

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD)

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

*Groupe Hospitalier Diaconesses Croix St Simon, Paris.
AP-HP, Université Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.*

Comité d'Evaluation du Traitement des Lipidoses Viscérales (CETLv)

Filière de santé Maladies rares Héritaires du Métabolisme (Filière G2M)

Novembre 2024

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS	3
PREAMBULE	5
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	7
TEXTE DU PNDS	10
I. Introduction	10
II. Description	10
1.ASMO chronique viscéral ou maladie de Niemann-Pick de type B (NP-B)	10
2.ASMO chronique neuroviscéral ou maladie de Niemann Pick de type A/B (NP-A/B)	11
3.ASMO infantile neuroviscéral ou maladie de Niemann-Pick de type A (NP-A)	11
III. Evolution	12
1.Chez l'enfant	12
2.Chez l'adulte	13
IV. Pronostic	14
V. Diagnostic	15
1.Diagnostic biochimique	15
2.Diagnostic cytologique	15
3.Les biomarqueurs	16
a. Les « lyso-sphingomyélines »	16
b. Les oxystérols	16
c. La chitotriosidase	17
4.Analyse du gène <i>SMPD1</i>	17
VI. Diagnostics différentiels	18
1.Chez l'enfant	18
2.Chez l'adulte	18
VII. Annonce du diagnostic et information du patient	19
VIII. Conseil génétique, diagnostic prénatal	19
IX. Evaluation initiale et suivi	19
X. Prise en charge thérapeutique	21
1.Traitements symptomatiques	21
2.Traitement spécifique	21
3.Autres traitements	24
a. Transplantation hépatique (TH)	25
b. Transplantation pulmonaire (TP)	25
c. Greffe de cellules souches	25
XI. Situations particulières	25
1.Grossesse	25
2.Accouchement	27
3.Contraception	27
4.Allaitement et traitement par enzymothérapie substitutive	27

5.La transition enfant-adulte	28
XII. Prise en charge sociale	28
XIII. Annexes	31
Annexe 1 : Coordonnées des Centres de Référence des Maladies Lysosomales, des Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, de la filière G2M et de l'association de patients VML.	31
Annexe 2 : Algorithmes de diagnostic de l'ASMD.	33
Annexe 3 : Laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR).	34
Annexe 4 : Carte de soins et d'urgence	38
Annexe 5 :	39
Particularités du traitement symptomatique et de la prise en charge de la douleur chez les formes de type A et A/B.	39
Annexe 6 : Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)	43
Annexe 7 : Education thérapeutique, Transition enfant-adulte	44
Annexe 8 : Charte de fonctionnement du futur registre	45
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47

LISTE DES ABREVIATIONS

7KC	7-cétocholestérol
AAH	Allocation Adulte Handicapé
ACS	Aide à la Complémentaire Santé
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AESH	Accompagnant d'Elève en Situation de Handicap
AHA	<i>American Heart Association</i>
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AJPA	Allocation Journalière de Proche Aidant
AJPP	Allocations Journalières de Présence Parentale
ALD	Affection de Longue Durée
AME	Aide Médicale d'Etat
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMD	Déficit en sphingomyélinase acide
BAMARA	BANque nationale de données MALadies RAres
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CETLV	Comité d'Evaluation du Traitement des Lipidoses Viscérales
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CPP	Congés de Présence Parental
CR/C MHM	Centre de Référence/Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme
CRML	Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CSS	Complémentaire Santé Solidaire
C-triol	Cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol
CVF	Capacité Vitale Fonctionnelle
DIU	Dispositif Intra-Utérin
DLCO	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
ECG	Electrocardiogramme
EEAP	Etablissement pour Enfants et Adolescents Polyhandicapés
EEG	Electroencéphalogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ENMG	Electroneuromyogramme
ESAT	Etablissements ou services d'aide par le travail
ESC	Société Européenne de Cardiologie
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
G2M	Groupe des Maladies héréditaires du Métabolisme
GGT	Gammaglutamyl Transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High-Density-Lipoprotein
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HSMG	Hépatosplénomégalie
IEM	Institut d'Éducation Motrice
IME	Institut Médico-Educatif
INPDA	<i>International Niemann-Pick Disease Alliance</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LBA	Lavage Broncho-alvéolaire
LBMR	Laboratoire de Biologie Médicale de Référence
LysoSM	Lysosphingomyéline
MAS	Maison d'Accueil Spécialisé
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MT	Médecin Traitant

NPC	Niemann-Pick type C
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatases alcalines
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PID	Pneumopathies Interstitielles Diffuses
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PUMA	Protection Universelle Maladie
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RCP	Réunions de Concertations Pluridisciplinaires
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROT	Réflexes Ostéo-Tendineux
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SESSAD	Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SMA	Sphingomyélinase acide
<i>SMPD1</i>	<i>Sphingomyelin phosphodiesterase 1</i>
SS	Sécurité Sociale
TDM	Tomodensitométrie
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TH	Transplantation Hépatique
TP	Transplantation Pulmonaire
VEMS	Volume Expiratoire Maximal Seconde
VML	Association de patients : Vaincre les Maladies Lysosomales

PREAMBULE

Objectif du PNDS

L'objectif de ce Protocole de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'un déficit en sphingomyélinase acide (ASMD), maladie reconnue par l'assurance maladie comme une affection de longue durée (ALD).

Méthodologie

L'élaboration du PNDS a été coordonnée par les **Drs Anaïs BRASSIER, Olivier LIDOVE et Wladimir MAUHIN**.

La réalisation du PNDS a été assurée par des membres du Comité d'Evaluation du Traitement des Lipidoses Viscérales (CETLv) à la demande du Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML) (**annexe 1**), suivant la procédure de rédaction proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et conformément aux préconisations de la filière de santé maladies rares Maladies Héréditaires du Métabolisme (G2M), établies en 2020.

Les coordonnateurs ont fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de travail, identifié les rédacteurs et les relecteurs. Chaque chapitre du PNDS a été rédigé en deux temps : rédaction par un groupe de travail constitué selon de domaine d'expertise de chacun puis validation lors de séances plénières. Le texte a ensuite été relu et corrigé par un groupe de relecteurs distincts des rédacteurs.

Le texte final et l'argumentaire ont été définitivement approuvés par les coordonnateurs.

Rédacteurs du PNDS

- Dr Marie Thérèse ABI WARDE, Neuropédiatre, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Strasbourg.
- Dr Adrien BIGOT, Interniste, CHU Bretonneau, Tours.
- Pr Raphaël BORIE, Pneumologue, Hôpital Bichat, Paris.
- Dr Anaïs BRASSIER, Pédiatre, CRML, Hôpital Necker-Enfants Maladies, Paris.
- Dr Aline CANO, Pédiatre - Filière de santé des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Hôpital Necker-Enfants Malades
- Dr Claire DOUILLARD, Endocrinologue, CHU Claude-Huriez, Lille.
- Dr Roseline FROISSART, Biologiste, Hospices Civils de Lyon.
- Dr Antoine GARDIN, Hépatogastroentérologue, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.
- Mme Delphine GENEVAZ, Responsable Scientifique, Association Vaincre les Maladies Lysosomales.
- Dr Bénédicte HERON, Neuropédiatre, CRML, Hôpital Trousseau, Paris.
- Pr Thierry LEVADE, Biologiste, CHU de Toulouse.
- Dr Olivier LIDOVE, Interniste, CRML, Hôpital Croix St Simon, Paris.
- Dr Wladimir MAUHIN, Interniste, CRML, Hôpital Croix St Simon, Paris.
- Dr Yann NGUYEN, Interniste, CRML, Hôpital Beaujon, Clichy.
- Dr Magali PETTAZZONI, Biologiste, Hospices Civils de Lyon.
- Dr Samia PICHARD, Pédiatre, CRML, Necker-Enfants Malades, Paris.
- Dr Marie Thérèse VANIER, Biologiste-INSERM, Lyon.

Relecteurs du PNDS

- Dr Bérengère CADOR, Interniste, Centre de Compétence Maladies Lysosomales, CHU Rennes
- Dr Catherine CAILLAUD, Biologiste, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.

- Dr Léna DAMAJ, Neuropédiatre, Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Hôpital Sud, Rennes.
- Dr Christine DELAVAU, Médecin généraliste, Paris
- Dr Mady DENANTES, Médecin généraliste, Paris
- Pr Dominique GERMAIN, Généticien, CRML, Hôpital Raymond Poincaré, Garches.
- Dr Vincent GROBOST, Interniste, CHU Estaing, Clermont-Ferrand.
- Pr Didier LACOMBE, Généticien, Centre de Compétence Maladies Lysosomales, CHU Bordeaux.
- Pr Christian LAVIGNE, Interniste, Centre de Compétence Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Angers.
- Dr Edouard LE GUILLOU, Biologiste, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris.
- Dr Karine MENTION, Pédiatre, Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU - Hôpital Jeanne de Flandre, Lille.
- Dr Martin MICHAUD, Interniste, Clinique Saint Exupéry, Toulouse
- Mme Aude PION, Infirmière, Centre de Référence des Maladies Lysosomales, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.
- Dr Robert TOUITOU : Médecin généraliste, Paris

Remerciements :

Mme Samira ZEBICHE, secrétaire de coordination du CRML (organisation optimale des réunions, aide précieuse à la mise en forme).

Lien d'intérêt

La plupart des membres du CETLv, en tant qu'experts de l'ASMD, ont des relations avec l'industrie pharmaceutique (invitations à des congrès, interventions comme orateurs, subventions de projets...). Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Aucun membre de l'industrie pharmaceutique n'a participé à la rédaction ou la relecture du PNDS.

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT

Ce document de synthèse a été élaboré à partir du PNDS, disponible sur les sites de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML).

1. INTRODUCTION

Le déficit en sphingomyélinase acide lysosomale (ou ASMD, anciennement maladie de Niemann-Pick A, A/B, et B) est une maladie génétique de transmission autosomique récessive due à des mutations dans le gène *sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1)*. La prévalence est estimée à 1/200 000. La majorité des diagnostics d'ASMD concerne les enfants mais 30% des diagnostics sont faits à l'âge adulte. Les principaux symptômes d'appel sont une splénomégalie et une dyspnée associée à une atteinte pulmonaire interstitielle. Une consanguinité chez les ascendants renforce l'hypothèse diagnostique. L'ASMD est à connaître et à dépister car il existe maintenant une enzymothérapie spécifique dont les premiers résultats chez l'enfant et chez l'adulte sont encourageants. Ce traitement peut être proposé, après validation pluridisciplinaire, aux patients avec ASMD de formes B ou AB. Un suivi régulier (clinique, biologique, radiologique) est indispensable. La maladie de Niemann-Pick C (NP-C) est une maladie neurologique de physiopathologie strictement différente et elle ne peut donc pas bénéficier du même traitement.

2. EVALUATION INITIALE

L'évaluation initiale d'un patient avec ASMD doit être multidisciplinaire et coordonnée par un médecin spécialiste de l'ASMD conjointement avec le médecin traitant (MT).

