

Chère lectrice, cher lecteur,

Je vous remercie pour les réactions positives à la première édition de mon petit journal, et je vous souhaite la bienvenue pour la deuxième. Pour l'instant, nous poursuivrons donc cette aventure, certes inhabituelle mais, espérons-le, utile. Ma recherche PubMed comprend à nouveau les termes suivants : « **niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2** ». Pour ce numéro, j'ai choisi la période du 1^{er} avril au 31 juillet 2020. Pour les initiés, et ceux qui veulent le devenir, voici le lien direct :

[\(\(niemann pick type c OR niemann pick type C1 OR niemann pick type c2 OR npc1 OR npc2\) AND \(\("2020/04/01"\[Date - Publication\] : "2020/07/31"\[Date - Publication\]\)\)\) NOT \(\("2020/01/01"\[Date - Publication\] : "2020/03/31"\[Date - Publication\]\)\)](#).

La recherche a abouti à un total de 77 publications scientifiques dans des revues spécialisées, ce qui signifie qu'un article paraît environ tous les un ou deux jours. **Douze** d'entre elles sont des *reviews*, c'est-à-dire des articles de synthèse qui résument l'état actuel de la recherche sur un sujet spécifique, d'expert à expert, pour ainsi dire. Je ne reviendrai pas dessus, de même que les études de cas dans lesquelles les médecins décrivent des patients individuels. Je ne décrirai que les articles que je peux lire intégralement, soit via l'accès de mon institution, soit sous forme de pdf que les auteurs m'ont envoyé sur demande. Ma sélection est subjective, et il faut toujours garder à l'esprit que j'ai mis tout en œuvre pour assurer l'exactitude des informations, mais je ne peux pas la garantir. Mes évaluations et interprétations sont mon opinion personnelle et ne prétendent pas à une quelconque validité. N'hésitez pas à me faire part de vos commentaires à fw-pfriegeer@gmx.de.

Patients

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073546/>

Une étude du NIH a examiné génétiquement des patients atteints de NPC qui avaient entre 6 mois et presque 6 ans. Sur les 29 enfants examinés, 25 présentaient une hypertrophie du foie ou de la rate et 26 des symptômes neurologiques. Vingt-deux de ces enfants présentaient des retards de développement si graves qu'ils nécessitaient des soins thérapeutiques, mais ceux-ci n'ont été apportés qu'à la moitié des enfants. Les auteurs soulignent que la symptomatologie doit être étudiée à l'aide d'une série de tests qui mesurent les performances motrices, linguistiques et cognitives. Ils soulignent également que le lien entre le retard de développement et la neurodégénérescence réelle n'est toujours pas clair. Il est urgent de mener des études complémentaires sur les patients atteints de NPC au stade infantile précoce.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371106/>

Une étude internationale à grande échelle menée auprès de milliers (!) de patients atteints de la maladie de Parkinson au Canada, en France et en Israël n'a montré aucune association entre les variantes du gène NPC1 et la maladie de Parkinson. Cette étude a été menée suite à des données sporadiques selon lesquelles les patients atteints de la maladie de Parkinson étaient porteurs de mutations NPC1 et que, d'autre part, les patients NPC1 présentaient des modifications du cerveau typiques de la maladie de Parkinson.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32324281/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334605/>

Marc Patterson et ses collègues ont publié deux articles co-financés par Actelion, listant les effets du miglustat en utilisant le registre des patients tenu de 2009 à 2017. Les résultats de la première étude suggèrent que le miglustat / Zavesca prolonge la vie dès l'apparition des symptômes neurologiques – plus précisément, il réduit la probabilité de décès. Cependant, l'effet n'était statistiquement significatif que chez les patients atteints de la forme infantile tardive – ce groupe comprenait la majorité des patients inscrits au registre. Dans les autres groupes, seule une tendance était discernable. En revanche, si l'on examine le temps écoulé depuis le diagnostic (et donc probablement aussi depuis le traitement au miglustat), les choses paraissent un peu meilleures. Il faut donc prêter attention à ce que l'on analyse.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349180/>

Dans cette étude, le groupe d'Elisabeth Betty-Kravis rend compte de son expérience de l'anesthésie générale, utilisée pour les injections de cyclodextrine chez les enfants. L'analyse a porté sur 394 traitements administrés selon le même schéma à 19 patients entre 2015 et 2019, un nombre remarquable ! La grande majorité des traitements (349) ont été effectués à l'aide de masques d'inhalation, le reste à l'aide de dispositifs supraglottiques des voies respiratoires, c'est-à-dire de masques laryngés. Pour faire court, dans cinq cas, il y a eu des effets secondaires indésirables graves, y compris des étouffements, et dans 19 cas, des effets secondaires légers, y compris des vomissements et de l'hypotension. Dans l'ensemble, les auteurs dressent un bilan positif ; l'anesthésie générale par inhalation semble sûre et efficace pour les patients enfants.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592146/>

