou plus représente un changement cliniquement significatif
118. Mengel E, Bembi B, Del Toro M et al. (2020) Clinical disease progression and biomarkers in Niemann-Pick disease type C: a prospective cohort study. Orphanet J Rare Dis 15:328 International	Evaluation, sur une cohorte de patients NPC recevant les soins standard, de la progression de la maladie et de biomarqueurs potentiels	1. Etude observationnelle prospective, multinationale de mesure de la progression et étude de biomarqueurs 2. Etude de la fiabilité intra- et inter-évaluateur pour l'échelle de sévérité à 5 domaines	36 sujets avec NPC, âgés de 2 à 18 ans 86% des patients sous miglustat Observation sur 6-14 mois	-échelles de sévérité (NPCCSS) 5 et 17 domaines - NPC-cdb score -4 enregistrements vidéos chez des patients différents -biomarqueurs: estérification du cholestérol, HSP70, cholestérol de la peau, C-triol	Calcul du taux de progression annuel Comparaison avec données existantes Scoring répété des 4 vidéos par 13 cliniciens experts Comparaison des biomarqueurs avec valeurs chez sujets sains	Très bon coefficient de corrélation entre évaluation initiale et répétée des vidéos pour chacun et entre les cliniciens
119. Aston L, Shaw R, Knibb R (2019) Preliminary development of proxy-rated quality-of-life scales for children and adults with Niemann-Pick type C. Qual Life Res 28:3083-3092 Royaume-Uni	Développer des questionnaires mesurant l'impact des traitements médicamenteux, kiné, essais thérapeutiques sur qualité de vie chez enfants et adultes NPC	14 entretiens avec proches de patients NPC génération d'un questionnaire enfants et un pour adultes avec échelle d'évaluation Analyse phénoménologique interprétative Galvin & Dahlberg's lifeworld theory	23 parents/soignants d'enfants NPC d'âge moyen 8.6 ans; 20 pour adultes d'âge moyen 33.4 ans (14 patients au total)	- questionnaire enfants avec 15 items - 30 items pour questionnaire adultes (donnés dans l'article) aussi un questionnaire de sévérité de la maladie (de 0 à 9)	"proxy scales" questionnaires "par procuration" remplis par des proches ou soignants corrections apportées pour arriver au questionnaire final	score de sévérité 4.26±2.89 pour enfants, 4.45±2.23 pour adultes Premiers questionnaires d'évaluation de qualité de vie spécifiques pour NPC utiles pour soignants et chercheurs
120. Cortina-Borja M, Te Vrugte D, Mengel E et al. (2018) Annual severity increment score as a tool for stratifying patients with Niemann-Pick disease type C and for recruitment to clinical trials. Orphanet J Rare Dis 13:143	Développement et évaluation d'un score de progression de sévérité annuelle (ASIS) pour les patients NPC utilisable pour recrutement de patients pour un essai thérapeutique	Etude observationnelle NPC-CSS (échelle NIH) moins audition 8 domaines majeurs (total 40) 8 domaines mineurs (total maximum =56) puis 5 domaines . différents tests statistiques	13 patients de Manchester et 25 de Mainz	. tous les patients sauf 1 sous miglustat, 10 ont reçu Ac-DL-leucine parents/patients donnant un score d'importance pour différents symptômes . 16 médecins experts définissent les 6 domaines cliniquement les plus importants	échelle NIH NPC-CSS entre <1-33 à T0 – médiane 9 Manchester, 15 Mainz; 18 patients avec épilepsie rechercher si certains sous-domaines peuvent simplifier le scoring ASIS score calculé à chaque visite; modèle testé sur critères d'inclusion de 3 essais cliniques et potentielle utilité pour pronostic et essai Ac-DL-leucine	continuum de progression, mais 6 sous-groupes de progression identifiés simplification à 5 domaines : ambulation, déglutition, parole, cognition, motricité fine ASIS score = score total de sévérité / âge reste stable

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
UK - Allemagne		nouvelle méthode de stratification des patients score total/âge		5 domaines: résultats convergents		corrige l'hétérogénéité présente avec un score d'invalidité seul
121. Yanjanin NM, Velez JI, Gropman A et al. (2010) Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease, type C. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 153B:132-140 USA	Etablir à partir de l'étude d'histoire naturelle du NIH une courbe de progression de NPC, en développant une échelle de sévérité spécifique pour NPC	Etude observationnelle longitudinale Elaboration d'une échelle de sévérité partant de l'échelle d'Iturriaga, complexifiée Echelle complexe en clinique courante population pas totalement représentative (peu ou pas formes EI ni adulte).	2 groupes de patients: 18 enrôlés en 2006-2007, et 19 patients de la cohorte historique avec au moins 3 points d'étude (parmi 36 ente 1972 et 2005)	7 patients traités par miglustat	9 domaines majeurs (0à5) ambulation, cognition, mouvements oculaires, motricité fine, audition, mémoire, épilepsie, parole, déglutition) + 8 domaines mineurs (cotés de 0 à 2) échelle NIH à 17 domaines utilisée ultérieurement dans de nombreuses études, et qui donne le panorama le plus complet sur la progression de la maladie	augmentation linéaire par rapport à l'âge de début de la maladie (1.4±0.3 points/an) mais non si rapporté à l'âge et la pente de progression linéaire paraît indépendante de l'âge de début
122. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M et al. (2010) Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: A case series. Mol Genet Metab 99:358-366 Espagne	échelle Iturriaga et al modifiée	Série de cas Echelle Iturriaga modifiée	17 patients	miglustat chez 16 patients		L'échelle d'invalidité fonctionnelle Iturriaga a été modifiée dans cet article – ajout de l'épilepsie et des mouvements oculaires
123. Iturriaga C, Pineda M, Fernandez-Valero EM et al. (2006) Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. J Neurol Sci 249:1-6 Espagne	Description de NPC en Espagne et développement d'une échelle d'invalidité fonctionnelle	cohorte espagnole étude longitudinale base de données 1ère échelle de sévérité spécifique de NPC – reste la base des échelles ultérieures	30 patients NPC complètement évalués (au cours de 28 années) en Espagne tous NPC1	données cliniques (génotypes rapportés dans une autre publication)	3 f. périnatales, 7 EI, 6 LI, 11 J, 3 A chronologie d'apparition des symptômes	échelle avec 4 domaines: ambulation, manipulation, parole, déglutition

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3.5 Approches de screening sur populations ciblées, et outils (biomarqueurs, index de suspicion, algorithmes)						
124. Mandia D, Plaze M, Le Ber I et al. (2020) High diagnostic value of plasma Niemann-Pick type C biomarkers in adults with selected neurological and/or psychiatric disorders. J Neurol 267: 3371-7 France	Etude prospective multicentrique sur 28 mois (2016-2018) en France visant à évaluer l'intérêt et le rendement d'un screening large utilisant le dosage systématique de 3 biomarqueurs plasmatiques sur une population neuropsychiatrique adulte sélectionnée	Manifestation débutant après 12 ans, dans 3 grands domaines, troubles de la marche, déclin cognitif, psychose atypique Classification en profil "simple (1 manifestation) ou "complexe" (2 ou plus) – Aussi index de suspicion (NPC-SI) bas, moyen ou haut	251 patients retenus, avec au moins 1 manifestation cardinale de NPC restée sans étiologie	Mesure par LC- MS/MS d'un panel de biomarqueurs plasmatiques (C-triol, 7-KC et lysoSM-509 (PPCS) complétée par séquençage de <i>NPC1</i> et <i>NPC2</i>	Valeurs de cut-offs pour les biomarqueurs établies à partir de diagnostics de forme NPC adulte déjà effectués par le laboratoire (n=22) Analyse clinique des patients biomarqueurs + et biomarqueurs -	244 patients avec biomarqueurs – 6 patients avec biomarqueurs + (1 perdu de vue), NGS sur les 5 restants = 2 démontrés NPC cliniquement "complexes" – les 3 NGS négatifs: aucun "complexe. Alors que tous avaient un index NPC (NPC-SI) élevé. Démonstre l'intérêt et la supériorité du screening par biomarqueurs
125. Anheim M, Torres Martin JV, Kolb SA (2020) Recessive Ataxia Differential Diagnosis Algorithm (RADIAL) Versus Specific Niemann-Pick Type C Suspicion Indices: A Retrospective Algorithm Comparison. Cerebellum International	Comparaison retrospective de l'algorithme RADIAL (pour ataxies récessives) avec les index de suspicion spécifiques de NPC	RADIAL 4 index de suspicion NPC (SI) original (Wijburg) 21 affiné (Hendricks) 2/3 (Synofzik) 2/7 Hendricks VSGP + 2 ou > analyses statistiques Application pour patients > 4 ans, et plutôt à début plus tardif	analyse rétrospective de 834 patients ARCAs, dont 57 cas NPC discutent possible biais de recrutement	proposent RADIAL en premier si ataxie, suivi de score 2/7 si NPC sort dans les 3 1ers; si plutôt NPC, NPC-SI amélioré ou 2/7, et RADIAL si résultat douteux	Tableau avec comparaison des algorithmes: SI amélioré avec blancs (?) en fait mêmes items que l'original avec total RPS>=40 – 2.7	Globalement, bonne sensibilité et spécificité avec RADIAL et SI. Sensibilité la plus élevée avec algorithmes 2.7 SI, SI affiné et RADIAL Top 3 Wilson, PLA2G6 et POLR3A faux positifs fréquents pour NPC
126. Pineda M, Jurickova K, Karimzadeh P et al. (2019) Evaluation of different suspicion indices in identifying patients with Niemann-Pick disease Type C in clinical practice: a post hoc analysis of a retrospective chart	Evaluation comparative des différents index de suspicion (SI) NPC: original, amélioré, 2/7, 2/3 et SI pour patients <4 ans en pratique clinique	Analyse post-hoc d'une revue rétrospective sur dossiers par 5 centres experts Cet article récent apporte une synthèse des papiers antérieurs, avec évaluation comparative utile	cohorte décrite Pineda et al 2019 ORJD 14:32 63 patients (24% avec histoire familiale de NPC) infantile n=18 juvéniles n=22 Adultes n=23	NB: patients avec filipine variant et pas de confirmation avec 2 mutations pathogéniques sont exclus Evaluation du % de patients qui auraient été identifiés par SIs, et comparaison avec diagnostic clinique réel, par catégorie d'âge	original SI: score > 70 points SI amélioré: >40 points SI jeunes enfants: : >6 points 2.7 et 2/2-SI: 2 points	SI amélioré aurait détecté 78% des cas infantiles, 100% des juvéniles et 100% des adultes, souvent plus précocement qu'en pratique clinique. 2/7 et 2/3 pas bon pour infantiles; 2/3