En fonction de la clinique, du type des variants (mutations) et du degré d'activité enzymatique résiduelle, on distingue les maladies de Niemann Pick (NP) de type A, A/B ou B respectivement nouvellement renommées ASMD neuro-viscéral infantile, ASMD neuro-viscéral chronique et ASMD viscéral chronique.

Examen clinique

Trois principaux phénotypes (formes cliniques) sont classiquement distingués :

En cas de déficit enzymatique modéré, les patients présentent une asthénie chronique, une hépato-splénomégalie à l'origine d'une thrombopénie et de saignements, et une pneumopathie interstitielle diffuse débutant généralement chez le jeune adulte, parfois plus précocement : c'est l'ASMD viscérale chronique (NP-B), forme la plus fréquente de la maladie. Chez l'enfant il existe fréquemment un infléchissement voire une cassure staturo-pondérale. Sur le plan biologique, on observera souvent une thrombopénie et un taux de *High-Density-Lipoprotein* (HDL) cholestérol bas ou effondré.

Lorsque le déficit enzymatique est plus sévère, on observe une accumulation neuronale importante de sphingomyéline et des symptômes neurologiques caractéristiques de l'ASMD infantile neuro-viscérale, avec au maximum une régression psychomotrice, une volumineuse hépatosplénomégalie, une hypotonie, une pneumopathie interstitielle et une insuffisance hépatique conduisant à un décès en général avant l'âge de 3 ans (NP-A).

La forme intermédiaire ou ASMD neuro-viscérale chronique est rare (NP-A/B). Elle associe hépato-splénomégalie, pneumopathie interstitielle et atteinte neurologique à début plus tardif avec un retard psychomoteur sans régression, parfois une symptomatologie psychiatrique, une ataxie, ou un syndrome extrapyramidal.

Diagnostic positif

Le diagnostic de certitude de l'ASMD repose sur la mise en évidence, par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBM) (**annexe 3**), d'une activité déficitaire de la sphingomyélinase acide dans le sang du patient. La confirmation du diagnostic sera réalisée par l'analyse du gène *SMPD1* afin de caractériser le génotype. Il est recommandé de demander aux patients leur consentement pour être inclus dans le futur registre national (**annexe 8**).

Examens complémentaires

Le bilan initial d'évaluation comprend des examens biologiques, principalement : un hémogramme, une électrophorèse des protéines sériques, un bilan lipidique, un bilan hépatique, un bilan de coagulant, la mesure des biomarqueurs de l'ASMD (LysoSM) et des examens d'imagerie : TDM thorax, EFR-DLCO, IRM ou échographie abdominale, ECG, échocardiographie, IRM du rachis, ostéodensitométrie.

Complications et pronostic (hors forme neuro-viscérale-NP-A)

Outre la symptomatologie pulmonaire, la morbidité de l'ASMD peut également provenir d'un retard de croissance, de l'hépto-splénomégalie à l'origine de douleurs abdominales voire de rupture splénique, d'une hépatopathie propre avec développement progressif d'une stéatose voire d'une cirrhose, de saignements chroniques, de fractures osseuses dues à une ostéoporose précoce, de diarrhées chroniques, d'une neuropathie périphérique sensitive. Une rate avec nodule(s) reste compatible avec le diagnostic chez l'adulte. Un surrisque de cancer et de gammopathies monoclonales est également décrit.

L'espérance de vie des patients avec ASMD viscérale est très variable avec des décès observés entre 2 et 72 ans dans les cohortes historiques, avant traitement.

3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Au titre de l'ALD, tout patient avec ASMD relève d'une exonération du ticket modérateur. Conformément à la loi du 13 août 2004, le protocole de soins est établi par le MT et transmis au médecin conseil de l'assurance maladie pour accord de prise en charge à 100% des soins en lien avec la maladie. La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint d'ASMD est multidisciplinaire : elle est coordonnée par un médecin spécialiste en lien avec le MT et le CETLv, le CRML ou un centre de référence/compétence des maladies héréditaires du métabolisme (CR/C MHM).

Jusqu'à récemment, le traitement était uniquement symptomatique et préventif. Le tabac est fortement déconseillé dans le contexte de pneumopathie interstitielle et de surrisque de cancer. De-même, l'alcool et les sodas sont déconseillés en raison du risque d'aggravation de la stéatose hépatique.

Le maintien à jour du calendrier vaccinal est fondamental dans une optique préventive. On veillera particulièrement à la vaccination anti-grippale, anti-covid-19 et anti-pneumococcique.

Traitement médicamenteux spécifique de l'ASMD

Il existe actuellement une seule thérapeutique spécifique pour traiter les patients avec ASMD: le traitement par enzymothérapie substitutive (TES) ou olipudase alfa.

Le TES n'est pas systématique, et toute prescription initiale doit être validée, au cas par cas, de façon multidisciplinaire par les experts du CETLv, du CRML ou d'un CR/C MHM.

L'olipudase alfa, sphingomyélinase acide recombinante administrée en perfusion intraveineuse a montré dans un essai de phase 2-3 randomisé contre placebo chez l'adulte avec ASMD formes B ou A/B une amélioration de la DLCO (+22 % vs +3 % ; $p = 0,0004$) et une diminution de la taille de la rate (-39.5 % vs +0,5 % ; $p < 0,0001$) à 1 an. Ces

améliorations ont été confirmées après deux ans de traitement. L'initiation du traitement nécessite une escalade de dose en hospitalisation du fait du relargage possiblement massif des lipides bioactifs pro-inflammatoires. Avec un tel protocole d'escalade de dose, la tolérance du traitement est bonne, permettant en général un passage à domicile. La surveillance par le MT est alors essentiellement clinique. Les effets bénéfiques ont été confirmés dans les essais pédiatriques. Plus de 40 patients, majoritairement adultes sont actuellement traités en France.

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique de l'ASMD, forme infantile neuro-viscérale (Niemann-Pick type A).

Autres mesures thérapeutiques

La splénectomie expose à des complications, elle n'est pas recommandée (sauf cas particuliers).

Toutes les mesures symptomatiques (antalgiques, oxygénothérapie...), de réadaptation et de gestion du handicap nécessaires aux patients doivent être entreprises.

Un traitement hypolipémiant peut être envisagé selon le résultat du bilan lipidique et le risque hémorragique doit être prévenu.

Des programmes d'éducation thérapeutique des patients (ETP) peuvent être proposés.

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients par les centres de référence ou de compétence, les sites internet institutionnels et Orphanet.

4. SUIVI

Les modalités de suivi (pages 19-20) associent examen clinique, bilan biologique avec évaluation des biomarqueurs de la maladie une à deux fois par an quand les objectifs sont atteints et des examens d'imagerie (IRM foie/rate ou échographie abdominale, épreuves fonctionnelles respiratoires avec DLCO) tous les 2 à 4 ans. Entre les visites auprès du spécialiste, le MT traite les pathologies intercurrentes en relation avec le spécialiste de l'ASMD.

5. INFORMATIONS UTILES

PNDS disponible [sur le site de l'HAS](#) et sur le site du [CETL](#).

Association de patients : [Vaincre les Maladies Lysosomales \(VML\)](#).

Filière G2M : [Site de G2M](#)

Informations générales

[Orphanet](#) (Maladie de Niemann-Pick A/AB/B ou déficit en sphingomyélinase acide).

TEXTE DU PNDS

I. INTRODUCTION

Généralités

Le déficit en sphingomyélinase acide (*Acid SphingoMyelinase Deficiency* ou ASMD, maladie de Niemann–Pick de types B, AB et B, OMIM# 257,200 et 607,616) est une maladie génétique de transmission autosomique récessive rare (Niemann 1914 ; Pick 1927). Elle est liée à des variants dans le gène *SMPD1* à l'origine d'une accumulation en sphingomyéline dans les macrophages, notamment alvéolaires, la moelle osseuse, et dans certains cas les neurones et donc d'un phénotype systémique. Les caractéristiques des patients atteints d'ASMD (ou maladie de Niemann-Pick) ainsi que la morbidité de la maladie sont encore mal connues mais on observe un continuum phénotypique et trois principales formes sont classiquement distinguées avec, par ordre décroissant d'incidence :

L'ASMD chronique viscéral anciennement appelé maladie de Niemann Pick de type B représentait environ 80% des diagnostics réalisés en France entre 1990 et 2020 correspondant à une prévalence encore supérieure étant donné le meilleur pronostic de cette forme clinique (Mauhin et al, 2024).

L'ASMD infantile neuro-viscéral anciennement appelé maladie de Niemann Pick de type A (12% des diagnostics en France)

L'ASMD chronique neuro-viscéral, forme intermédiaire anciennement appelée maladie de Niemann Pick de type A/B (8% des diagnostics en France)

La prévalence globale estimée de l'ASMD, tous types confondus, est de 1/100 000 à 1/1 000 000 de naissances. Des corrélations génotype-phénotypes sont observées. L'ASMD est pan-ethnique. Certains variants génétiques pathogènes du gène *SMPD1* sont plus fréquents dans certaines populations, expliquant une prévalence jusqu'à 1/40 000, comme par exemple en Afrique du Nord et dans certains pays de l'est de l'Europe. Les manifestations cliniques, l'âge aux premiers symptômes et/ou au diagnostic varient en fonction des types d'ASMD, et ce même au sein d'une famille ayant les mêmes anomalies génétiques. La rareté de la maladie, ses symptômes le plus souvent non spécifiques expliquent le délai diagnostique habituellement long ou la non reconnaissance de la maladie. Elle est donc sous-diagnostiquée.

Dans la suite du document, nous aborderons conjointement les phénotypes B et AB qui partagent un grand nombre de caractéristiques puis le phénotype A, respectant ainsi l'ordre de fréquence décroissante observée sur le plan épidémiologique.

II. DESCRIPTION

1. ASMD chronique viscéral ou maladie de Niemann-Pick de type B (NP-B)

En France, la majorité (60,9%) des patients sont diagnostiqués avant 10 ans mais un tiers des patients est diagnostiqué après 18 ans (Mauhin et al, 2024). L'âge médian au diagnostic est de 9 ans (Mauhin et al, 2024).

Les manifestations viscérales sont habituellement observées dès l'enfance à partir de 1 à 3 ans (Diaz et al, 2021 ; McGovern et al, 2021) et par définition ne s'accompagnent pas d'atteinte neurologique. On peut observer dès l'enfance :

- une splénomégalie,

- une hépatomégalie,
- un hypersplénisme progressif avec thrombopénie, anémie,
- une dyslipidémie avec hypoHDL cholestérolémie,
- une atteinte pulmonaire progressive de type interstitielle (Wasserstein et al, 2004 ; McGovern et al, 2008),
- une atteinte cardiaque,
- un infléchissement ou une cassure staturo-pondérale
- une ostéopénie,
- une possible macula rouge cerise au fond d'œil.