Mandia et ses collègues ont cherché à savoir si les nouveaux biomarqueurs pour NPC, c'est-à-dire l'oxysterol (C-triol), le ketosterol et le LSM-509, peuvent être utilisés pour identifier de nouveaux cas suspects potentiels de NPC, puis être spécifiquement contrôlés par des tests génétiques. Pour ce faire, les patients adultes ayant souffert de certains symptômes neurologiques ou psychiatriques depuis l'âge

de 12 ans sont recherchés dans toute la France. Sur le total des 251 patients examinés, 6 présentaient des valeurs élevées d'un ou plusieurs marqueurs, dans ce groupe, deux étaient atteints de NPC. L'étude a révélé des taux de faux positifs pour les différents marqueurs (LSM-509 : 1,2 % ; keto : 8,1 % ; C-triol : 5,7 %) et a montré que ces tests de diagnostic sont tout à fait capables de détecter les cas suspects de manière relativement facile et fiable.

Modèles sur les animaux

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31707730/>

Le groupe de Charles Vite a étudié chez le chat la diffusion de la cyclodextrine dans l'organisme après injection dans le liquide céphalorachidien. Les injections ont été faites soit dans ce qu'on appelle la cisterna magna, c'est-à-dire entre la première vertèbre cervicale et l'os occipital, soit par ponction lombaire au niveau des vertèbres lombaires. Afin de rendre la cyclodextrine « visible », elle a été marquée par radioactivité, puis « photographiée » dans des sections de divers tissus à l'aide d'un scanner approprié. Les résultats sont intéressants : tout d'abord, après injection dans la cisterna magna, la concentration en cyclo atteint sa valeur maximale après seulement une heure dans les régions du cerveau qu'elle atteint. Cela s'explique par le fait qu'elle atteint principalement les régions de la surface du cerveau, mais à peine les parties plus profondes du cerveau, comme le thalamus. Si la cyclo est administrée par ponction lombaire, elle atteint encore moins le cerveau – c'est plutôt logique, puisque le point d'injection est plus éloigné. Cependant, une partie de la quantité injectée se retrouve également dans le sang en quelques minutes et après une heure dans la vessie, de sorte qu'une grande partie est rapidement excrétée. Veuillez noter que les tests ont été effectués sur des chats en bonne santé. Chez les chats NPC, cela peut être différent, la cyclo reste plus longtemps dans les cellules. L'observation qu'une quantité étonnamment importante de cyclo dans les cavités nasales semble très intéressante. Pourquoi ? Simplement parce qu'il y a une connexion relativement ouverte entre l'espace d'air dans la cavité nasale et les cellules olfactives. Inversement, cela signifie que l'administration de médicaments par la cavité nasale dans le cerveau peut être réalisée dans la pratique.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291331/>

Une étude de Maastricht, aux Pays-Bas, s'est penchée sur la question de savoir si un régime alimentaire riche en stanoles végétaux, c'est-à-dire en ramifications des stérols, a des effets positifs chez les souris déficientes en NPC1. Cela semble être le cas au moins en ce qui concerne les symptômes dits « périphériques », c'est-à-dire non neurologiques. Les animaux qui ont été nourris selon le régime spécial à partir du 12^e jour de vie, d'abord avec du lait maternel puis directement avec des granulés, ont montré une réduction du poids du foie et des taux de cholestérol dans le sang et le foie plus faibles que les animaux témoins. De plus, l'inflammation a diminué. Les

raisons de ces changements ne sont pas tout à fait claires. D'une part, les stanols végétaux pourraient réduire l'absorption du cholestérol, d'autre part, ils pourraient également avoir un effet anti-inflammatoire direct. Comme cela a été dit, tout cela a été démontré chez les souris, mais on ne sait pas encore si et dans quelle mesure les résultats peuvent être transférés aux patients atteints de NPC.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342600/>

Cet article doit être mentionné par intérêt personnel. Des collègues japonais y décrivent les modifications ultrastructurales des cellules nerveuses de patients atteints de NPC et de la souris déficiente en NPC1, c'est-à-dire des modifications de l'ordre du nanomètre qui ne peuvent être observées qu'au microscope électronique. Le cholestérol et d'autres substances grasses s'accumulent dans des structures lamellaires qui ont un aspect très similaire chez l'homme et la souris.