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
review. Orphanet J Rare Dis 14:161 International						
127. Kraus L , Kremmyda O, Bremova T et al. (2019) An algorithm as a diagnostic tool for central ocular motor disorders, also to diagnose rare disorders. Orphanet J Rare Dis 14:193 Allemagne	Définir un algorithme pour le diagnostic différentiel de troubles oculo-moteurs centraux, et plus particulièrement des maladies rares	Etablir un algorithme à partir de données connues sur 14 maladies, tester sur 2 cohortes successives <i>On ne voit pas vraiment l'algorithme dans l'article</i>	102 patients dont 7 NPC cohorte 2: 104 patients, 10 NPC	étape 1: 14 maladies (dont NPC), 60 signes/symptômes: score, graduation Etape 2: données de 102 patients et ajustement Etape 3: repasser une nouvelle cohorte de 104 patients	test de l'algorithme à la fois pour zone cérébrale affectée, et maladie –	Cohorte 1: test : sensibilité globalement très bonne, mais spécificité moindre Cohorte 2:: validation
128. Renaud M , Tranchant C, Martin JVT et al. (2017) A recessive ataxia diagnosis algorithm for the next generation sequencing era. Ann Neurol 82:892-899 International	Définir un algorithme de diagnostic des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ARCA) allant du symptôme ataxie jusqu'au diagnostic moléculaire [RADIAL]	PubMed 1995-2016 216 articles décrivant différentes entités y compris gène impliqué. Base de données à partir de 2906 patients <i>Le résultats de l'utilisation de l'algorithme dépend de la qualité de l'information clinique N'inclut pas toutes les ARCAs, autres limitations discutées.</i>	cohorte de 824 patients correspondant à 45 entités (dont 618 publiés ont servi à hauteur de 21% à la création de la base de données)	124 données cliniques ou paracliniques y compris biomarqueurs de routine identifiés – étude de fréquence (2 niveaux) et/ou spécificité, absence, ?, en fonction de l'entité; et combinaison. Puis système de scoring (expert-based) , aboutit à RADIAL	la base contient 67 ARCAs, nourrie à partir des données de 2906 patients/281 articles application de RADIAL à une population ARCA avec diagnostic génétique connu comparaison RADIAL/ Panel d'experts (5 series de 100 cas)	Parmi les 45 entités testées, spécificité et sensibilité arrivent dans le top-3, pour la moitié diagnostic correct en top-1 – Bonne performance par rapport aux experts Base de donnée à jour pour 67 ARCAs – mais pas liste exhaustive
129. Synofzik M , Fleszar Z, Schols L et al. (2016) Identifying Niemann-Pick type C in early-onset ataxia: two quick clinical screening tools. J Neurol 263:1911-1918 Allemagne	Evaluer la capacité de l'index de suspicion NPC-SI et d'un nouvel index '2/3SI' rapide à détecter NPC parmi les patients avec ataxie à début précoce	Etude observationnelle rétrospective statistiques descriptives <i>2/3 SI paraît très dépendant de la présence de PSNV</i>	133 patients 47 NPC avec ataxie précoce 88 non-NPC avec ataxie précoce	définir les 3 signes de NPC donnant les plus hautes spécificité et sensibilité – PSNV, déclin cognitif/ démence, dystonie - appliquer NPC-SI et le nouvel outils à la population de patients	scores de prédiction de risque (RPS): NPC-SI: cut-off de 40 spécificité 70%, de 70, 91% 2/3 SI: 90% de NPC avec score à 2 ou 2; 90% des contrôles avec score de 0 ou 1	Tant le NPC-SI (plus sensible) que le nouveau 2/3SI permettent une distinction facile parmi les patients avec ataxie précoce; mais si absence de PSNV, 2/3 SI moins sensible
130. Pineda M , Mengel E, Jahnova H et al. (2016) A Suspicion Index to aid screening	Définir un outil pour calculer un index de suspicion de NPC adapté	dossiers rétrospecifs Définition d'une liste de signes/ symptômes	200 patients (5 centres); 106 NPC confirmés; 31 non-NPC; 63 contrôles (1 signe	calcul de fréquence des symptômes importance des signes viscéraux, cataplexie, PSNV,	scores prédictifs avec coefficients de regression, 6 niveaux (SNC, rate, foie, poumon, perinatal,	scores variables pour certains symptômes, points additionnels pour combinaison