Si l'atteinte pulmonaire et/ou l'atteinte hépatique peuvent être à l'origine de décès précoces, le pronostic est globalement bon chez les enfants. Ainsi, la majorité des patients diagnostiqués et suivis à l'âge adulte ont ce phénotype d'ASMD chronique viscéral. Les manifestations observées chez l'adulte sont une splénomégalie qui peut être massive et parfois douloureuse, une hépatomégalie, une thrombopénie secondaire à l'origine de saignements, une anémie, une pneumopathie interstitielle, une ostéopénie ou ostéoporose à l'origine d'un risque accru de fracture, une diarrhée chronique. On observe très fréquemment des anomalies surrénaliennes (hypertrophies, nodules) dont le retentissement endocrinien est en cours d'évaluation. Sur le plan biologique, on observe habituellement une baisse du HDL cholestérol < 0,3 g/l ou 1 mmol/l).

En fonction de l'appréciation de l'atteinte neurocognitive, psychiatrique ou de l'appréciation d'une neuropathie périphérique isolée, il existe parfois une zone grise de classification entre phénotypes B et AB.

En France, l'âge médian de survie global est inconnu. Au sein d'une cohorte de 94 patients avec ASMD chronique viscéral, on observait un taux de mortalité de 10,6% concernant en grande majorité des patients adultes (80%) avec un âge médian au décès de 58,5 ans (Mauhin et al, 2024) Cette épidémiologie française diffère des données anglo-saxonnes où le pronostic semble plus sombre avec une mortalité de 19% observés chez les moins de 21 ans (McGovern et al, 2013).

2. ASMD chronique neuroviscéral ou maladie de Niemann Pick de type A/B (NP-A/B)

Il s'agit d'un phénotype intermédiaire entre les formes A et B, associant les manifestations viscérales observées dans le type B (cf ci-dessus ; Wasserstein et al, 2006) et des manifestations neurologiques de progression lente.

Le début est plus tardif que dans la forme A (en général entre 2 et 7 ans). La sémiologie neurologique est variable, dans la plupart des cas modérée et stable mais parfois plus sévère et progressive (Wasserstein et al, 2006 ; Cassiman et al, 2016). Ainsi, l'atteinte neurologique peut se présenter sous la forme d'une hypotonie modérée non évolutive, avec hyporéflexie et/ou déficience intellectuelle légère. Elle peut aussi être plus globale et évolutive : après une phase de développement sans particularité, les patients présentent une atteinte cognitive associée à d'autres symptômes tels qu'une atteinte cérébelleuse, une atteinte extrapyramidale et parfois des signes psychiatriques. L'évolution se fait ensuite vers une régression psychomotrice et cognitive , et parfois une épilepsie.

Ce phénotype neuroviscéral est minoritaire chez les adultes qui présentent alors en plus des anomalies viscérales suscitées des manifestations neurologiques centrales à type de troubles cognitifs ou psychiatriques parfois isolés, d'ataxie, de syndrome extra-pyramidal. L'existence d'une macula rouge cerise au fond d'œil est souvent observée dans ces formes neuro-viscérales de l'enfant et de l'adulte.

3. ASMD infantile neuroviscéral ou maladie de Niemann-Pick de type A (NP-A)

C'est la forme neuro-viscérale sévère de la maladie. Les symptômes apparaissent dès les premiers mois de vie et s'aggravent progressivement, entraînant le décès de l'enfant au

cours des premières années de vie, en général avant 3 ans (Wasserstein et al, 2023). Les symptômes cliniques associent :

- Une hépato splénomégalie (HSMG), premier symptôme souvent constatée dès l'âge de 3 mois et s'aggravant progressivement (McGovern et al, 2021). Elle peut s'associer à une élévation des transaminases, une insuffisance hépatique, une ascite, une cytopénie liée à l'hypersplénisme.
- Des troubles alimentaires et un retard de croissance pouvant être liés à la compression abdominale de l'HSMG puis à l'évolution de l'atteinte neurologique.
- Une atteinte pulmonaire interstitielle liée à l'accumulation de macrophages pulmonaires surchargés en sphingomyéline : celle-ci évolue vers une insuffisance respiratoire et favorise des infections pulmonaires.
- Une atteinte ophtalmologique : une macula rouge cerise est souvent présente au fond d'œil dès l'âge de 12 mois (Wasserstein et al, 2006).
- Une atteinte neurologique centrale et périphérique précoce : dès les premiers mois de vie une hypotonie modérée est parfois observée. Le développement psychomoteur progresse initialement et peut être normal jusque vers 5-10 mois.

Puis apparaît une phase de stagnation du développement, entre 6 et 15 mois avec hypotonie, diminution des interactions et hypomobilité. La plupart des patients n'atteignent pas le stade de la station assise. La stagnation du développement s'accompagne de difficultés alimentaires (liées à l'hypotonie, aux difficultés de succion, mais aussi à l'organomégalie) et de cassure de la courbe de croissance. Des signes d'atteinte neurologique (hypotonie, mais aussi abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT) sont présents à l'examen clinique (Schuchman et al, 2017) et les explorations électrophysiologiques peuvent montrer un ralentissement des vitesses de conduction nerveuse.

Après cette phase, il est observé une régression psychomotrice rapide, associée à une atteinte viscérale sévère. L'hypotonie axiale avec hypo/aréflexie s'associe alors à une spasticité. Des convulsions peuvent être présentes mais ne sont pas au premier plan. Les enfants atteints décèdent précocement, souvent avant l'âge de 3 ans (McGovern et al, 2006; Wasserstein et al, 2023). La présence d'une macula rouge cerise est dans ce contexte très évocatrice du diagnostic.

Le pronostic est sombre avec un âge médian de survie globale de 2 ans [IC95% 1,8 – 2,7 ans] observée en France entre 1990 et 2020 (Mauhin et al, 2024).

III. EVOLUTION

Le pronostic est directement corrélé au phénotype de la maladie. Les patients avec phénotype viscéral chronique ont le meilleur pronostic. Les enfants atteints d'une forme infantile neuro-viscérale décèdent habituellement avant l'âge de 3 ans. Les patients avec le phénotype intermédiaire ont une espérance de vie diminuée par rapport aux patients atteints de la forme chronique viscérale.

1. Chez l'enfant

Les deux principales causes de décès liées à l'ASMD sont des causes pulmonaires (insuffisance respiratoire) et des causes hépatiques (cirrhose, insuffisance hépatique). (McGovern et al, 2021). L'atteinte pulmonaire interstitielle avec DLCO < 50 % d'une part et la splénomégalie volumineuse > 15 X la normale ainsi que la splénectomie d'autre part sont

des facteurs de mauvais pronostic et des facteurs prédictifs de mortalité (McGovern et al, 2021).

L'atteinte pulmonaire : elle est progressive et peut débuter précocement dans l'enfance; les manifestations cliniques sont variables allant de formes asymptomatiques à l'insuffisance respiratoire. Environ la moitié des patients ont une dyspnée et des infections pulmonaires (Borie et al, 2021). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et la mesure de la DLCO montrent une réduction des volumes pulmonaires avec diminution de la capacité vitale fonctionnelle (CVF) chez 42 % des patients et de la DLCO chez 75 % des patients.

L'atteinte hépatique : l'élévation des transaminases est habituelle dès le diagnostic, le plus souvent relativement stable dans le temps et non corrélée à la gravité de l'atteinte hépatique . L'hépatomégalie est fréquente (73 %) (McGovern et al, 2017) et le retentissement sur la fonction hépatique peut débuter précocement dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. L'évolution vers la fibrose et même la cirrhose voire une insuffisance hépatique fulminante sont rapportées y compris dans l'enfance (Labrune et al, 1991).

La splénomégalie et les complications hémorragiques : la splénomégalie est un signe clé de révélation de la maladie (chez l'enfant, > 90% des patients (McGovern et al, 2017). Elle peut être très volumineuse et douloureuse, avec retentissement sur la prise alimentaire. Elle est accompagnée de saignements (épistaxis surtout) dans un tiers des cas secondaires à une diminution de facteurs de coagulation et/ou à une thrombopénie associée. La splénectomie est un facteur de risque de décès précoce (McGovern et al, 2017).

Les complications osseuses : les douleurs osseuses et/ou articulaires sont fréquentes surtout au niveau des membres inférieurs et parfois du dos (60 % des enfants) (McGovern et al, 2017 ; Wasserstein et al, 2015). L'ostéopénie et parfois l'ostéoporose à un âge jeune comportent un risque fracturaire (Hollak et al, 2012).

Le retard de croissance et le retard pubertaire : l'infléchissement statural est plus marqué autour de l'adolescence probablement en rapport avec un retard pubertaire puis la taille à l'âge adulte est normale ou normale basse. (McGovern et al, 2021 ; Diaz et al, 2021).

2. Chez l'adulte

L'atteinte pulmonaire : il s'agit principalement de pneumopathies interstitielles diffuses (PID). La PID peut être diagnostiquée de la naissance jusqu'à 50 ans, peut précéder le diagnostic de l'ASMD ou se développer au cours du suivi (Guillemot et al, 2007 ; Capron et al, 2019). Lorsqu'ils sont présents, les symptômes respiratoires sont généralement légers : toux, dyspnée ou infections respiratoires récurrentes (McGovern et al, 2008). Cependant, une PID progressive conduisant à une insuffisance pulmonaire et au décès est possible (Guillemot et al, 2007).

Près de 90% des patients NP-B présentent une PID au scanner (Mendelson et al, 2006). Les anomalies les plus fréquentes sont des opacités en verre dépoli (100%), des épaississements des septa interlobulaires (100%) et des lignes intralobulaires (90-100%). La superposition de verre dépoli et d'épaississement septaux (« *crazy paving pattern* ») s'observe chez 40% des patients environ. Des kystes, des opacités nodulaires, des épaississements péribronchovasculaires, des atélectasies segmentaires, des bronchectasies et de l'emphysème sont rares. Les opacités en verre dépoli sont généralement focales (75%) et peuvent prédominer dans les zones pulmonaires supérieures, tandis que les réticulations prédominent dans les zones basales. Des nodules pulmonaires calcifiés peuvent également être observés. L'atteinte pulmonaire est bilatérale sans prédominance latérale (Mendelson et al, 2006).

Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) confirme généralement le diagnostic, montrant une augmentation de la cellularité (médiane de $1,5 \times 10^6/\text{ml}$) et de grands histiocytes

multivacuolés contenant des granules colorés en bleu profond (cellules de Niemann-Pick, ou histiocytes « bleu de mer ») (Mauhin et al, Rev Mal Respir 2022). Ces mêmes histiocytes peuvent être observés dans les biopsies bronchiques. Une biopsie pulmonaire n'est pas nécessaire pour le diagnostic, mais lorsqu'elle est réalisée, elle montre la présence de macrophages spumeux situés dans les alvéoles et dans les cloisons alvéolaires épaissies (Guillemot et al, 2007). L'inflammation est absente, mais une fibrose interstitielle modérée peut être observée (Guillemot et al, 2007).

La moitié des patients présentent un trouble ventilatoire restrictif avec une CVF en moyenne à 82% de la valeur prédite. Près de 75% des patients présentent une DLCO altérée, en moyenne à 60% de la valeur prédite (Guillemot et al, 2007). Une hypoxémie de repos est fréquente, touchant jusqu'à 85% des patients (Guillemot et al, 2007). La maladie est lentement progressive. Par ailleurs, la diminution moyenne annuelle observée du volume expiratoire maximum en 1 s (VEMS), de la CVF et de la DLCO est respectivement de -1,6%, -0,1% et -0,4%.