Malheureusement, il faut dire que les examens au microscope électronique du matériel d'autopsie sont en fait un non-sens. C'est presque comme pour les rides de votre visage : plus la loupe que vous utilisez pour regarder est puissante, plus vous en voyez. Avec le microscope électronique (LA loupe par excellence), c'est encore pire : dans le matériel d'autopsie, on ne voit que des débris cellulaires, car trop de temps s'écoule entre la mort, le prélèvement des tissus et le traitement ultérieur nécessaire avec ce type de loupe.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371566/>

On dit toujours que NPC provoque l'accumulation de substances grasses dans les cellules. Eh bien non ! Une nouvelle étude de Stephanie Cologna montre que la teneur de certains phospholipides dans le cervelet des souris NPC diminue de façon spectaculaire. La biologie de ces phospholipides est extraordinairement complexe – du moins, l'auteur en comprend peu de choses. Cependant l'observation des modifications de la teneur en ces molécules est très importante car certaines formes de ce qu'on appelle les phosphatidylinositols sont extrêmement importantes pour le contrôle des processus cellulaires de base. Il est possible que les voies de signalisation dépendantes des phospholipides soient alors également une cible pour de nouvelles approches thérapeutiques.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32417449/>

Une étude menée par Rallapalli et ses collègues de New York examine les changements dans le cerveau de souris déficientes en NPC1 à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique. Les auteurs montrent que de la troisième à la sixième semaine, le volume des différentes régions du cerveau des souris déficientes en NPC1 augmente de manière similaire à celui de leurs camarades sains et hétérozygotes. Cependant, entre la sixième et la neuvième semaine, il se réduit par rapport aux animaux témoins. Il est intéressant de constater que non seulement le

cervelet devient (encore) plus petit, mais aussi de nombreuses autres régions du cerveau. Malheureusement, les auteurs ne montrent pas la progression en volume des animaux individuels pour voir la variabilité inter-individuelle.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611604/>

C'est vrai : NPC touche principalement les enfants, mais nous en savons ridiculement peu sur les effets de la maladie sur le développement du cerveau. Les auteurs ont précisément étudié cette question à l'aide des souris dites nmf164. Ces souris présentent une mutation ponctuelle qui conduit à une dégradation précoce du NPC1, elles montrent une progression de la maladie plus lente que la lignée Balb/c mentionnée ci-dessus (précisément : BALB/cNctr-Npc1^{m1N}/J), qui est totalement dépourvue de la protéine NPC1. D'un autre côté, ce choix n'a pas vraiment de sens : si vous voulez étudier les changements dans le développement, ne devriez-vous pas plutôt regarder les souris avec une progression plus rapide ? Qui sait ? Les auteurs constatent que le NPC1 défectueux interfère avec le développement des cellules dites microgliales. « Et alors ? » pourrait demander un profane. Ces cellules ont longtemps été considérées comme la déchetterie du cerveau, en veillant à en assurer la propreté. Cependant, comme c'est souvent le cas, c'est une idée beaucoup trop simpliste. Il est maintenant clair que ces cellules ont des tâches beaucoup plus complexes : elles peuvent, par exemple, induire activement la mort des cellules nerveuses, éliminer les synapses surnuméraires pendant la puberté et contrôler les réactions inflammatoires dans le cerveau. Ainsi, en plus de la collecte des déchets, on peut aussi leur attribuer des tâches d'aménagement paysager. L'étude montre que non seulement le développement des microglies chez les souris NPC1 est perturbé, mais aussi leur « comportement alimentaire ». Ce dernier entraîne à son tour des erreurs dans le câblage synaptique des cellules de Purkinje. On ne sait cependant pas encore si et comment ces changements affecteront le développement futur et conduiront finalement à des symptômes neurologiques.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731618/>

Avec la microglie et d'autres cellules du cerveau, une nouvelle étude du laboratoire de Denny Porter se poursuit, à savoir une analyse dite du « transcriptome unicellulaire ». Qu'est-ce qui se cache derrière cela ? Ici, il a été étudié comment l'absence de NPC1 affecte les cellules individuelles du cervelet de la souris. C'est la première étude de ce genre, et d'autres suivront sûrement, car les études de transcriptomique des cellules uniques poussent comme des champignons. Elles sont extrêmement importantes car elles montrent comment toutes les cellules hautement spécialisées du cerveau réagissent à tout ce qui se passe (développement, pathologie, médicaments, etc.). Les résultats montrent – de manière quelque peu surprenante – qu'il ne se passe peut-être pas grand-chose. Les auteurs trouvent relativement peu de gènes dont l'expression change chez les animaux déficients en NPC1 par rapport

à ceux qui sont normaux. Les cellules microgliales présentent une réaction prononcée – ce qui nous ramène à notre sujet. Dans ces cellules, on trouve certains changements chez les souris de trois semaines. Ces résultats, ainsi que l'étude déjà mentionnée, montrent donc que les microglies restent d'actualité et doivent être étudiées plus intensivement. Il convient toutefois de noter que ces études doivent encore faire face à des faiblesses méthodologiques, telles qu'un nombre insuffisant de cellules du même type. Ces problèmes seront certainement résolus au fil du temps.