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). BMC Pediatr 16:107 International	aux enfants de moins de 4 ans	appartenant aux 4 catégories du NPC-SI original, construction d'un score, validation	caractéristique mais pas suspecté de NPC)	régression mentale, ataxie peu discriminative...	histoire familiale); combinaisons: ataxie, régression mentale	étude rétrospective pour avoir assez de cas, éventuelle révision à voir avec cas prospectifs
131. Hendriksz CJ, Pineda M, Fahey M et al. (2015) The Niemann-Pick disease type C Suspicion Index: development of a new tool to aid diagnosis. J Rare Disord Diagnosis Ther 1:11 International	Affiner le NPC-SI en identifiant non seulement des symptômes isolément, mais aussi certaines combinaisons de symptômes, permettant un meilleur calcul du score prédictif de risque (RPS)	Pas retrouvé dans PubMed Analyse post-hoc rétrospective cohorte Wijburg et al 2012 (+42) Combinaison entre items statistiques de fréquence, cut-offs, ROC/AUC <i>les auteurs stipulent que modèle pas fiable pour patients <4ans.</i>	cohorte Wijburg et al 2012 et 42 patients additionnels et idem en excluant patients <=4 ans.	rechercher: 1.nombre de symptômes présentés par un patient 2. puissance de la relation entre les symptômes	NPC+ vs NPC- NPC+ vs contrôles combinaisons de 2,3,4 signes/symptômes: 2 aussi bien que plus. Combinaison par paire entre les 21 items de NPC-SI Nouveau modèle combinatoire la cohorte additionnelle testée sur nouveau modèle prédit 83% des cas, contre 71% avec le NPC-SI initial, mieux si >4ans	Aboutit à la création de 2 modèles NPC-SI 1.le score NPC-SI amélioré (21 items avec un score pour chaque double combinaison) mise à jour du modèle on-line, analyse de probabilité (but-off >=40) 2. le score 2/7: définit seulement 7 signes/symptômes; <2 = probabilité basse
132. Wraith JE, Sedel F, Pineda M et al. (2014) Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. J Inherit Metab Dis 37:93-101 International	Déterminer la sensibilité et le pouvoir discriminant de l'outil de screening NPC-SI original en fonction de l'âge et des manifestations associées.	Sous-analyse de la cohorte Wijburg et al 2012	3 groupes de patients >16ans n=30 4-16 ans n=18 <4ans n=23		Analyse par regression logistique Calcul des aires sous la courbe ROC	Identifie dans tous les domaines des associations entre manifestations différentes selon les groupes d'âge Démontre la validité de l'outil pour les patients >= 4 ans.
133. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M et al. (2012) Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. Neurology 78:1560-1567 International	Développer un outil permettant d'obtenir un score de suspicion conduisant au diagnostic de NPC	Etude rétrospective dans 7 centres permettant de définir des scores de prédiction de NPC modèle de régression logistique IC calculés par méthode de rééchantillonnage	216 patients 71 NPC confirmés 64 suspectés non confirmés 81 contrôles avec au moins 1 symptôme caractéristique de NPC	Les symptômes obtiennent un score tenant compte de leur association avec un diagnostic + de NPC	Formulaire avec items dans 3 domaines: viscéral, neurologique, psychiatrique, aboutissant à un score total prédictif	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3.6 Imagerie, neurophysiologie						
134. Lau TY, Kao YH, Toh HB, Sivaratnam D, Lichtenstein M, Velakoulis D, Walterfang M (2021) Brain hypometabolic changes in 14 adolescent-adult patients with Niemann-Pick disease type C assessed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. <i>J Neurol</i> 268: 3878-3885. Australie	Mieux définir les anomalies observées par PET-scan au 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) chez des patients NPC avec forme neurologique adolescente/adulte Très peu d'études publiées dans NPC	Etude observationnelle rétrospective de base sur une cohorte de patients avec forme adolescente/adulte de NPC Analyse statistique	14 patients NPC Age moyen 35 ans	Protocole standard pour FDG TEP/TC Machine: Siemens Biograph Horizon Score clinique Iturriaga	Calculs de z-scores	Hypométabolisme frontal chez 12 patients (86%), thalamique chez 8 (57%), pariétal chez 13 (93%), en général bilatéral et symétrique Ataxie en général associée avec hypométabolisme cérébelleux ou thalamique Hypométabolisme frontal montre corrélation inverse avec sévérité
135. Gburek-Augustat J, Groeschel S, Kern J et al. (2020) Comparative Analysis of Cerebral Magnetic Resonance Imaging Changes in Nontreated Infantile, Juvenile and Adult Patients with Niemann-Pick Disease Type C. <i>Neuropediatrics</i> 51:37-44 Allemagne	Analyse comparative d'IRM cérébrales chez des patients NPC non traités (couvrant les différentes formes neurologiques) Utilisation d'un scoring validé, concernant les modifications de la substance blanche et l'atrophie supra-tentorielle vs infratentorielle	scans entre 1997 et 2015, différents hôpitaux allemands scoring développé à partir de celui de Loes (ALD-X), et système utilisé par le même groupe pour LDM... groupe expert, particulièrement sur population pédiatrique	19 patients NPC	6 NPC-EI, 7 MRIs 3 LI, 6 IRMs 4 J, 6 IRMs 6 AA, 13 IRMs système de scoring applicable à des IRM de diverses provenances (pas de protocole spécifique) la plupart des IRMs à 1.5 T – T1-T2 sagittal, T2 axial au minimum	score clinique Iturriaga (4 domaines) scoring des IRM décrit description systématique dans les différentes formes neuro Tous les scans sauf 1 ont montré des anomalies (différent de Winstone 2017) atrophie: si début <6ans: surtout supratentorielle, vs globale chez juvéniles; début pédiatrique: cas avec atrophie cérébelleuse isolée précoce	insistent sur l'atrophie, avec profil différent chez enfants et adultes substance blanche, surtout formes précoces, augmente avec âge; adultes: anomalies précoces mais assez peu d'évolution corrélation avec clinique modérée dans formes LI et J, pas significative chez adulte - IRM surtout utile pour suivi, même si pourrait orienter le diag
136. Villemagne VL, Velakoulis D, Dore V et al. (2019) Imaging of tau deposits in adults with Niemann-Pick type C disease: a case-control study. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 46:1132-1138	PET-scan cérébral avec imagerie de Tau et amyloïde Aβ chez patients adultes vs contrôles	série de cas étude observationnelle traceurs ¹⁸ F-AV 1451 (tau) et ¹¹ C-PiB (amyloïde)	8 patients NPC adultes (âge médian 33.5 ans) 7 contrôles sains	PET-scan scan IRM 3D T1 MPRAGE chez 7 sujets NPC, ou T1 chez 1 (séquences d'écho de gradient ultrarapide en variante 3D)		Dépôt de tau chez 4/8 patients, distribution variable, Pas de pathologie amyloïde Aβ pas de corrélation entre dépôts de tau et performance cognitive, plutôt corrélation avec progression

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
137. Tomic S (2018) Dopamine transport system imaging is pathologic in Niemann-Pick type C-case report. Neurol Sci 39:1139-1140 Croatie	Etude des transporteurs de dopamine par scintigraphie cérébrale chez une patiente NPC	case report lettre à l'éditeur scintigraphie cérébrale au DaTSCAN	1 patiente NPCt adulte	DaTSCAN	patiente avec maladie évoluée-comorbidité: insuffisance rénale chronique (aussi chez sa mère)	déficit striatal unilatéral (à droite) de transporteur de dopamine, grade 1
138. Guo RM, Li QL, Luo ZX et al. (2018) In Vivo Assessment of Neurodegeneration in Type C Niemann-Pick Disease by IDEAL-IQ. Korean J Radiol 19:93-100 Corée	Montrer que IDEAL-IQ est une technique utilisable (plus performante que la spectroscopie?) pour l'étude de la neurodégénération cérébrale dans NPC	IRM proton-MRS IDEAL-IQ	12 patients NPC (15-61 ans) 20 contrôles appariés	traitement au miglustat (?)	analyser l'intensité du signal lipides/eau dans IDEAL-IQ, et pic de lipides dans 1H-MRS IDEAL-IQ détecte des anomalies non vues par 1H-MRS dans les zones d'apparence normale	rapport plus élevé chez patients NPC à la fois au niveau des lésions (en T2) et des zones normales, comparativement aux témoins – diminue après traitement mais pas normalisé
139. Terbeek J, Latour P, Van Laere K et al. (2017) Abnormal dopamine transporter imaging in adult-onset Niemann-Pick disease type C. Parkinsonism Relat Disord 36:107-108 Belgique	Le SPECT au ioflupane montre un déficit en transporteur de la dopamine chez une patiente NPC avec forme adulte	case report diagnostic NPC bien étayé	1 patiente, 52 ans	¹²³ I-FPCIT SPECT		absence de parkinsonisme évident, Dégénération nigrostriatale bilatérale prononcée montrée par le DAT SPECT conclut que DAT scan pas utile pour différencier PSP et NPC
140. Lau MW, Lee RW, Miyamoto R et al. (2016) Role of Diffusion Tensor Imaging in Prognostication and Treatment Monitoring in Niemann-Pick Disease Type C1. Diseases 4 USA	Examiner s'il existe une relation possible entre les mesures de DTI cérébelleuse et la sévérité de la maladie chez patients NPC1 pédiatriques	Paramètres d'acquisition d'image et d'analyse très détaillées Statistiques correlation de Spearman entre AF cérébelleuse, volume et score clinique aussi analyse de covariance pour traitement au miglustat et données cliniques et DTI	35 patients pédiatriques et 4 jeunes adultes, âgés de 1 à 21.9 ans 21 traités au miglustat	NIH -NPCSS (score de sévérité clinique) tous les IRM sous sédation	score clinique NIH NPC-SS anisotropie fractionnelle cérébelleuse volume du cervelet Diffusivité cérébelleuse moyenne Tableau de données cliniques individuelles pour les patients	une diminution de l'anisotropie fractionnelle et du volume, et une élévation de la diffusivité moyenne sont corrélés avec un score clinique plus élevé – La désorganisation microstructurale montre une corrélation inverse avec la sévérité de l'atteinte motrice – Le traitement au miglustat est corrélé avec une moindre atteinte pour FA, MD et volume sauf au