L'atteinte hépatique peut évoluer vers la stéato-hépatite, la cirrhose (Lidove et al, 2015) et être le lit d'un carcinome hépatocellulaire.

La splénomégalie peut être à l'origine d'un syndrome hémorragique secondaire à la thrombopénie.. Il existe également un risque de rupture splénique. Un traitement conservateur sera privilégié autant que possible.

En cas de splénectomie, le surrisque infectieux nécessitera la mise en place des mesures préventives habituelles (vaccination, antibioprophylaxie).

L'atteinte osseuse est moins fréquente que dans la maladie de Gaucher type 1 mais une ostéopénie peut évoluer vers l'ostéoporose avec un risque fracturaire précoce (Hollak et al, 2012).

Des complications cardiovasculaires (valvulopathies, calcifications valvulaires, troubles du rythme) peuvent apparaître chez l'adulte : le profil lipidique est « théoriquement » athérogène avec un HDL cholestérol bas et un LDL cholestérol et des triglycérides modérément élevés chez l'enfant et chez l'adulte. Des anomalies coronariennes sont rapportées (9% de la population NP-B sur 103 patients) y compris chez l'enfant (score calcique élevé chez 18 patients NP-B > 18 ans préjugant d'un risque d'athérosclérose précoce (McGovern et al, 2017). L'impact de ces anomalies est encore mal connu.

IV. PRONOSTIC

L'espérance de vie des patients avec ASMD viscéral est très variable selon les publications et probablement les mutations en question, avec un âge moyen de décès de 25 ans et des décès observés entre 2 et 72 ans dans les cohortes historiques anglo-saxonnes. En France, l'âge médian de survie global est inconnu. Au sein d'une cohorte de 94 patients avec ASMD chronique viscéral, on observait un taux de mortalité de 10,6% concernant en grande majorité des patients adultes (80%) avec un âge médian au décès de 58,5 ans (Mauhin et al, 2024). Dans cette cohorte française, le cancer était la première cause de mortalité (50%) suivi des complications post-opératoires de transplantation hépatique (20%) puis d'une atteinte cardio-vasculaire.

Cette épidémiologie française diffère des données anglo-saxonnes où le pronostic semble plus sombre avec une mortalité de 19% observés chez les moins de 21 ans (McGovern et al, 2013). Dans les études anglo-saxonnes sur l'ASMD viscéral, l'atteinte respiratoire est à l'origine de près de 25% des décès mais compte pour 44 % des décès chez les patients diagnostiqués à l'âge adulte. La cause de décès retenue est alors majoritairement l'insuffisance respiratoire (82%) plus ou moins associée à une pneumopathie infectieuse

(30%) et quelques cas d'embolie pulmonaire (4%). Les autres causes mentionnées sont l'atteinte hépatique pour 25% également. Un surrisque cardio-vasculaire associé au profil lipidique athérogène est évoqué mais n'a pas été prouvé. Par analogie avec la maladie de Gaucher, un surrisque de gammopathie est suspecté, quelques cas ont été décrits chez l'adulte avec risque d'évolution vers le myélome (Lidove et al, 2017 ; Portier et al, 2022).

L'âge médian de décès des patients avec forme intermédiaire était plus précoce à 8,5 [écart-type 3,0–30,9] correspondant à un âge de survie médian estimé à 11,4 ans [IC95% 5,5–18,5] (Mauhin et al, 2024). Les causes de mortalité des patients avec forme intermédiaire étaient majoritairement inconnues.

Le pronostic de la forme infantile neuro-viscérale est sombre avec un âge médian de survie globale observée de 2 ans [IC95% 1,8 – 2,7 ans] en France entre 1990 et 2020 (Mauhin et al, 2024).

V. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic biochimique

Le diagnostic biochimique repose sur la mise en évidence d'un déficit de l'activité de la sphingomyélinase acide. En cas de déficit, l'analyse moléculaire du gène *SMPD1* sera réalisée pour confirmer le diagnostic et déterminer le génotype. (**annexe 2**).

La mesure de l'activité enzymatique doit être effectuée par un laboratoire de biologie médicale de référence (LBMR) (**annexe 3**). Cette mesure peut être réalisée sur des taches de sang déposées sur papier buvard par spectrométrie de masse en tandem avec comme substrat un analogue de la sphingomyéline (trousse commerciale permettant l'analyse en multiplex). Il est possible de diagnostiquer, entre autres, sur le même échantillon, la maladie de Gaucher (déficit en beta-glucosidase acide ou beta-glucocérébrosidase) dont la présentation clinique peut être similaire.

L'expertise biologique est importante pour l'interprétation des résultats, tout particulièrement sur taches de sang (Elbin et al, 2011), et tout résultat anormal ou douteux doit être confirmé par des analyses complémentaires.

Le dosage sur leucocytes sanguins, fibroblastes dermiques en culture ou autres cellules (utilisant un substrat naturel radiomarké) n'est plus réalisé en France.

La détermination de l'activité de la sphingomyélinase acide peut être accompagnée d'autres dosages (cf. paragraphe Biomarqueurs) :

- Le dosage des « lysosphingomyélines » (lysosphingomyéline (LysoSM) et N-palmitoyl-O-phosphocholinesérine, anciennement appelée Lysosphingomyéline-509 (LysoSM509/PPCS)).
- Le dosage des oxystérols (cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol (C-triol) et 7-cétocholestérol (7KC)).
- La mesure de l'activité enzymatique de la chitotriosidase.
-

2. Diagnostic cytologique

Le myélogramme n'est pas recommandé pour réaliser le diagnostic de l'ASMD. S'il est réalisé (lors de l'exploration d'une thrombopénie et/ou d'une splénomégalie), il peut révéler la présence d'histiocytes/macrophages d'aspect caractéristique (cellules de Pick : cellules spumeuses, au contenu « mûriforme » et/ou histiocytes bleu de mer). La présence de ces

cellules n'est pas pathognomonique de l'ASMD ; elles peuvent se voir dans d'autres maladies lysosomales (en particulier la maladie de Niemann-Pick type C (NP-C)) ou non lysosomales, même s'il existe des différences subtiles.

L'analyse cytologique d'un échantillon de LBA peut révéler la présence de cellules spumeuses et soulever l'hypothèse d'ASMD.

Le frottis sanguin peut aussi révéler la présence de cellules de surcharge.

Dans ces situations, le diagnostic d'ASMD reste à confirmer (cf infra).

3. Les biomarqueurs

Plusieurs biomarqueurs plasmatiques présentent des taux anormalement élevés en cas d'ASMD. Malgré un manque de spécificité pour la plupart d'entre eux, ils peuvent constituer un premier test d'orientation avant de mesurer l'activité de la sphingomyélinase acide.

Dans les cas où l'activité résiduelle de la sphingomyélinase acide n'est pas effondrée, la mesure concomitante de biomarqueurs peut être utile.

a. Les « lyso-sphingomyélines »

Deux types de lipides peuvent être quantifiés par LC-MSMS à partir de plasma, de manière isolée ou en multiplex avec d'autres biomarqueurs notamment avec la glucosylsphingosine (maladie de Gaucher).

La lysosphingomyéline (LysoSM ; aussi appelée sphingosylphosphocholine ou sphingosylphosphorylcholine) est une molécule de sphingomyéline ayant perdu sa chaîne d'acide gras. La concentration de ce lipide est toujours augmentée voire très augmentée chez les patients atteints d'ASMD.

Une augmentation importante de la LysoSM n'est observée que dans l'ASMD, tandis qu'une faible élévation est parfois retrouvée dans la maladie NP-C (Wasserstein et al, Orphanet J Rare Dis 2023).

Les taux plasmatiques de LysoSM sont également utilisés dans le suivi de la réponse à l'enzymothérapie substitutive chez les patients ASMD où il est observé une décroissance des taux sous traitement (Diaz et al, 2021 ; Wasserstein et al, 2022; Wasserstein et al, Orphanet J Rare Dis 2023).

Une étude pilote suggère aussi qu'ils sont positivement associés au degré de sévérité clinique des patients (Breilyn et al, 2022).

La concentration de LysoSM509/PPCS, qui peut être mesurée en parallèle, est toujours élevée chez les patients atteints d'ASMD, mais aussi chez les patients NP-C (Giese et al, 2015; Sidhu et al, 2020) et de manière non spécifique dans d'autres maladies lysosomales (maladie de Gaucher : élévation très modérée ; déficit en lipase acide lysosomale) ou métaboliques (dyslipidémies,...).

Pour le diagnostic d'ASMD, la mesure des concentrations de LysoSM et de LysoSM509/PPCS est également possible sur taches de sang (Polo et al, 2019, Kubaski et al, 2022).

b. Les oxystérols

Le cholestane-3 β ,5 α ,6 β -triol (C-triol) et le 7-cétocholestérol (7KC), dosés par LC-MSMS, sont des marqueurs plasmatiques initialement décrits dans le NP-C. Leur concentration est également élevée dans l'ASMD (Klinke et al, 2015). Le C-triol et surtout le 7KC sont aussi augmentés dans d'autres maladies, notamment le déficit en lipase acide lysosomale, la xanthomatose cérébrotendineuse, certaines dyslipidémies,... Leur dosage ne peut pas être réalisé sur taches de sang du fait d'un manque de stabilité.

La concentration plasmatique du dérivé de l'acide biliaire N-(3 β ,5 α ,6 β -trihydroxycholan-24-oyl)glycine est également augmentée dans les cas de NP-C et d'ASMD (Sidhu et al, 2020).

c. La chitotriosidase

L'activité de la chitotriosidase, une chitinase humaine sécrétée par les macrophages, est facilement mesurée par fluorimétrie dans le plasma.

Marqueur initialement décrit comme très augmenté dans la maladie de Gaucher, son activité est fréquemment augmentée de manière modérée chez les patients atteints d'ASMD, mais aussi de façon plus inconstante dans d'autres maladies lysosomales (NP-C, gangliosidose à GM1, maladies de Krabbe et Fabry) et dans certaines autres pathologies dans lesquelles les macrophages sont activés (sarcoïdose, leishmaniose,...).

Son dosage est encore proposé par certains laboratoires comme premier test de dépistage dès qu'une maladie lysosomale est suspectée, malgré son manque de spécificité et le fait que de nombreux individus présentent un déficit d'activité partiel (30%) ou complet (8%), rendant impossible son utilisation comme marqueur diagnostique.

Une décroissance de ce biomarqueur sous enzymothérapie substitutive a été décrite, permettant son utilisation comme marqueur de suivi de traitement en parallèle de la mesure de la LysoSM plasmatique.

4. Analyse du gène *SMPD1*

L'analyse du gène *SMPD1* localisé en 11p15.1–11p15.4, codant pour la sphingomyélinase acide (NM_000543.5), doit être réalisée chez tous les patients et permet de confirmer le diagnostic. Il s'agit d'un petit gène de 6 exons et d'une taille de 5 Kb. La protéine fait 631 acides aminés. Une particularité de ce gène est la présence de deux codons starts (ATG 1 et 33) en phase.