Cellules

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144825/>

Chacun d'entre nous connaît probablement des « types sauvages » – et on en a peut-être même fréquenté à un certain moment. Le groupe d'Elina Ikonen en Finlande a étudié la question de savoir si le type sauvage de NPC1 est vraiment de type sauvage. En fait, il existe une version du gène de type sauvage du NPC1 utilisée dans de nombreux laboratoires, c'est-à-dire un gène « normal » du NPC1, mais dont la séquence d'ADN diffère de la version dite de référence. Il convient ici de noter d'emblée que la version « normale » dans les gènes / protéines – y compris le NPC1 – n'existe pas réellement. Il existe d'innombrables variantes qui se sont accumulées au cours de l'évolution par des mutations du matériel génétique : certaines d'entre elles causent des problèmes = maladie. L'étude sur les lignées cellulaires a montré que même la version fréquemment utilisée de type sauvage du NPC1, mentionnée ci-dessus, n'élimine pas le cholestérol du système endosomale aussi efficacement que la version de référence. Les simulations informatiques indiquent que le type sauvage présumé présente des changements structurels dans la protéine NPC1, ce qui peut entraîner son blocage dans le réticulum endoplasmique, mais aussi un transport moins rapide du cholestérol. L'étude montre également qu'il est possible de faire quelque chose d'utile avec les lignées cellulaires, cela dépend juste de la question posée.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248828/>

Dans ce contexte, il convient de mentionner l'étude de Musalkova et al. (2020) de Prague. Les auteurs ont utilisé des fibroblastes de 26 patients atteints de NPC avec différentes variantes de gènes pour déterminer si la gravité de la maladie peut être corrélée avec les mesures prises dans les différentes cellules de la peau. Cette question est bien sûr un problème central en cas de NPC et a déjà été traitée à de nombreuses reprises. L'opinion courante est qu'il n'y a guère de corrélation, mais celle-ci a rarement été systématiquement étudiée. Les auteurs ont trouvé au moins une corrélation approximative entre la quantité de protéine NPC1 présente dans les cellules et le type de NPC (précoce, tardif, juvénile et adulte). D'autres variables mesurées sont également plus ou moins faiblement corrélées. Deux remarques sont

permises ici : la manière dont la quantité de protéines a été mesurée est standard, mais pas très précise. D'ailleurs, là encore : tout dépend de la question ! Les fibroblastes sont-ils le meilleur modèle pour répondre à cette question ? Probablement pas, car les symptômes neurologiques ou psychiatriques se développent dans les cellules du cerveau, et non dans celles de la peau. Il faut de nouvelles approches !

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32385114/>

Pour revenir au sujet de la « surprise » : une étude du laboratoire de Sarah Spiegel montre un nouveau lien entre les sphingolipides et le cholestérol. Les premiers appartiennent également à la catégorie de la « biologie complexe ». L'accumulation de sphingolipides dans les NPC n'est pas nouvelle. Cependant, l'étude montre que l'activation pharmacologique de la sphingosine kinase, qui aide à décomposer les sphingolipides, inverse l'accumulation de cholestérol dans les fibroblastes dont le NPC1 est défectueux, voire manquant. Il reste à voir si de tels effets peuvent également être observés sur les animaux.

Divers

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396202/>

Des nouvelles du règne animal : des chercheurs chinois rapportent que le ver à soie du chêne chinois (*Antheraea pernyi*) possède une protéine de type NPC2, qui régule son développement larvaire par des hormones de type stéroïde.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544384/>

Il existe toute une série d'études portant sur la structure de la protéine NPC1 et la question fondamentale de savoir comment cette protéine, ainsi que sa petite sœur, la NPC2, permet le passage du cholestérol à travers la membrane du système endosomale-lysosomale. Il est de plus en plus évident que le cholestérol pénètre dans un tunnel à l'intérieur de la protéine NPC1, mais on ne sait pas exactement comment et où il en sort. L'étude de Nieng Yan à Princeton en est un exemple. Sa dernière analyse structurale indique que le passage dans le tunnel peut dépendre de la valeur du pH, c'est-à-dire du degré d'acidité du milieu. Dans le lysosome, il est connu pour être très acide (pH 5,5 et moins). La dépendance au pH est une astuce intelligente de l'évolution qui empêche la protéine d'être active et de faire circuler le cholestérol de façon sauvage avant qu'il n'atteigne son lieu de travail dans le lysosome.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32556727/>

Voici quelques informations pour les amateurs de fruits de mer : une étude menée en Thaïlande prouve que le NPC2 joue un rôle dans la maturation du sperme des crevettes, peut-être en réduisant sa teneur en cholestérol.