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
		la plus grosse collection d'imagerie pour patients pédiatriques				niveau du péduncule inférieur (FA élevée) concluent à l'utilité de la DTI pour pronostic et suivi
141. Iodice R , Dubbioso R, Topa A et al. (2015) Electrophysiological characterization of adult-onset Niemann-Pick type C disease. J Neurol Sci 348:262-265 Italie	Etude électro-neurophysiologique exhaustive chez 3 adultes NPC	étude descriptive	Case reports 3 patients, 23,26 et 33 ans	EMG potentiels évoqués moteurs, visuels, somesthésiques, auditifs	atteinte clinique degré variable	potentiels évoqués somesthésiques des membres inférieurs anormaux, potentiels auditifs anormaux (périphérie et central) chez les 3 patients –
142. Manganelli F , Dubbioso R, Iodice R et al. (2014) Central cholinergic dysfunction in the adult form of Niemann Pick disease type C: a further link with Alzheimer's disease? J Neurol 261:804-808 Italie	Etude d'un marqueur de l'activité cholinergique dérivé de la stimulation magnétique intracrânienne, l'inhibition afférente à courte latence (SAI) chez 3 patients NPC adultes	étude descriptive	Case reports 3 patients NPC adultes 10 contrôles sains	miglustat pour 1 patient tests neuropsychologiques neurophysiologie: stimulus du nerf médian au niveau du poignet précédant le stimulus magnétique amplitude du potentiel évoqué moteur conditionné en % du PEM test		réduction du SAI chez les 3 patients, ce qui suggère une dysfonction du système cholinergique central
143. Lee R , Apkarian K, Jung ES et al. (2014) Corpus callosum diffusion tensor imaging and volume measures are associated with disease severity in pediatric Niemann-Pick disease type C1. Pediatr Neurol 51:669-674 e665 USA	Etude du corps calleux (DTI et volume) et possible corrélations avec sévérité de la maladie dans une population pédiatrique et jeunes adultes NPC	Données d'acquisition et de traitement détaillées pas de groupe contrôle	39 patients NPC1 1 à 21.9 ans (même cohorte que papier de Lau et al 2017) dont 21 traités par miglustat et 26 supplémentés en CoQ10	Miglustat chez 21 patients sévérité clinique (NIH-NPC-SS) IRM – DTI- volumétrie	score de sévérité élevé en corrélation avec FA bas et diminution du volume pour CC total – études du FA par régions (genu, corps, splenium) et coupe médio-sagittale âge des 1 ^{er} symptômes, durée de maladie neurologique, traitement au miglustat sans corrélations avec mesures DTI	
144. Walterfang M , Abel LA, Desmond P et al. (2013) Cerebellar volume correlates with saccadic gain and	Etude du volume cérébelleux et corrélation avec mesures oculo-motrices et clinique (en particulier ataxie) chez patients adultes NPC	Etude observationnelle contrôlée statistique ANOVA	10 patients NPC adultes 27 contrôles	motricité oculaire testée chez 8 patients IRM 1.5 T		patients NPC montrent une réduction significative des volumes cérébelleux tant de la substance grise que blanche – ps de corrélation avec durée ou sévérité de

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
ataxia in adult Niemann-Pick type C. Mol Genet Metab 108:85-89 Australie						la maladie neurologique, mais corrélation avec altérations (gain) des saccades oculaires et du degré l'ataxie
145. Walterfang M , Macfarlane MD, Looi JC et al. (2012) Pontine-to-midbrain ratio indexes ocular-motor function and illness stage in adult Niemann-Pick disease type C. Eur J Neurol 19:462-467 Australie	Rapport pont/mésencéphale, mesures oculomotrices et leur rapport avec sévérité de la maladie chez adultes NPC	série de patients contrôlée IRM mesures oculo-motrices cf Abel 2012 statistiques	10 patients NPC adultes 27 contrôles appariés âge et sexe	échelle de sévérité NPC IRM		le rapport pont/mésencéphale 14% plus élevé dans le groupe NPC, (moins que pour PSP) - différence non significative – corrélation avec sévérité de la maladie et mesures oculo-motrices
146. Abel LA , Bowman EA, Velakoulis D et al. (2012) Saccadic eye movement characteristics in adult Niemann-Pick type C disease: relationships with disease severity and brain structural measures. PLoS One 7:e50947 Australie	Etude des saccades oculaires réflexes et volontaires chez des patients NPC adultes, et relation avec sévérité de la maladie et mesures de structures cérébrales	série de patients contrôlée système de mesure des saccades décrit dans Neurology 2009 IRM statistiques	9 patients NPC adultes 10 sujets contrôles appariés en âge	mesures oculo-motrices IRM: pont, mésencéphale et leur rapport, cervelet, régions corticales	mesures de vitesse saccadique horizontale, latence, gain, % d'erreur antisaccadique, ... corrélation avec mesures par iRM de différentes structures cérébrales, et sévérité et durée de la maladie	
147. Zaaraoui W , Crespy L, Rico A et al. (2011) In vivo quantification of brain injury in adult Niemann-Pick Disease Type C. Mol Genet Metab 103:138-141 France	mettre en évidence des altérations de structure dans le cerveau de patients NPC comparativement à des témoins, par imagerie par transfert de magnétisation	IRM quantitative magnétisation transfer ratio (MTR) comparaison statistique avec population témoin résultats seulement sur 2 patients, d'âge différent des contrôles	2 patients NPC adultes (23, 22 ans) 34 contrôles sains (19-58 ans, moyenne 31)	échelle de sévérité à 4 domaines MTR à T0 et suivi à 6 mois.	les auteurs pensent que cette technique est particulièrement sensible	anomalies dans cervelet, thalami, noyau lenticulaire chez les 2 patients – le patient avec un score fonctionnel plus sévère avec anomalies MG plus larges, atteignant le cortex fronto-temporal anomalies de la substance blanche
148. Walterfang M , Fahey M, Abel L et al. (2011) Size and shape of the corpus callosum	Etude morphologique du corps calleux chez des NPC adultes et rapport avec données cliniques	série de patients groupe contrôle apparié analyse sttistique	9 patients NPC adultes 26 contrôles appariés	IRM pondération en T1 mesures oculo-motrices	mesures corps calleux à différents niveaux de coupes	réduction de la surface calleuse et de l'épaisseur, plus importantes dans le genu, corps postérieur, isthme et splenium