Plus de 290 variants pathogènes (mutations) ont été décrits sur ce gène. Les mutations de type faux-sens sont les plus fréquentes (Zampieri et al, 2016).

Peu de corrélations génotype/phénotype fermement établies existent. Néanmoins, le variant fréquent p.Arg610del (anciennement dénommé R608del) est toujours associé à un phénotype chronique viscéral (type B). Il est particulièrement fréquent en France, en Espagne et surtout en Afrique du Nord (Lidove et al, 2017). Les variants p.Phe333SerfsTer52, p.Leu304Pro ou p.Arg498Leu représentent 90% des allèles chez les patients NP type A d'origine juive Ashkenaze. Le variant p.Gln294Lys, initialement décrit chez des patients d'origine tchèque et slovaque (Pavlu-Pereira et al, 2005) et relativement fréquent en Europe centrale, est associé à une forme chronique neuroviscérale (type A/B). Le variant p.Trp393Gly, dont l'origine est roumaine gitane (Mihaylova et al, 2007), est fréquemment rencontré dans la région occidentale des Balkans.

Les variants p.His423Tyr et p.Lys578Asn sont associés à la forme neuro-viscérale AB, plus fréquente chez les patients originaires d'Arabie Saoudite (Simonaro et al, 2002).

Le variant p.W393G est associé avec une forme neuropsychiatrique, plus fréquente dans les populations d'origine Sinti ou Rom d'Europe de l'Est.

Le variant p.R610del (ancienne dénomination deltaR608) est le variant le plus fréquent, associé avec une forme viscérale chronique (Vanier et al, 1993). Cependant, un spectre de sévérité a été décrit dans la forme homozygote de ce variant.

D'autres variants pathogènes sont responsables de la forme B ou viscérale chronique : p.Leu139Pro, p.Ala198Pro, et p.Arg476Trp. En Chine, le variant p.Arg602His représente 9,3% des allèles.

Il faut noter une hétérogénéité phénotypique pour la même mutation, ce qui pourrait être lié à des facteurs épigénétiques, des gènes modificateurs ou une empreinte génomique parentale (paternelle). En effet, la région génomique 11p15 est connue pour être soumise à empreinte génomique. Le gène *SMPD1* est soumis à empreinte génomique paternelle par méthylation des cytosines des îlots CpG de l'allèle paternel et une influence prédominante (expression préférentielle) de la mutation maternelle dans la présentation clinique (Simorano et al, 2006)

VI. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

1. Chez l'enfant

(selon le tableau clinique)

Devant une hépatomégalie et/ou splénomégalie isolées, après avoir éliminé une cause infectieuse on évoquera :

- Une maladie de Gaucher (Cappellini et al, 2023).
- Une maladie de NP-C.
- Une maladie de Wolman. (déficit en lipase acide lysosomale)
- Une atteinte hématologique : l'ASMD peut mimer une leucémie ou autre maladie hématologique devant l'HSMG et la cytopénie. Le frottis sanguin ne retrouve pas de cellule blastique. Le myélogramme peut montrer des cellules de surcharge caractéristiques.

Devant une atteinte interstitielle pulmonaire, on évoquera une maladie de système telle qu'une connectivite, une infection ou une maladie de NP-C, entre autres.

Devant une cholestase néonatale sévère persistante on évoquera, outre les causes hépatiques connues, plusieurs maladies métaboliques dont :

- Une maladie de NP-C.
- Une maladie de Gaucher.
- Un déficit en mévalonate kinase.
- Une xanthomatose cérébrotendineuse.
- Un déficit en transaldolase.

Devant une atteinte neurologique avec splénomégalie, on évoquera :

- D'autres maladies de surcharge lysosomale dont la maladie de Gaucher de type 2 (chez le petit nourrisson) ou de type 3 et la maladie de NP-C.
- Certaines maladies systémiques, très rares chez l'enfant peuvent également comporter des signes neurologiques et une splénomégalie (histiocytoses, neurosarcoïdose).

2. Chez l'adulte

L'association hépato-splénomégalie et pneumopathie interstitielle fera évoquer

- Une sarcoïdose.
- Une maladie de Gaucher
- Une maladie de NP-C.
- Une polyarthrite rhumatoïde.
- Une histiocytose.
- De façon exceptionnelle une intolérance aux protéines dibasiques.

Une hépato et/ou splénomégalie isolée devront faire éliminer une hémopathie, une hémolyse chronique, une pathologie infectieuse, une hépatopathie chronique, une sarcoïdose, une maladie de Gaucher, entre autres.

Une pneumopathie interstitielle diffuse avec verre dépoli prédominant fera évoquer

- Causes aiguës : Infection, insuffisance cardiaque et hémorragie intra-alvéolaire.
- Pneumopathie interstitielle non spécifique de cause connue (connectivite) ou idiopathique.
- Pneumopathie interstitielle lymphocytaire.
- Sarcoïdose et granulomatose.
- Pneumopathie interstitielle desquamative.
- Pneumopathie d'hypersensibilité.

VII. ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT

Au cours de la consultation d'annonce au patient ou à ses représentants, une information sur l'ASMD et son type sera délivrée ainsi que sur son suivi et les différentes possibilités thérapeutiques.

On proposera une consultation de génétique et une prise en charge psychologique et sociale. La demande de consentement pour le génotypage aura lieu lors de cette consultation.

Le patient ou son représentant sera informé de l'existence d'associations de patients, nationales et internationales, et de la possibilité d'être inclus dans le registre français (**annexe 8**), dans la BANque nationale de données MALadies RAres (BAMARA). La carte d'urgence élaborée par le ministère de la Santé, sera remise et expliquée au malade et/ou à sa famille (**annexe 4**).

Le MT sera informé du diagnostic : il est un partenaire clé dans la prise en charge du patient.

VIII. CONSEIL GENETIQUE, DIAGNOSTIC PRENATAL

Le diagnostic établi, il est recommandé d'adresser le patient à un généticien qui pourra assurer au mieux le conseil génétique intra-familial :

- Dépister l'ASMD dans la fratrie (risque de 25%), et permettre un traitement précoce, le cas échéant.

- Discuter de l'intérêt de rechercher chez un individu majeur un éventuel statut hétérozygote pour la maladie chez les ascendants, collatéraux, et descendants du patient. Le dépistage d'une éventuelle hétérozygotie pour la maladie chez les conjoints est surtout utile en cas de consanguinité ou d'origine ethnique commune.

Un diagnostic prénatal (ou préimplantatoire) peut être proposé aux couples ayant un risque d'avoir un enfant atteint de forme grave d'ASMD, notamment de type A ou A/B. Ce diagnostic repose sur la recherche des variants du gène *SMPD1* précédemment identifiés chez le cas index familial et ses parents.

IX. EVALUATION INITIALE ET SUIVI

Liste des examens recommandés dans le suivi des patients ASMD tout type. Certains examens sont à réaliser spécifiquement dans les types A et A/B.

Proposition à adapter en fonction de l'état de chaque patient

L'évaluation à M6 est pertinente pour les patients venant de débiter un traitement.

Exploration		Bilan initial	M6	M12	M24/ Annuel	Justification
Habitus	Evaluation de la consommation d'alcool, de soda, de tabac, calcul de l'IMC	X	x	x	x	Hépatotoxicité. Limitation des facteurs de risque cardio-vasculaires et de cancers.
Evaluation générale	Echelle de qualité de vie : EQ-5D (adulte) / PedsQL (enfant)	x		x	x	Guide la prise en charge thérapeutique.
	Patient Reported Outcome : PGIS (Patient Global Impression of Severity)	x		x	x	
Bilan biologique	Numération Formule Sanguine (NFS)	x	x	x	x	Recherche de cytopénie.
	Bilan hépatique : transaminases, gammaglutamyl transférase (GGT), phosphatases alcalines (PAL) et bilirubine totale		x	x	x	Permet d'évaluer la progression de la dysfonction hépatique.
	Albumine				x	
	Hémostase (TP, TCA, +/- facteur V)		x	x	x	
	Ionogramme sanguin		x	x	x	
	Créatinine et évaluation du débit de filtration glomérulaire		x	x	x	
	Calcium, phosphore, 25(OH) vitamine D		x	x	x	
	Bilan lipidique			x	x	Mesure du profil lipidique.
	Glycémie à jeun			x	x	Comorbidités.
	Electrophorèse des protéines sériques			x	x	Recherche de gammopathie.
	Ferritinémie		x	x	x	
	Protéinurie			x	x	Recherche de glomérulopathie.
	Autres: TSH, Sérologies VIH, VHB, VHC					Comorbidités.
	Biomarqueurs		LysoSM + LysoSM509/PPCS	x	x	x
		x	x	x	x	
Exploration hépatique	Echographie hépatique avec étude doppler	x		x	x	
	IRM hépatique et splénique (grands enfants et adultes)	x		x	Tous les 2-3 ans	Evaluation des troubles hépatiques. Mesures radiologiques du foie et taille de la rate selon les besoins.
	Elastométrie	Non validée dans l'ASMD				Evalue la fibrose hépatique et la cirrhose.
	Biopsie hépatique	En cas de nodule suspect				
Explorations pulmonaires	Clinique, score de dyspnée MMRC	x	x	x	x	Évaluer les infections pulmonaires récurrentes. Évaluer la dyspnée.
	Scanner thoracique non injecté	x		si anormal : contrôle à 1 an si normal : tous les 5 ans		Evaluer l'étendue des anomalies interstitielles. Pas de corrélation clinico-radiologiques.
	Explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie, diffusion du CO) dès l'âge de 5-6 ans	x		x	x	Tests de la fonction pulmonaire.
Croissance et Explorations osseuses	Courbe de croissance (enfants)	x	x	x	x	
	Radiographie du squelette entier + âge osseux	chez enfant			x	A faire si douleurs osseuses.
	Ostéodensitométrie à partir de 5-6 ans	x	Tous les 3-4 ans			
Exploration cardiaque	Examen clinique	x		x	x	Recherche de valvulopathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, évaluation du risque cardio-vasculaire global.
	Echographie cardiaque	x		Tous les 2 ans		
	ECG	x		x	x	
Exploration neurologique	Examen clinique	x		x	x	
	Tests psychométriques, évaluation psychologique et comportementale adapté à l'âge (BECS, Brunet Lézine, WISC chez enfant, MMSE, WAIS chez adulte)	x		x		En fonction de l'âge clé du neurodéveloppement (6-12 ans) puis sur point d'appel
	IRM cérébrale	Sur point d'appel				Anomalies de la substance blanche. Atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse dans les formes neurologiques.
	Electroencéphalogramme (EEG)	Sur point d'appel				En cas d'évènements paroxystiques, de type crise focale, crise généralisée, absences, crises fébriles, ou en cas de régression neurologique inexpliquée
	Electroneuromyogramme (ENMG)	Sur point d'appel				Recherche de neuropathie sensitivo-motrice, devant une hyporéflexie, des mains ou pieds creux, un déficit moteur périphérique (proximal ou distal).
Exploration ophtalmologique	Fond d'œil	x				Recherche de macula rouge cerise.