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
in adult Niemann-Pick type C reflects state and trait illness variables. AJNR American journal of neuroradiology 32:1340-1346 Australie						antérieur – corrélation avec durée de la maladie et score de sévérité, et aussi altération des saccades oculaires
149. Kumar A, Chugani HT (2011) Niemann-Pick disease type C: unique 2-deoxy-2[(1)F] fluoro-D-glucose PET abnormality. Pediatr Neurol 44:57-60 USA	2 Pet-scans itératifs chez deux sœurs jumelles avec forme précoce et sévère de NPC	PET-Scan (deoxy-fluoroglucose) discussion par rapport à d'autres pathologies (Alzheimer, NCL)	jumelles homozygotes NPC (2 mutations sévères: décalage de lecture et intronique profonde bien étudiée)	PET-scan à l'âge de 4 ans miglustat et IV HPBCD 2 ^{ème} pET-scan à 6 ans	à 4 ans, IRM essentiellement normal	hypométabolisme cortical diffus, plus prononcé dans cortex médiofrontal – 2 ans après aggravation de l'hypométabolisme
150. Walterfang M, Fahey M, Desmond P et al. (2010) White and gray matter alterations in adults with Niemann-Pick disease type C: a cross-sectional study. Neurology 75:49-56 Australie	caractériser les anomalies des substances grise et blanche chez des adultes NPC par imagerie cérébrale	IRM, DTI	6 patients NPC adultes (18-33 ans) 18 contrôles appariés		anisotropie fractionnelle (FA) diffusivité moyenne (MD) diffusivité radiale "FSL" pour substance grise	FA:altérations étendues dans la microstructure de la MB, modifications focales dans le volume de la MG (hippocampe, thalamus, cervelet cortex insulaire
151. Floyd AG, Yu QP, Piboolnurak P et al. (2007) Kinematic analysis of motor dysfunction in Niemann-Pick type C. Clin Neurophysiol 118:1010-101 USA/	Analyse descriptive des altérations motrices du membre supérieur chez patients NPC	Etude observationnelle monocentrique accélérométrie et EMG <i>il semble que ces tests ne se soient pas révélés utiles pour suivi de thérapie</i>	15 patients NPC, 12 ans et plus	cohorte de patients inclus dans l'essai Zavesca, étudiés à T0 avant début du traitement	amplitude et fréquence des tremblements/ accélérométrie EMG de surface : examen des profils anormaux	47% des patients avec tremblement postural des MS; 87% tremblement d'action bilatéral EMGs : révèle un mélange de mouvements dystoniques, myocloniques et choréiformes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3.7 Epidémiologie						
152. Burton BK , Ellis AG, Orr B et al. (2021) Estimating the prevalence of Niemann-Pick disease type C (NPC) in the United States. Mol Genet Metab USA	Estimer combien de personnes aux USA (1) ont un diagnostic de NPC, (2) ont un diagnostic de NPC et/ou sont traitées par miglustat et (3) pourraient avoir un NPC	Etude observationnelle à partir de la base de données "Symphony Intergrated DataVerse" Période Oct 2015-Jan 2020		Objectif 3: calcul partant de l'incidence publiée (ref Wassif et al 2016) de 1/89 000 naissances, du taux de natalité 2018 aux USA, de la population globale, et de l'âge moyen de décès estimé pour NPC sur la cohorte UK	(1) n=294 prevalence 0.95/ million de personnes (2) n=305 en excluant Gaucher ou gangliosidose à GM1 prevalence de 0.99/1 million de personnes (3) prévalence estimée de 943 cas ou 2.9 cas par million de personnes beaucoup plus que trouvé avec objectif (2) Nécessité d'augmenter la prise de conscience, le screening et le diagnostic	
153. Bianconi SE , Hammond DI, Farhat NY et al. (2019) Evaluation of age of death in Niemann-Pick disease, type C: Utility of disease support group websites to understand natural history. Mol Genet Metab 126:466-469 USA	Evaluation de l'âge de décès dans le NPC à partir des données des associations NP US	Etude observationnelle de décès survenus entre 1968 et 2018	338 patients		Age moyen de décès = 13 ans, allant de 0.1 à 69 ans Pas de différence selon le sexe Pas de différence significative concernant le survie pour la période des 20 dernières années, ce qui suggère que l'amélioration des soins n'a pas significativement impacté la survie dans la période récente, ce qui doit permettre d'utiliser des contrôles historiques pour évaluer les interventions thérapeutiques	
154. Winstone AM , Stelitano LA, Verity CM (2017) Niemann-Pick type C as a cause of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. Dev Med Child Neurol 59:965-972 UK	description des cas de NPC dans une enquête épidémiologique UK sur détérioration intellectuelle et neurologique chez l'enfant	cohorte cas notifiés par les pédiatres via la British Paediatric Surveillance Unit entre 1997 et 2015	53 cas NPC	enfants <16 ans au début des symptômes avec détérioration progressive intellectuelle et neurologique pendant plus de 3 mois	classification par âge de début neuro + neonatal rapidement fatal + systémique seul catégories ethniques age au diagnostic	3979 notifications dans les critères - diagnostic posé dans 1700 (43%) - 53/1700 = NPC (3.1%) – 9 ^{ème} cause détérioration intellct/neuro <16 ans en UK 15 cas présentation systémique, 38 présentation neurologique, 49/53 avec signes neuro – détails sur cas – comparaison nbre de cas avec autres maladies (toutes lysosomales sauf Rett et ALD) tests diagnostic, scans, traitement miglustat (8)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						calcul de "lifetime risk" 0.38/100 000
155. Traschutz A, Heneka MT (2019) Screening for Niemann-Pick Type C Disease in a Memory Clinic Cohort. JIMD Rep 44:109-114 Allemagne	Screening à la recherche d'une éventuelle nouvelle niche clinique pour NPC dans une Clinique de la Mémoire	Etude rétrospective (n=45) et prospective (n=38) chez des patients avec atteinte cognitive non classable de moins de 60 ans	83 patients adultes dont 82 entre 41 et 60 ans		Index de suspicion de NPC (NPC-SI) Activité de la chitotriosidase et dosage du C-triol et génétique si valeur élevée NPC si mutations NPC1 ou NPC2 pathogéniques	NPC-SI avec probabilité modérée chez 16 patients, haute chez 3 patients – pas bonne corrélation avec chitotriosidase – C-triol élevé chez 1 patient. – Génétique négative chez les 3 patients testés Screening négatif: Patients trop âgés?
156. Boenzi S, Dardis A, Russo P et al. (2019) Screening for Niemann-Pick type C disease in neurodegenerative diseases. J Clin Neurosci 68:266-267 Italie	Screening de NPC dans une unité de mouvements anormaux chez patients avec paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou atrophie multisystémique de type cérébelleux (MSA-C)		24 patients avec PSP 10 patients avec MSA-C	Dosage de C-triol et 7-KC) Séquençage NPC1-NPC2 si valeur élevée	NPC si mutations NPC1 ou NPC2 pathogéniques	PSP: 1 patient avec C-triol élevé – pas de mutations NPC MSA: 1 patient (62 ans) avec biomarqueurs élevés: 1 allèle avec mutation NPC1 pathogénique, MLPA négative – filipine non faite
157. Wassif CA, Cross JL, Iben J et al. (2016) High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. Genet Med 18:41-48 USA	Rechercher l'incidence à la conception de NPC1 et NPC2 par l'étude des fréquences d'allèles variants pathogéniques pour NPC1 et NPC2 dans 4 grandes bases de données d'exomes	17 754 chromosomes étudiés	National Heart, Lung and Blood Institute ESP, 1000 Genomes Project v3, ClinSeq, et une base de données interne au NIH sur l'autisme		Définition des variants comme pathogéniques ou non pathogéniques par combinaison de données de la littérature et de données bioinformatiques	Incidence combinée du NPC "classique" de 1/89 229 (1.12/100 000) (proche des données épidémiologiques d'incidence au diagnostic) Possibilité d'une incidence élevée méconnue de formes tardives/frustes liées à d'autres variants
158. Vianey-Saban C, Acquaviva C, Cheillan D et al. (2016) Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: biological diagnosis. J Inherit	Diagnostic biologique des erreurs innées du métabolisme avec manifestations anténatales - expérience du laboratoire de Lyon (dont pour MSL)	Etude observationnelle Prélèvement de liquide amniotique sur signe d'appel, étude sur liquide ou cellules cultivées	Pour MSL: 1700 liquides amniotiques étudiés 1990-2014	MSL: Métabolites, enzymologie, génétique Pour NPC: test à la filipine, génétique		Sur un total de 107 fœtus atteints diagnostiqués, 4 cas de NPC

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Metab Dis 39:611-624 France						
159. Synofzik M , Harmuth F, Stampfer M et al. (2015) NPC1 is enriched in unexplained early onset ataxia: a targeted high-throughput screening. J Neurol 262:2557-2563 Allemagne	Screening ciblé sur patients adultes avec ataxie précoce inexpiquée	Etude observationnelle Sur cohorte consécutive de 204 patients avec ataxie précoce, 96 avec ataxie inexpiquée	96 patients	NGS panel (HaloPlex) contenant 122 genes d'ataxie, dont NPC1 et NPC2		4 variants NPC1 connus 3 VUS NPC1 1 VUS NPC2 Fréquence allèles mutants enrichie par rapport à la population contrôle 2 cas de NPC certains identifiés, 4 potentiels
160. Hegarty R , Hadzic N, Gissen P et al. (2015) Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. Eur J Pediatr 174:1387-1392 Royaume-Uni	Rapporter les étiologies des maladies héréditaires du métabolisme (MHM) avec présentation de défaillance hépatique aigüe chez le nouveau-né ou le jeune enfant observées dans un centre spécialisé	Etude observationnelle monocentrique (King's College Hospital) entre 2001 et fin 2011	36 patients de <5 ans avec défaillance hépatique aigüe secondaire à une MHM			Dans cette population, 3 cas avec NPC Avaient jaunisse, hépatomégalie, splénomégalie Age médian de présentation: 7 jours (MHM la plus fréquente, galactosémie, 17 cas)
161. Zech M , Nubling G, Castrop F et al. (2013) Niemann-Pick C Disease Gene Mutations and Age-Related Neurodegenerative Disorders. PLoS One 8:e82879 Allemagne	Rechercher la présence de variants NPC1 ou NPC2 dans une large population allemande de patients avec maladie de Parkinson (PD), dégénérescence fronto-temporale (DFT) et PSP		PD n=563 DFT n=133 PSP n=94 Contrôles n=846	Etude des gènes NPC1 et NPC2	Pas de différence significative de la fréquence de variants NPC1 ou NPC2 entre les patients et la population contrôle Des variants pathogéniques à l'état hétérozygote observés chez 6 patients PD et 7 contrôles, aucun pour DFT et PSP	
162. Schicks J , Muller Vom Hagen J, Bauer P et al. (2013) Niemann-Pick type C is frequent in adult ataxia with cognitive decline and vertical gaze palsy.	Rechercher NPC parmi une population de patients adultes avec ataxie et atteinte cognitive	Etude de screening observationnelle monocentrique	24 patients consécutifs avec ataxie et déclin cognitif entre 2008 et 2012	Test à la filipine (11/24) (+ génétique si positif) ou test génétique (17/24)	4 patients NPC identifiés (17%) Parmi les 13 patients avec paralysie supranucléaire verticale du regard (PSNV), NPC constitue 31%	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Neurology 80:1169-1170 Allemagne					Importance de rajouter la présence de PSNV dans les critères de sélection	
163. Bauer P , Balding DJ, Klunemann HH et al. (2013) Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric symptoms: findings from the ZOOM study. Hum Mol Genet 22:4349-4356 International	Rechercher NPC parmi une série importante de patients adultes avec symptômes neurologiques et psychiatriques	Etude de screening, observationnelle, multicentrique sur une série consécutive de patients avec symptômes neurologiques et psychiatriques	170 patients masculins, 80 patients féminins, âge médian 38 ans (18-90)	Séquençage de <i>NPC1</i> / <i>NPC2</i> Test à la filipine Cholestane-triol lysosphingolipides	3 patients NPC certains, 1 potentiel et 11 NPC incertains C-triol élevé chez les 3 patients NPC certains – normal chez les 4 incertains étudiés	
164. Poupetova H , Ledvinova J, Berna L et al. (2010) The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis 33:387-396 Rep. Tchèque	Données de prévalence à la naissance des maladies lysosomales (MSL) dans la République Tchèque pour la période 1975-2008	Etude observationnelle	478 cas de MSL au total		259 cas (55%) de lipidoses NPC = 54 cas (20% des lipidoses) 0.91/100 000 naissances	
165. Pinto R , Caseiro C, Lemos M et al. (2004) Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet 12:87-92 Portugal	Estimation de la prévalence des maladies de surcharge lysosomale au Portugal	Etude observationnelle partant des cas diagnostiqués	Essentiellement Portugal du Nord			Incidence à la naissance calculée pour NPC : 2.2/100 000 (très élevée par rapport aux publications dans d'autres pays)
166. Yerushalmi B , Sokol RJ, Narkewicz MR et al. (2002)	Déterminer la fréquence du NPC parmi les enfants ayant présenté une cholestase néonatale au	Etude observationnelle monocentrique	40 cas avec cholestase néonatale		3 cas de NPC sur 40 cas de cholestase néonatale En rétrospectif, un adolescent avec NPC avait eu une hépatite néonatale avec cirrhose	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. J Pediatr Gastroenterol Nutr 35:44-50 USA	cours d'une période de 2 années	1997-1998			Importance de suspecter un NPC dans les cholestases néonatales, surtout si avec splénomégalie L'étude des lipides de la biopsie hépatique ou la microscopie électronique durant l'évaluation de la cholestase peuvent suggérer diagnostic	
3.8 Diagnostic biologique (développement des biomarqueurs, test à la filipine)						
167. Sidhu R , Kell P, Dietzen DJ et al. (2020) Application of a glycinated bile acid biomarker for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann-pick disease type C1. Mol Genet Metab 131:405-417 International	Développement d'un dosage plasmatique du trihydroxy-cholanoyl-glycine (TCG) comme biomarqueur pour le diagnostic du NPC et réponse au traitement par HPBCD en IV	Laboratoire expert Collection multicentrique, internationale, des échantillons de plasma NPC et contrôles Validation de la méthode de dosage Statistiques	Echantillons NPC1 n=183 NPC1 hétéro-zygotes n=52 Contrôles n=130	Analyse par ESI LC-MS/MS en MRM Applied Biosystems/MDS Sciex 4000QTRAP Définition des valeurs de cut-off	Bonne stabilité du composé Très haute sensibilité du test (0.9945), et bonne différenciation par rapport aux hétérozygotes et aux contrôles – mais élevé aussi dans les déficits en sphingomyélinase acide ou en lipase acide Valable pour monitoring d'un traitement par HPBCD en IV Le TCG plasmatique est supérieur au C-triol et au PPCS (lyso-SM-509) en tant que biomarqueur diagnostique	
168. Sidhu R , Kell P, Dietzen DJ et al. (2020) Application of N-palmitoyl-O-phosphocholineserine for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann-Pick type C disease. Mol Genet Metab 129:292-302 International	Application du dosage du palmitoyl-phosphocholineserine (PPCS) (ancienne lysoSM-509) au diagnostic du NPC et au suivi du traitement par HPBCD	Laboratoire expert Collection multicentrique, internationale, des échantillons de plasma NPC et contrôles pour validation diagnostique du test Plasma et LCR de patients NPC traités par HPBCD en IT: NIH et Rush	Echantillons de plasma NPC1 n=179 NPC1 hétérozygotes n=48 Contrôles n=130	Analyse par ESI LC-MS/MS Aussi étude d'échantillons de chats NPC traités par HPBCD	Validation de la méthode pour dosages dans le plasma et le LCR Un cut-off de 248 ng/mL dans le plasma permet une bonne différenciation des patients par rapport aux hétérozygotes et contrôles PPCS élevé dans NPC et aussi dans déficits en sphingomyélinase acide mais pas dans déficits en lipase acide Le PPCS est augmenté dans le LCR des patients et le niveau corrélé au score de sévérité clinique – pas de modification dans le plasma ou le LCR en réponse au traitement HPBCD en IT, mais diminution dans le plasma si HPBCD en IV.	
169. Sidhu R , Mondjinou Y, Qian M et al (2019) N-acyl-O-phosphocholineserines: structures of a novel class of lipids that are	Elucider la structure de la "lysoSM-509"	Article très technique mais important				Premier groupe à avoir élucidé la véritable structure du composé initialement appelé "lyso-sphingomyéline-509" (voir référence 184 Giese et al) et qui devrait donc être appelé PPCS (pour N-palmitoyl-phosphocholine-sérine)

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. J Lipid Res 60: 1410-1424. USA						
170. Polo G, Burlina AP, Ranieri E et al. (2019) Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. Clin Chem Lab Med 57:1863-1874 Italie	Méthode de dosage multiplex des lysosphingolipides, incluant la lysoSM-509, pour le diagnostic des sphingolipidoses et du NPC, étude comparée dans le plasma et les taches de sang séchées	Etude monocentrique laboratoire expert de Padoue Développement et validation d'une nouvelle méthode	114 patients pédiatriques et adultes, avec Gaucher 1 ou 3, Niemann-Pick A ou B, NPC (n=4), GM1 et GM2 gangliosidoses, déficit en prosaposine Aussi buvards de nouveaux-nés détectés par screening néonatal Analyse par ESI LC-MS/MS			La méthode a été validée sur taches de sang et les valeurs de références déterminées pour des populations pédiatriques et adultes. Précision intraessai insuffisante pour lysoGM1 et lysoGM2. Valeurs élevées trouvées pour maladies de Gaucher, Fabry, Niemann-Pick A/B, NPC, déficit en prosaposine Une bonne corrélation a été observée entre taches de sang et plasma pour lysoGb3 et hexosylsphingosine, mais elle est pauvre pour lysosphingomyéline et lysoSM-509. Taches de sang utilisables sauf pour NPC
171. Voorink-Moret M, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP et al. (2018) Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature. Mol Genet Metab 123:76-84 Pays-Bas	Experience d'un laboratoire néerlandais dans l'utilisation de divers biomarqueurs plasmatiques pour le diagnostic des lipidoses lysosomales et revue de la littérature	Etude monocentrique Centre expert AMC Amsterdam	Contrôles: LysoSL panel n=104 LysoSM509 n=45 oxysterols n=135 Patients n=74 dont 6 avec NPC, 13 avec déficit en sphingomyélinase, 20 avec Gaucher, 32 avec Fabry	Analyse par UPLC-MS/MS Activité chitotriosidase		Screening initial des lipidoses par détermination parallèle dans le plasma d'un panel de lysosphingolipides (incluant la lysoSM-509) et d'oxysterols combiné à la mesure de l'activité chitotriosidase
172. Deodato F, Boenzi S, Taurisano R et al. (2018) The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. Clin Chim Acta 486:387-394 Italie	Evaluation des oxysterols et des lysosphingolipides plasmatiques dans le diagnostic du NPC et des déficits en sphingomyélinase acide	Etude monocentrique Laboratoire expert Dosages par LC-MS/MS Méthode: Boenzi et al pour oxysterols, Polo et al pour lysoSM et LysoSM-509	57 échantillons de 16 patients NPC 18 échantillons de 4 patients NP A-B	Dosages de C-triol 7-KC Lyso-SM LysoSM-509		C-triol et 7-KC élevés pour NPC et NP-AB LysoSM et LysoSM-509 élevés dans NP-AB NPC: Lyso-SM-509 toujours élevé, Lyso-SM un peu élevé dans 70% des cas Conclusion: les lysosphingolipides permettent une distinction entre NPC et NP-AB, sont plus fiables que les oxysterols, et montrent une corrélation avec l'âge des patients et leur phénotype
173. Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB	Méthode de dosage multiplex des	Etude monocentrique Laboratoire expert	194 échantillons contrôles	Dosage de hexosylsphingosine		Elevation de lysoGb3 dans maladie de Fabry, de hexosylsphingosine dans Gaucher et Krabbe, comme attendu