X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Traitements symptomatiques

Chez les patients atteints d'une forme viscérale ou neuro-viscérale chronique, il est important de surveiller la croissance staturopondérale et d'introduire un support nutritionnel en cas de retard de croissance.

Les vaccinations doivent être mises à jour, notamment les vaccinations anti-hépatite A et hépatite B, ainsi que les vaccinations contre les germes encapsulés (pneumocoque et méningocoque), anti-covid19 en particulier chez les adultes et la vaccination antigrippale.

Les apports en calcium et en vitamine D3 doivent être suffisants et une supplémentation peut être nécessaire pour maintenir le taux de vitamine 25-OH D3 dans les normes (> 30 ng/mL), et pour prévenir l'ostéoporose ([Calcul des apports calciques quotidiens \(grio.org\)](http://Calcul des apports calciques quotidiens (grio.org))) en pratiquant une activité physique régulière. L'usage de bisphosphonates est à éviter du fait d'une activité inhibitrice de la sphingomyélinase acide *in vitro* (Arenz, 2010).

Concernant l'atteinte hépatique, la consommation excessive de sucre notamment par les sodas et l'alcool est à éviter.

Il faut éviter la prise de certains médicaments type Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) ou anti-agrégants en cas d'hypertension portale possible ou avérée du fait du risque de saignement (discussion au cas par cas). En cas de forme hépatique sévère, une évaluation en CR/CC-MR est indiquée pour discuter du suivi et des possibilités de transplantation.

Compte tenu du risque de saignement et d'un risque de rupture de rate, il est prudent d'éviter les sports violents et de contact, mais la pratique des autres types de sports est possible et même conseillée.

La splénectomie est en général contre-indiquée dans cette pathologie compte tenu du risque de dégradation de l'atteinte respiratoire au décours de l'intervention (Wasserstein et al, 2019).

Sur le plan respiratoire, une oxygénothérapie au long cours peut être nécessaire en cas d'hypoxémie sévère. La consommation de tabac est fortement déconseillée compte tenu du risque d'insuffisance respiratoire chronique.

Il n'y a pas de preuve d'intérêt de la prescription de statines et autre hypolipémiant chez l'enfant. Cela peut être envisagé chez l'adulte même si aucune étude n'en a démontré l'intérêt.

La délivrance d'une carte d'urgence spécifique de l'ASMD mentionnant le risque d'accident hémorragique, de rupture splénique, de pneumopathie interstitielle est nécessaire (**annexe 4**).

Les particularités du traitement symptomatique et de la prise en charge de la douleur chez les formes de type A est indiquée en **annexe 5**.

2. Traitement spécifique

Le seul traitement enzymatique substitutif (TES) disponible à ce jour est l'olipudase alfa depuis 2022 ([Résumé des Caractéristiques du Produit](#), (RCP), en perfusions intra-veineuses tous les 14 jours. La sphingomyélinase acide humaine recombinante réduit l'accumulation

organique de sphingomyéline des patients ASMD. Le TES sera mis en place en lien avec un CR/C-MR.

Le TES s'adresse aux patients ayant des manifestations d'ASMD de type B et A/B. Ce TES ne passe pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) et n'est donc pas indiqué dans la forme de type A.

Le TES est pris en charge actuellement par la sécurité sociale (fixation du prix du médicament en attente).

Au décours de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) du CETLv (**annexe 6**), des critères de mise sous traitement par olipudase alfa et de priorisation des patients, au moment où débutait l'accès précoce en France, ont été définis :

- **Patients non éligibles** : pronostic vital péjoratif à court terme.
➔ Pas d'accès à l'enzymothérapie.
- **Groupe 1** : patients avec atteintes sévères (dyspnée/ DLCO < 50%, plaquettes < 50G/L +/-saignements, douleur abdominale).
➔ Accès à l'enzymothérapie urgent.
- **Groupe 2** : patients avec atteintes modérées (DLCO 50 - 70%, plaquettes 50 - 100 G/L en l'absence de saignement).
➔ Accès à l'enzymothérapie au cas par cas soumis à l'approbation du CETLv dans le cadre des RCP.
- **Groupe 3** : patients symptomatiques avec atteintes légères (DLCO > 70%, plaquettes > 100 G/L, hépato/splénomégalie non symptomatique).
➔ Accès à l'enzymothérapie au cas par cas soumis à l'approbation du CETLv dans le cadre de RCP.
- **Groupe 4** : patients asymptomatiques et/ou avec atteintes minimales..
➔ Surveillance, réévaluations régulières, au minimum annuelles (imagerie hépato-splénique, EFR-DLCO, biologie) et accès à l'enzymothérapie plus tard, ou pas de traitement.

Ces données ont été publiées (Mauhin et al, J Clin Med 2022). Elles incluent une réflexion concernant les patients pédiatriques. Une cassure de la courbe de croissance est retenue comme une indication potentielle chez l'enfant.

Une initiative complémentaire de collègues hollandais a été rapportée récemment (Eskes et al, J Inherit Metab Dis 2024).

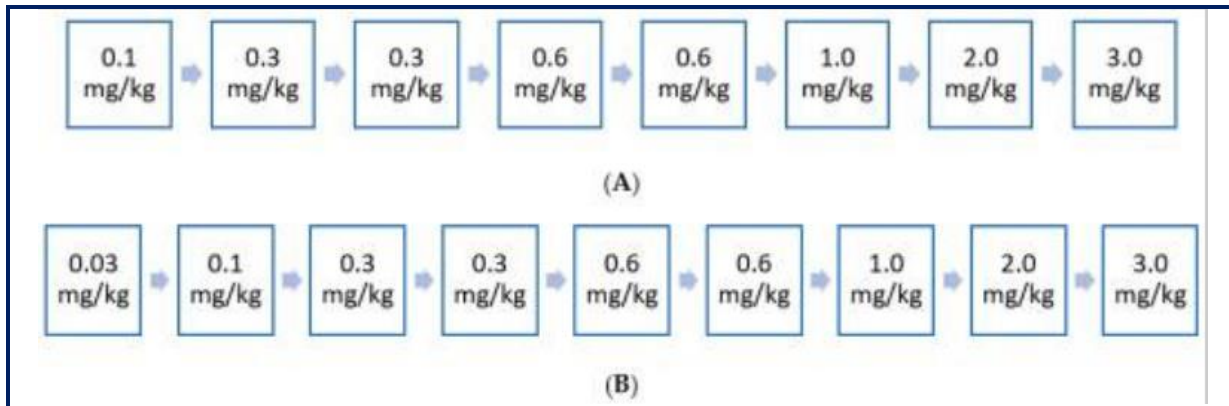
L'initiation du traitement nécessite une escalade de dose en hospitalisation de jour sur une durée de 4 mois avant relais possible à domicile du fait du relargage possiblement massif des lipides bioactifs pro-inflammatoires que sont les céramides avec un risque de choc cytokinique (Wasserstein et al, 2022 ; McGovern et al, 2016). Avec un tel protocole d'escalade de dose, la tolérance du traitement est en général très bonne.

Un cas d'anaphylaxie chez un enfant avec protocole de désensibilisation et réintroduction de l'enzymothérapie a été rapporté récemment (Fiori et al, 2024).

Schéma de l'escalade de doses

(A) Escalade de doses chez les patients adultes.

(B) Escalade de doses chez les enfants.



La durée des perfusions est en moyenne de 3h40 minutes (sauf dose initiale). La durée de surveillance après la fin de la perfusion est de 2 heures durant l'escalade de doses, puis peut être réduite à 1 heure quand la tolérance est établie.

Il n'y a pas à ce jour d'expérience de diminution de la durée des perfusions.

Il n'y a pas de traitement oral disponible à ce jour

En pratique

Comment organiser les arrêts, reprises des traitements en fonction du nombre de perfusions successives « sautées » ?

- Une perfusion manquée après escalade de dose terminée : poursuivre 3 mg/kg ou dose maximale tolérée

Plusieurs cas concrets : angine, bronchite, ambulance oublie de venir, vacances prévues de longue date, ...

- Deux perfusions consécutives manquées après escalade de dose terminée : décroître à 2 mg/kg ou palier inférieur à la dose maximale tolérée (une patiente dans ce cas dans l'accès précoce adulte).
- Trois perfusions manquées après escalade de dose terminée : retour à 0,1 mg/kg et escalade de dose comme chez un patient naïf de traitement.

Interactions médicamenteuses

Certains médicaments interfèrent avec la sphingomyélinase acide. C'est le cas de certains médicaments psychotropes, avec des données uniquement in vitro. Il n'y a pas à ce jour de restriction d'indication de l'olipudase alfa si un patient est traité préalablement et/ou conjointement avec psychotropes.

Les bisphosphonates sont des inhibiteurs puissants de la sphingomyélinase acide et devront être évités en cas d'ostéoporose (Arenz C, 2010).

Principaux résultats obtenus chez l'adulte :

L'olipudase alfa a montré dans un essai de phase 2-3 randomisé contre placebo :

- une amélioration de la DLCO (+22 % vs +3 % ; $p = 0,0004$)
- une diminution de la taille de la rate (-39 % vs +0,5 % ; $p < 0,0001$) à 1 an (Wasserstein et al, 2022).

Ces résultats ont été confirmés à 2 ans (Wasserstein et al, 2023). Des résultats avec plus de 6 ans de recul sont également disponibles (Lachmann et al, 2023).

L'efficacité du traitement par olipudase alfa doit être monitorée avec mesure du volume du foie et de la rate, de la fonction pulmonaire (DLCO), des paramètres hématologiques, du profil lipidique plasmatique, et des biomarqueurs sanguins.

Les aspects concrets pour les patients, les familles, et les soignants ont été publiés récemment (Raebel et al, 2024 ; Pokrzywinski et al, 2023).

Plus de 40 patients, majoritairement des adultes, sont actuellement traités par olipudase alfa en France.

Les données françaises concernant ces patients ayant initié un traitement en accès précoce seront complémentaires des données recueillies chez les patients majeurs traités dans les essais thérapeutiques (Diaz et al, 2021 ; Wasserstein et al, 2022).

Ces données seront idéalement collectées dans le registre national en cours de création et serviront à développer de futurs guides de bonnes pratiques.

Perspectives et questions non encore résolues

Quel est le meilleur moment pour initier le traitement ?

Une fois le diagnostic confirmé, la discussion de débiter ou non l'olipudase alfa pourra être menée avec l'aide de la RCP, en respectant la volonté du patient, de la patiente (décision médicale partagée).

Il existe peut-être un point de non-retour concernant certains aspects de la maladie (fibrose hépatique, atteinte pulmonaire interstitielle fibrosante), mais ceci n'est pas clairement démontré à ce jour.

Dans certains cas l'interruption temporaire ou l'arrêt du traitement peuvent être discutés en RCP en fonction de l'évolution sous traitement depuis plusieurs années.

Quelle est la pertinence de débiter l'olipudase alfa chez patients âgés de plus de 65 ans avec phénotype peu sévère ?