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
et al. (2017) Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. Clin Chem Lab Med 55:403-414 Italie	lysosphingolipides pour le diagnostic des sphingolipidoses	Validation d'une méthode de dosage multiplex de lysosphingolipides par LC-MS/MS	81 échantillons de plasma de différentes maladies lysosomales: Fabry (16), Gaucher (10), Krabbe (3) et NPC (11)	(HexSph), lysoGb3, lyso-SM) et lysoSM-509	Dans NPC: Lyso-SM modérément élevée (x3,4 fois). LysoSM-509 très significativement élevée dans NPC (97,3 MOM, p<0.0001)	
174. Pettazzoni M , Froissart R, Pagan C et al. (2017) LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease. PLoS One 12:e0181700 France	Méthode de dosage multiplex des lysosphingolipides dans le plasma et le liquide amniotique et application au diagnostic des sphingolipidoses et du NPC	Etude monocentrique Laboratoire expert Validation d'une méthode de dosage multiplex de lysosphingolipides par LC-MS/MS Application diagnostique	Contrôles n=228 NPC n=8 Sphingolipidoses n=90 (Fabry, Gaucher, Krabbe, NP A-B, GM1 et GM2 gangliosidoses) Other LSDs (n=13); peroxysome (n=10)	Dosages de hexosylsphingosine (HexSph), lysoGb3, lyso-SM), Lyso-GM1, Lyso-GM2 et lysoSM-509	Validation méthodologique Application à des plasmas de patients connus Et de liquides amniotiques d'anasarque non immun ou de grossesses normales	Méthodologie validée, avec moindre précision pour niveaux bas de lysoSM-509 et lyso-GM1 Le plasma permet un screening fiable et sensible pour Fabry, Gaucher, Krabbe infantile, NP A-B et NPC Sur liquide amniotique, permet un dépistage rapide du Gaucher foetal
175. Kuchar L , Sikora J, Gulinello ME et al. (2017) Quantitation of plasmatic lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for differential screening of Niemann-Pick A/B and C diseases. Anal Biochem 525:73-77 Rep. Tchèque	Méthode de dosage simultané de lysoSM et de lysoSM-509 dans le plasma ou les taches de sang pour le diagnostic des maladies de Niemann-Pick (A-B, et C)	Etude monocentrique Laboratoire expert Validation de la méthode et application diagnostique	40 contrôles 18 patients NPC 8 patients NP A/B 2 déficits en lipase acide	Dosages par LC-MS/MS de lysoSM et de lysoSM-509	Validation méthodologique (plasma ou taches de sang) Application pour patients connus	Bonne fiabilité dans le plasma mais pas dans les taches de sang Les 2 biomarqueurs sont élevés dans NP A/B, seule la lysosphingomyéline-509 est significativement élevée dans NPC, donc différenciation possible par mesure simultanée
176. Romanello M , Zampieri S, Bortolotti N et al. (2016) Comprehensive evaluation of plasma 7-ketocholesterol and cholestan-3beta,5alpha,6beta-triol in an Italian cohort of	Expérience d'un laboratoire expert Italien dans l'utilisation de 2 biomarqueurs plasmatiques (C-triol et 7 KC) pour le diagnostic des maladies de Niemann-Pick (NPC et NP-A-B)	Etude monocentrique dans un laboratoire expert de diagnostic Validation méthodologique	Contrôles n=60 Patients NPC n=17 Hétérozygotes NPC n=25	Dosage par LS-MS/MS	Validation de la méthode Le diagnostic est ou a été confirmé par d'autres méthodes (test à la filipine, enzymologie, analyse génétique)	NPC: Valeurs très élevées sauf pour une fratrie particulière de 5 patients avec niveau juste au dessus du cut off. NPB: valeurs élevées pour les 2 oxystérols Un diagnostic différentiel nécessaire chez patients avec splénomégalie ou

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
patients affected by Niemann-Pick disease due to <i>NPC1</i> and <i>SMPD1</i> mutations. Clin Chim Acta 455:39-45 Italie						hépatosplénomégalie isolée
177. Reunert J , Fobker M, Kannenberg F et al. (2016) Rapid Diagnosis of 83 Patients with Niemann Pick Type C Disease and Related Cholesterol Transport Disorders by Cholestantriol Screening. EBioMedicine 4:170-175 Allemagne	Expérience d'un laboratoire expert dans l'utilisation du C-triol plasmatique pour le screening/diagnostic de NPC et d'autres maladies affectant le transport du cholestérol	Etude monocentrique sur échantillons de provenance internationale Méthodologie par GC-MS déjà publiée	1902 échantillons de plasma avec suspicion de NPC, d'hétérozygotes pour NPC, ou de NPC déjà confirmés (n=41)	Méthode GC-MS	Valeurs élevée de C-triol Puis tests de confirmation de NPC (test à la filipine et/ou étude génétique)	Concentration élevée chez tous les patients connus 72 patients montrent des concentrations élevées et ont été confirmés NPC (NPC1 ou NPC2) 33 patients faux-positifs pour NPC, dont 12 sont des NP A-B; taux normalisé dans second dosage chez 11 patients Elevation aussi dans déficit en lipase acide
178. Mazzacuvu F , Mills P, Mills K et al. (2016) Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann-Pick C disease. FEBS Lett 590:1651-1662 Royaume-Uni	Découverte de nouveaux biomarqueurs plasmatiques dérivés d'acides biliaires pour le diagnostic de NPC	Etude monocentrique, laboratoire expert Méthode UPLC-MS/MS Validation de la méthode		Découverte de 2 composés appelés NPCBA1 (acide hydroxy-acetylglucosaminyl-choleñoïque) et NPCBA2 (tihydroxycholanoïl-glycine) élevés dans NPC	NPCBA1 très élevé, mais pas chez tous les patients, aussi recouvrement avec hétérozygotes et contrôles. L'hypothèse de l'accumulation d'un acide biliaire dérivé du cholestane triol (NPCBA2) est vérifiée, et c'est un meilleur biomarqueur – moindre overlap avec les hétérozygotes – utilisation possible sur plasma, plasma séché, taches de sang, et urine. Bonne stabilité de ces métabolites (comparativement à cholestane-triol ou 7-cétocholestérol)	
179. Jiang X , Sidhu R, Mydock-McGrane L et al. (2016) Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. Sci Transl Med 8:337ra363 USA	Découverte d'un nouveau biomarqueur pour NPC - Description d'un screening par mesure haut débit d'un acide biliaire conjugué dans des taches de sang	Etude monocentrique par laboratoire expert mais échantillons provenant d'une collaboration internationale très large Méthode validée	4992 contrôles 44 patients NPC 134 hétérozygotes NPC	Découverte de 3 nouveaux acides biliaires élevés dans le plasma des patients NPC, dont l'acide trihydroxycholanoïque (A) et son conjugué avec la glycine (B)	La structure des acides biliaires a été élucidée; la spécificité et sensibilité des composés A et B testée, avec meilleure discrimination pour composé B. Une méthode haut débit de dosage sur taches de sang en 2 étapes (1 étape de chromatographie courte, puis une étape longue si 1 ^{er} screen positif) a été validée. Un cut-off a été défini. L'acide biliaire B est plus spécifique que le C-triol, discrimine les hétérozygotes et les cholestases non-NPC	
180. Boenzi S , Deodato F, Taurisano R et al. (2016) Evaluation of plasma cholestane-	Description et validation d'une nouvelle méthode de dosage du C-triol et du 7-KC	Etude monocentrique Nouvelle méthode LC-MS/MS	NPC n=16 NP-B n=2 Déficit en lipase acide (LAL) n=2 SLOS n=4	Nouvelle méthode de dérivation plus simple que celle publiée par le groupe de Ory	C-triol et 7-KC sont élevés dans NPC, NPB, un peu moins dans LAL, seulement 7-KC dans SLOS – valeurs normales dans FH et SITO. Conclusion: ces oxystérols sont de bons biomarqueurs de NPC	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3beta,5alpha,6beta-triol and 7-ketcholesterol in inherited disorders related to cholesterol metabolism. J Lipid Res 57:361-367 Italie		Testée sur un large panel de maladies	Hypercholes-térolémie familiale (HF) n=2 Sitosterolémie (SITO) n=1			
181. Vanier MT , Latour P (2015) Laboratory diagnosis of Niemann-Pick disease type C: The filipin staining test. Methods Cell Biol 126:357-375 France	Test à la filipine et NPC: Description détaillée méthodologique du test, pièges méthodologiques et biologiques, solutions, et résultats en vie réelle	Laboratoire avec plus de 25 ans d'expertise du test (Lyon)				Avantages et faiblesses du test à la filipine et aussi du séquençage des gènes <i>NPC1</i> et <i>NPC2</i> Intérêt d'une combinaison Le test à la filipine reste un bon test fonctionnel
182. Pajares S , Arias A, Garcia-Villoria J et al. (2015) Cholestane-3beta,5alpha,6beta-triol: high levels in Niemann-Pick type C, cerebrotendinous xanthomatosis, and lysosomal acid lipase deficiency. J Lipid Res 56:1926-1935 Espagne	Nouvelle méthode LC-MS/MS de dosage de C-triol et 7-KC, étude de la spécificité d'une élévation dans NPC vis-à-vis de diverses autres pathologies	Etude monocentrique Laboratoire expert (Barcelone) Validation de la méthode	Contrôles n=107 NPC n=16 LAL n=3 CTX n=11 SLOS n=3 Anomalies de la biogénèse peroxysomale n=14 Maladies hépatiques n=19 ...			Les valeurs de 7-KC étaient élevées dans la plupart des pathologies étudiées, tandis que celles du C-triol ne l'étaient que pour NPC, LAL et CTX. C-triol, bien que marqueur avec une bonne sensibilité pour NPC, y compris pour cas avec filipine douteuse, n'est pas spécifique de NPC. Et le 7-KC est un biomarqueur très aspécifique;
183. Klinke G , Rohrbach M, Giugliani R et al. (2015) LC-MS/MS based assay and reference intervals in children and adolescents for oxysterols elevated in Niemann-Pick diseases. Clin Biochem 48:596-602 Suisse	Méthode LC-MS/MS de dosage de C-triol et de 7-KC Etablir des normes de référence chez les enfants et les adolescents	Etude monocentrique Laboratoire expert (Zurich) Validation méthodologique	Echantillons chez enfants de 0 à 18 ans (n=148) NPC n=6 NPB n=11 NPA n=1	Méthode LC-MS/MS		Etude de la variabilité "normale" dans une population pédiatrique de 0 à 18 ans. Première étude publiée à démontrer que le C-triol et le 7-KC sont élevés dans les déficits en sphingomyélinase acide
184. Giese AK , Mascher H, Grittner U et al. (2015) A novel,	Découverte et validation d'un nouveau biomarqueur plasmatique pour NPC:	Etude monocentrique Laboratoire expert, échantillons d'origine	NPC n=135 NPC hétéro-zygotes n=66	Méthode LC-MS/MS		Structure du nouveau composé non établie, semble très proche d'un analogue de la lysosphingomyéline, 509 pour sa masse moléculaire-

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. Orphanet J Rare Dis 10:78 Allemagne	"lysosphingomyéline-509" –	variée, collaboration internationale	Autres LSDs n=241 (dont NPA/B n=21) Contrôles n=46		Très nettement élevé dans NPC – un peu de chevauchement avec hétérozygotes Encore bien plus élevé dans NP-A/B	
185. Porter FD , Scherrer DE, Lanier MH et al. (2010) Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. Sci Transl Med 2:56ra81 USA	Découverte et validation de certains oxysterols (C-triol et 7-KC) comme biomarqueurs plasmatiques de NPC	Etude collaborative entre plusieurs laboratoires travaillant sur NPC (y compris modèles animaux souris et chat) et un centre clinique (NIH)		Méthode GC-MS	Nouvelle étude sur les produits d'oxydation du cholestérol sur le modèle souris NPC démontre l'élévation de certains métabolites, y compris dans le plasma. L'étude qui en découle sur plasma de patients NPC démontre l'intérêt du cholestane-triol et du 7-cétocholestérol	

3.9 Références additionnelles (études mutationnelles sur cohortes avec indication du phénotype, ou princeps)

186. Dardis A , Zampieri S, Gellera C et al. (2020). J Clin Med 9 Italie	Mutations et forme clinique chez 105 patients de la cohorte historique italienne	A ce jour, la plus grande cohorte pour un seul pays
187. Hebbar M , Prasada LH, Bhowmik AD et al. (2016). Am J Med Genet A 170:2486-2489 Inde	Une famille avec grande délétion dans le gène NPC2 (2/5 exons)	Seule publication montrant une large délétion génomique (couvrant 2 exons – bornage non donné) pour le gène <i>NPC2</i>
188. Rodriguez-Pascau L , Toma C, Macias-Vidal J et al. (2012). Mol Genet Metab 107:716-720 Espagne	Caractérisation de deux grandes délétions génomiques du gène <i>NPC1</i>	3 ^{ème} article de la série de publications sur les mutations de la cohorte espagnole
189. Macias-Vidal J , Rodriguez-Pascau L, Sanchez-Olle G et al. (2011). Clin Genet 80:39-49 Espagne	Etude mutationnelle chez 30 patients supplémentaires de la cohorte espagnole	2 ^{ème} article de la série de publications sur les mutations de la cohorte espagnole
190. Verot L , Chikh K, Freydiere E et al. (2007). Clin Genet 71:320-330 France	Caractérisation fonctionnelle de mutations <i>NPC2</i> , dont p.P120S, qui affecte site de liaison du cholestérol à la protéine NPC2	L'article contient aussi une mise à jour à date des différentes mutations NPC2 publiées, ainsi qu'un résumé clinique des patients correspondants
191. Fernandez-Valero EM , Ballart A, Iturriaga C et al (2005) Clin Genet 68: 245-254. Espagne	Etude de 40 familles espagnoles	Premier article de la série de publications sur les mutations de la cohorte espagnole
192. Park WD , O'Brien JF, Lundquist PA et al. (2003) Hum Mutat 22:313-325	Identification de 58 nouvelles mutations NPC1 et NPC2	Un des papiers initiaux majeurs sur les mutations <i>NPC1</i> et <i>NPC2</i>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
USA						
193. Sun X , Marks DL, Park WD et al. (2001) . Am J Hum Genet 68:1361-1372 USA			Etude de 31 patients			Outre nouvelles mutations, focus sur mutations correspondant à un profil de filipine "variant"vs classique
194. Ribeiro I , Marcao A, Amaral O et al. (2001). Hum Genet 109:24-32 Portugal			Etude de 12 familles portugaises			Etude de la cohorte portugaise
195. Millat G , Chikh K, Naureckiene S et al. (2001). Am J Hum Genet 69:1013-1021 France			Etude de 8 familles avec mutations <i>NPC2</i>			Première série de patients avec mutations <i>NPC2</i>
196. Millat G , Marçais C, Tomasetto C et al. (2001). Am J Hum Genet 68:1373-1385 France			Etude de 30 familles avec mutations <i>NPC1</i>			Outre nouvelles mutations, correlations entre certaines mutations et le profil classique vs "variant" du test à la filipine
197. Naureckiene S , Sleat DE, Lackland H et al (2000) Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. Science 290: 2298-2301. USA .						Identification du gène <i>NPC2</i>
198. Millat G , Marçais C, Rafi MA et al. (1999). Am J Hum Genet 65:1321-1329 France			Etude de p.I1061T sur 115 patients et corrélation génotype/phénotype			p.I1061T est une mutation <i>NPC1</i> fréquente forme juvénile à l'état homozygote
199. Greer WL , Dobson MJ, Girouard GS et al. (1999). Am J Hum Genet 65:1252-1260 Canada			Etude mutationnelle de 13 familles			Première description de p.P1007A <i>NPC1</i>
200. Carstea ED , Morris JA, Coleman KG et al. (1997) Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators of cholesterol homeostasis. Science 277: 228-231. USA						Identification du gène <i>NPC1</i>
201. Vanier MT , Duthel S, Rodriguez-Lafrasse C et al (1996). Am J Hum Genet 58: 118-125. France - USA			Complémentation génétique sur cellules de 32 patients NPC: 5/32 complémentent – et locus différent			Démontre l'existence de deux gènes pouvant causer NPC