Des observations ont été discutées ces dernières années au cours de RCP, en respectant la décision médicale partagée.

3. Autres traitements

a. Transplantation hépatique (TH)

Plusieurs cas de TH à l'âge adulte (Mendes et al, 2012 ; Coelho et al, 2015) ou pédiatrique (Liu et al, 2019) ont été rapportés chez des patients atteints d'une forme viscérale chronique (NP-B ou NP-B variant).

La TH permet de restaurer une fonction hépatique normale, corrige la dyslipidémie et permet un rattrapage staturo-pondéral chez l'enfant. Il n'a pas été observé de récurrence de la maladie sur le greffon hépatique. La TH permet aussi l'amélioration voire la correction complète de l'atteinte respiratoire à la fois sur le plan clinique, fonctionnel et radiologique, notamment chez l'enfant (Liu et al, 2019), probablement du fait de la sécrétion de l'enzyme dans le plasma par les hépatocytes transplantés.

La durée du suivi rapportée est trop faible pour connaître l'effet de la TH sur l'atteinte neurologique des formes neuroviscérales. Du fait du développement d'une ERT (olipudase alfa) capable d'arrêter la progression de la pathologie hépatique et respiratoire, la TH a aujourd'hui de moins de moins de place dans la prise en charge de ces patients. Néanmoins, elle garde une indication dans les formes avec atteinte hépatique sévère (cirrhose décompensée, insuffisance hépatique), avec de bons résultats.

b. Transplantation pulmonaire (TP)

Plusieurs cas de TP ont été rapportés. Les complications décrites renvoient à la physiopathologie de la maladie (Mannem et al, 2019 ; Lidove et al, 2019).

c. Greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches hématopoïétiques a été utilisée historiquement chez certains patients avec une forme viscérale (NP-B), avec une mortalité majeure (5 des 6 patients dans l'étude de Cassiman et al.) et n'est plus aujourd'hui considérée comme une option thérapeutique dans cette pathologie (Cassiman et al, 2016).

XI. SITUATIONS PARTICULIERES

1. Grossesse

L'expérience des grossesses survenues chez les patientes atteintes d'une ASMD de type B et spécifiquement rapportées dans la littérature se limite à 4 cas publiés entre 1982 et 2022. Les grossesses se sont bien déroulées mais un cas de retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été décrit en fin de grossesse à partir de la 32^{ème} semaine. En revanche la période du postpartum est plus à risque : elle a été compliquée dans 2 cas d'une hémorragie du postpartum après césariennes dont un cas ayant entraîné le décès, et dans 2 cas d'événements infectieux sans gravité, dont une pyélonéphrite (Fried et al, 1982; Porter et al, 1997 ; Tanacan et al, 2018 ; Beck et al, 2022). Dans notre expérience et dans celle tirée de séries personnelles, les données sont rassurantes (Wasserstein et al, 2019). Toutefois, le spectre des atteintes de cette maladie conduit à encadrer le projet et le déroulé de la grossesse qui font face à plusieurs enjeux. La grossesse peut en effet exposer à une aggravation de certaines atteintes. C'est donc idéalement en période pré-

conceptionnelle que doit être réactualisée l'évaluation du retentissement d'organe, en fonction de l'ancienneté du bilan annuel et selon les modalités définies dans le tableau de suivi (p18). Cela justifie une prise en charge multidisciplinaire : le médecin référent pour l'ASMD, le pneumologue, l'hépatologue, le spécialiste de l'hémostase, l'obstétricien, l'anesthésiste. La consultation pré-conceptionnelle avec les différents spécialistes impliqués aura pour but de définir le risque maternel et fœtal et d'en informer la patiente.

Sur le plan hématologique, il existe une tendance naturelle à la thrombopénie gravidique qui se surajoute à celle de l'ASMD. Cela peut parfois conduire à contre-indiquer certaines prises en charge anesthésiques (péridurale et rachianesthésie en général contre-indiquées pour un seuil plaquettaire < 75 G/L) et à exposer à une hémorragie en per ou post partum, bien que les paramètres de coagulation durant la grossesse et en postpartum évoluent naturellement vers un statut prothrombotique. L'anémie et la leucopénie peuvent aussi s'aggraver.

Sur le plan hépatosplénique, l'inondation oestrogénique au cours de la grossesse chez une femme non malade peut favoriser dans certains cas le développement d'hépatopathies, comme par exemple la survenue d'une cholestase gravidique. Ce type de complication n'a pas été spécifiquement rapporté chez une patiente ASMD et la présence d'une hépatopathie (par exemple au stade de fibrose) n'est pas une contre-indication en soi à la grossesse. Cependant, le risque lié à l'hypertension portale doit être évalué : il est important par exemple de discuter au cas par cas de l'indication d'une fibroscopie œsogastroduodénale. En effet, l'hypervolémie liée à la grossesse augmente la circulation splanchnique et peut exposer à faire saigner d'éventuelles varices œsophagiennes ou aggraver la séquestration splénique. De plus, en cas d'antécédent d'hématome spontané de la rate, le risque de récurrence d'un hématome provoqué par les mouvements actifs fœtaux ne peut être exclu. En cas de cirrhose sous-jacente et en fonction de son stade, un avis spécialisé sera nécessaire pour évaluer le risque maternel, et notamment le risque de syndrome hépatopulmonaire qui aggraverait la situation respiratoire.

Sur le plan respiratoire, la grossesse induit plusieurs modifications physiologiques pour répondre aux besoins accrus en oxygène du fœtus et de la mère, essentiellement en augmentant le volume courant et le volume minute, tandis qu'il existe une diminution de certains paramètres comme la capacité résiduelle fonctionnelle du fait de l'élévation du diaphragme par l'augmentation du volume de l'abdomen. Dans le cadre d'un projet de grossesse chez une patiente avec ASMD, le type et la fréquence du suivi pneumologique seront adaptés au degré de sévérité de l'atteinte fonctionnelle respiratoire (notamment du niveau de la CVF et la DLCO). Ainsi, l'évaluation peut-être trimestrielle ou plus rapprochée. Lors de la grossesse, il est recommandé d'être particulièrement vigilant sur les paramètres tels que la PO₂, la saturation de repos et d'effort, l'hypercapnie au réveil et des épisodes de désaturations nocturnes. Il est de plus impératif de vérifier l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui aggraverait le risque de morbidité/mortalité.

Sur le plan cardiaque, la sévérité de la valvulopathie et son impact sur la fonction cardiaque peuvent déterminer une éventuelle réserve au projet de grossesse. Une insuffisance mitrale ou aortique sévère avec dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection <40%), peuvent s'aggraver avec la volémie accrue de la

grossesse. La recherche d'une éventuelle hypertension pulmonaire sera systématique. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et de l'American Heart Association (AHA) fournissent des lignes directrices détaillées sur la gestion des valvulopathies pendant la grossesse, insistant sur l'importance d'une évaluation préconceptionnelle. En pratique, il n'a pas été rapporté à ce jour dans la littérature une situation pour laquelle la grossesse avait aggravé la situation cardiaque d'une patiente ASMD.

Grossesse et traitement par enzymothérapie substitutive

Il n'y a pas de données dans la littérature ou dans les bases de pharmacovigilance nationale et internationale sur la survenue de grossesses sous olipudase alfa. Les données chez les souris gravides, soumises à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux chez l'Homme à la dose thérapeutique, suggèrent un risque d'exencéphalie accru. D'autres études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Nous proposons donc ce qui est mentionné dans la RCP : « *l'olipudase alfa n'est pas recommandé pendant la grossesse sauf si les bénéfices potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels, y compris ceux pour le fœtus* ».

2. Accouchement

Il est recommandé que la patiente soit prise en charge dans une maternité niveau III.

L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué. L'anesthésie péridurale ou rachianesthésie si la situation au niveau de l'hémostase le permet (taux de plaquettes) comporte moins de risque sur le plan respiratoire qu'une anesthésie générale. Le risque d'hémorragie du postpartum oblige à une surveillance particulièrement rapprochée. Une antibiothérapie prophylactique pourra être proposée.

3. Contraception

L'usage des œstrogènes est classiquement contre-indiqué compte tenu de l'hépatopathie sous-jacente et de la dyslipidémie. La contraception mécanique, les spermicides et autres procédés locaux non hormonaux sont autorisés. En revanche, les moyens contraceptifs suivants sont envisageables : progestatif par voie orale ou sous-cutanée (implant), dispositif Intra-Utérin (DIU) plutôt est de nature hormonale (lévonorgestrel) car il tend à réduire les saignements. Le DIU au cuivre est plutôt déconseillé du fait du risque de saignements accrus. La pose d'un DIU sera à discuter au cas par cas en fonction des antécédents hémorragiques avec l'équipe de gynécologie et d'hémostase locale.

4. Allaitement et traitement par enzymothérapie substitutive

On ne sait pas si l'olipudase alfa est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion d'olipudase alfa dans le lait animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par olipudase en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

5. La transition enfant-adulte

La transition est un processus intentionnel, progressif et coordonné ayant pour finalité de permettre aux enfants et jeunes adultes de passer d'un système de soins pédiatrique à un système de soins adulte, en les préparant à prendre en charge leur vie et leur santé à l'âge adulte.

Cette période de transition nécessaire, est associée à un risque de dégradation de l'état de santé ou de la qualité de vie.

De ce fait, son anticipation et sa réalisation sont cruciales à la bonne poursuite du soin et à l'autonomisation des patients.

La transition doit être abordée dès le début de l'adolescence, et expliquée aux patients, parents et soignants. Les principaux éléments identifiés comme cruciaux sont la fourniture de documents explicatifs, le transfert du dossier vers le service adulte et/ou la remise d'une copie du dossier au patient, la désignation d'un coordonnateur de transition, la visite du département adulte en amont du transfert de soin proprement dit. De même, l'identification du réseau de soin et des différents correspondants et procédures en médecine adulte doit être abordé.

Le transfert de soin proprement dit a lieu en fonction de la maturité du patient. Le processus comporte une ou des consultations conjointes avec médecins pédiatres et d'adultes, d'abord dans l'unité pédiatrique puis dans l'unité adulte.

Dans la mesure du possible, la transition peut s'appuyer sur des outils, programmes d'éducation thérapeutique et associations de patients (**annexe 7**).

XII. PRISE EN CHARGE SOCIALE

Prise en charge sociale du handicap

La vie des patients et de leur famille tant sur le plan social, que scolaire ou professionnel, est profondément bouleversée par l'ASMD. L'information et l'accompagnement des patients et de leur famille sur leurs droits, les aides possibles, et le cas échéant l'orientation vers des structures et institutions appropriées contribuent à l'amélioration de leur qualité de vie.

Les aides financières et sociales :

- Par la sécurité sociale (SS)

Les patients atteints d'ASMD bénéficient d'une exonération du ticket modérateur, avec une prise en charge à 100% des frais de santé qui sont liés à la pathologie au titre de l'ALD (ALD 17). Il reste nécessaire que le patient bénéficie d'une couverture santé (PUMa, CSS, AME...) car le forfait journalier ou les spécialités (comme les hôpitaux de jour) ne sont pas couverts par le 100%. Selon les ressources familiales, des aides financières peuvent être attribuées pour financer une mutuelle par exemple (ACS).

Les frais de transports pour se rendre auprès d'un centre de référence/compétence situé à plus de 150 km du domicile sont pris en charge sous condition d'avoir déposé, en amont des rendez-vous (sauf situation d'urgence), une demande d'entente préalable sur laquelle figure expressément le cachet du centre de référence/compétence. La SS doit avoir notifié son acceptation. Le centre de

référence/compétence doit être celui le plus proche du domicile du patient, sous risque de refus et nécessité de fournir une justification lors du recours.

- Par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF)

Les parents de patients mineurs qui doivent adapter leur vie professionnelle à la prise en charge médicale de l'enfant peuvent demander auprès de leur employeur une autorisation d'absences (Congés de Présence Parental (CPP) qui sur demande auprès de la CAF, certificat médical à l'appui, pourra être indemnisée par des Allocations Journalières de Présence Parentale (AJPP). Ce dispositif est souple, peut être utilisé par ½ journée selon les besoins, sur une période ouverte maximale à 3 ans (renouvelable en cas de soins contraignants toujours nécessaires). Durant cette période, le parent a le droit à 310 jours d'absence, en ne dépassant pas 22 jours par mois. Les indemnités de l'AJPP ne sont pas cumulables avec certaines autres prestations.

Les congés du proche aidant permettent aux salariés de bénéficier sous certaines conditions d'une indemnisation (AJPA : Allocation journalière de proche aidant) pour compenser une partie de la perte de salaire en cas de cessation temporaire de son activité professionnelle pour s'occuper d'un patient ASMD (enfant ou adulte) lors de situations médicales critiques. Ce dispositif est également accessible à d'autres catégories de personnes ayant une rémunération (demandeurs d'emploi indemnisés, travailleurs indépendants, personne en formation professionnelle rémunérée...). Sa durée maximale est de 3 mois (66 jours ou 132 demi-journées), fractionnable et renouvelable jusqu'à un an.

- Par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH)

Le surcoût engendré par le handicap peut être compensé par l'Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé (AEEH), par l'Allocation Adulte Handicapé (AAH), qui peuvent être complétées par de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH), en fonction du degré de handicap. Il est primordial que le médecin remplisse le certificat MDPH avec le maximum de détails, le médecin MDPH ne pouvant connaître la complexité de ces maladies rares.

Lorsque le taux d'incapacité du malade est égal ou supérieur à 80%, une carte d'invalidité peut être attribuée par la MDPH sur demande. Plusieurs avantages sont liés à cette carte : gratuité des transports pour l'accompagnant, exonération partielle des cotisations patronales des aides à domicile, avantages fiscaux... La carte d'invalidité est progressivement remplacée par la carte mobilité inclusion (CMI), mention invalidité.

Les patients ayant un périmètre de marche limité peuvent également demander de bénéficier d'une carte de stationnement handicap.

Les aides humaines, les aménagements du logement, de la voiture, le financement des aides techniques et aides animalières sont également à indiquer au moment du remplissage du dossier MDPH qu'il est préférable de faire avec l'aide d'une assistante sociale.

Pour les adultes, lorsque la maladie rend plus difficile les conditions de travail, il peut être important de faire une demande de Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH). Il n'est pas nécessaire de faire cette demande lorsque l'on bénéficie de la carte d'invalidité (donne une équivalence).

La scolarisation

Selon le degré d'handicap et les difficultés rencontrées par l'enfant malade, sa scolarisation dans un établissement ordinaire peut nécessiter des adaptations.

Différentes possibilités d'appui à la scolarité en milieu ordinaire sont possibles (Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS), Projet d'Accueil Individualisé (PAI), Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) etc.). Selon les possibilités, il peut y avoir un accompagnement en classe par un accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH), un emploi du temps adapté, du matériel adapté, un tiers temps pour les examens, le passage d'une infirmière pour donner des traitements...

Dans certaines situations, avant l'âge de 6 ans, l'accompagnement de l'enfant porteur d'un handicap peut se faire en lien avec le centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) de proximité. Les CAMSP proposent une prise en charge multidisciplinaire (ergothérapeute, orthophoniste, kinésithérapeute, psychomotricien...) en fonction des besoins de l'enfant et en concertation avec l'équipe médicale qui suit l'enfant.

Le patient peut en complément bénéficier d'un accompagnement par un Service d'Education Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD).

Si le handicap ne permet plus une scolarisation dans un établissement ordinaire, il peut être orienté vers une structure médico-sociale (Instituts Médico-Educatif (IME), Institut d'Éducation Motrice (IEM)) ou un établissement pour enfants et adolescents polyhandicapés (EEAP) dans lequel une scolarisation adaptée pourra être mise en place.

Les orientations et adaptations sont à solliciter auprès de la MDPH pour la majeure partie. Les délais d'attente dans le traitement des demandes sont généralement longs (plusieurs mois) et sont donc à anticiper.

Vie professionnelle

Selon la sévérité des atteintes, les patients adultes atteints d'ASMD peuvent travailler en milieu ordinaire, dans une entreprise adaptée ou en établissements ou services d'aide par le travail (ESAT). En milieu ordinaire, si cela est nécessaire, il est possible de bénéficier d'un aménagement du poste ou du temps de travail, associé ou non à une compensation financière au titre de la lourdeur du handicap. En effet, la RQTH ouvre des droits d'accès/maintien à l'emploi et des aides pour l'aménagement des conditions de travail.

Pour les adultes qui ne peuvent pas/plus être indépendants, une orientation en structure médico-sociale tels que foyer de vie, accueil de jour, foyer d'accueil médicalisé (FAM) ou maison d'accueil spécialisé (MAS) peut être indiquée.

Recours aux associations de patients

Les patients et leur famille doivent être informés de l'existence d'association de patients (information disponible notamment via la filière de soin G2M ou Orphanet). Ils peuvent y trouver soutien et informations. Les associations ayant des certifications peuvent rassurer sur la transparence et les bonnes pratiques de leur gouvernance. L'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), reconnue d'utilité publique, accueille toutes personnes concernées par une maladie de surcharge lysosomale. Il existe un groupe spécifique dédié aux patients atteints de Niemann-Pick et à leur famille. L'association VML est impliquée à l'international en tant que membre de l'*International Niemann-Pick Disease Alliance* (INPDA) qui a coordonné des guidelines récentes (Geberhiwot et al, 2023).

XIII. ANNEXES

Annexe 1 : *Coordonnées des Centres de Référence des Maladies Lysosomales, des Centres de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, de la filière G2M et de l'association de patients VML.*

- **Centre de référence des maladies lysosomales (CRML)**

Centre Coordonnateur

Bénédicte HERON : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU (AP-HP).

Centre Constitutif

Dr Anaïs BRASSIER : PARIS - GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (AP-HP).

Dr Agnès LEFORT : CLICHY - GHU NORD - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL BEAUJON (AP-HP).

Dr Olivier LIDOVE : PARIS - GROUPE HOSPITALIER DIACONESSES CROIX SAINT SIMON.

Dr Yann NADJAR : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE (AP-HP).

Dr Stéphanie TORRE : ROUEN - CHU DE ROUEN.

Pr Dominique GERMAIN : GARCHES - GHU UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, HÔPITAL RAYMOND POINCARÉ (AP-HP) (*maladie de Fabry*).

Centre de Compétence

Dr Bérengère CADOR : RENNES - CHU DE RENNES.

Dr Francis GACHES : AUCH, CENTRE HOSPITALIER GÉNÉRAL.

Dr Agathe MASSEAU : NANTES - CHU DE NANTES.

Pr Didier LACOMBE : BORDEAUX - CHU DE BORDEAUX (*maladie de Fabry*).

Pr Moglie LE QUINTREC : MONTPELLIER - CHU DE MONTPELLIER (*maladie de Fabry*).

Pr Karine NGUYEN : MARSEILLE - HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM) (*maladie de Fabry*).

Pr Grégory PUGNET : TOULOUSE - CHU DE TOULOUSE (*maladie de Fabry*).

- **Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme**

Centre Coordonnateur

Pr Brigitte CHABROL : MARSEILLE – HÔPITAL DE LA TIMONE (AP-HM).

Centre Constitutif

Pr Pascale de LONLAY : PARIS GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES (AP-HP).

Dr Dries DOBBELAERE : LILLE – CHU DE LILLE.

Pr François FEILLET : NANCY – CHRU DE NANCY.

Dr Magali GORCE : TOULOUSE – CHU DE TOULOUSE.

Dr Nathalie GUFFON-FOUILHOUX : LYON – HOSPICES CIVILS DE LYON.

Pr François LABARTHE : TOURS – CHU DE TOURS.

Dr Fanny MOCHEL : PARIS - GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE (AP-HP).

Dr Caroline SEVIN : LE KREMLIN BICETRE – CHU UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, HÔPITAL BICÊTRE (AP-HP).

Centre de Compétence

Dr Marie-Thérèse ABI-WARDE : STRASBOURG – HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG.

Dr Cécilia ALTUZARRA : BESANÇON – CHU DE BESANÇON.

Dr Alina ARION : CAEN – CHU DE CAEN.

Dr Magalie BARTH : ANGERS – CHU d'ANGERS.

Dr Nathalie BEDNAREK : REIMS – CHU DE REIMS.

Pr Marc BERGER : CLERMONT-FERRAND – CHU DE CLERMONT FERRAND.

Dr Gérard BESSON : GRENOBLE – CHU DE GRENOBLE.
Dr Léna DAMAJ : RENNES – CHU DE RENNES.
Pr Claire GAY : SAINT-ETIENNE – CHU DE SAINT-ETIENNE.
Pr Frédéric HUET : DIJON – CHU DE DIJON.
Dr Delphine LAMIREAU : BORDEAUX – CHU DE BORDEAUX.
Dr Cécile LAROCHE : LIMOGES – CHU DE LIMOGES.
Dr Gwenaël LE GUYADER : POITIERS – CHU DE POITIERS.
Dr Gilles MORIN : AMIENS – CHU d'AMIENS.
Dr Christian RICHELME : NICE – HÔPITAUX PÉDIATRIQUES, CHU LENVAL.
Dr Agathe ROUBERTIE : MONTPELLIER – CHU DE MONTPELLIER.
Dr Elise SACAZE : BREST – CHRU DE BREST.
Dr Gaëtan SAUVETRE : ROUEN – CHU de ROUEN.

- **Filière G2M**

La prise en charge des patients avec ASMD est assurée également par les centres de référence et centres de compétence de la filière santé maladies rares G2M - Maladies Héréditaires du Métabolisme. La filière a été labellisée en Février 2014, dans le cadre du 2ème plan National Maladies Rares, puis re-labellisée en Juillet 2019 dans le cadre du 3ème plan National Maladies Rares.

L'arrêté portant sur la labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares est paru au Bulletin officiel Santé - Protection sociale - Solidarité n° 2023/24 du 29 décembre 2023 (sante.gouv.fr) (pages 287 à 293).

- **Association de patients**

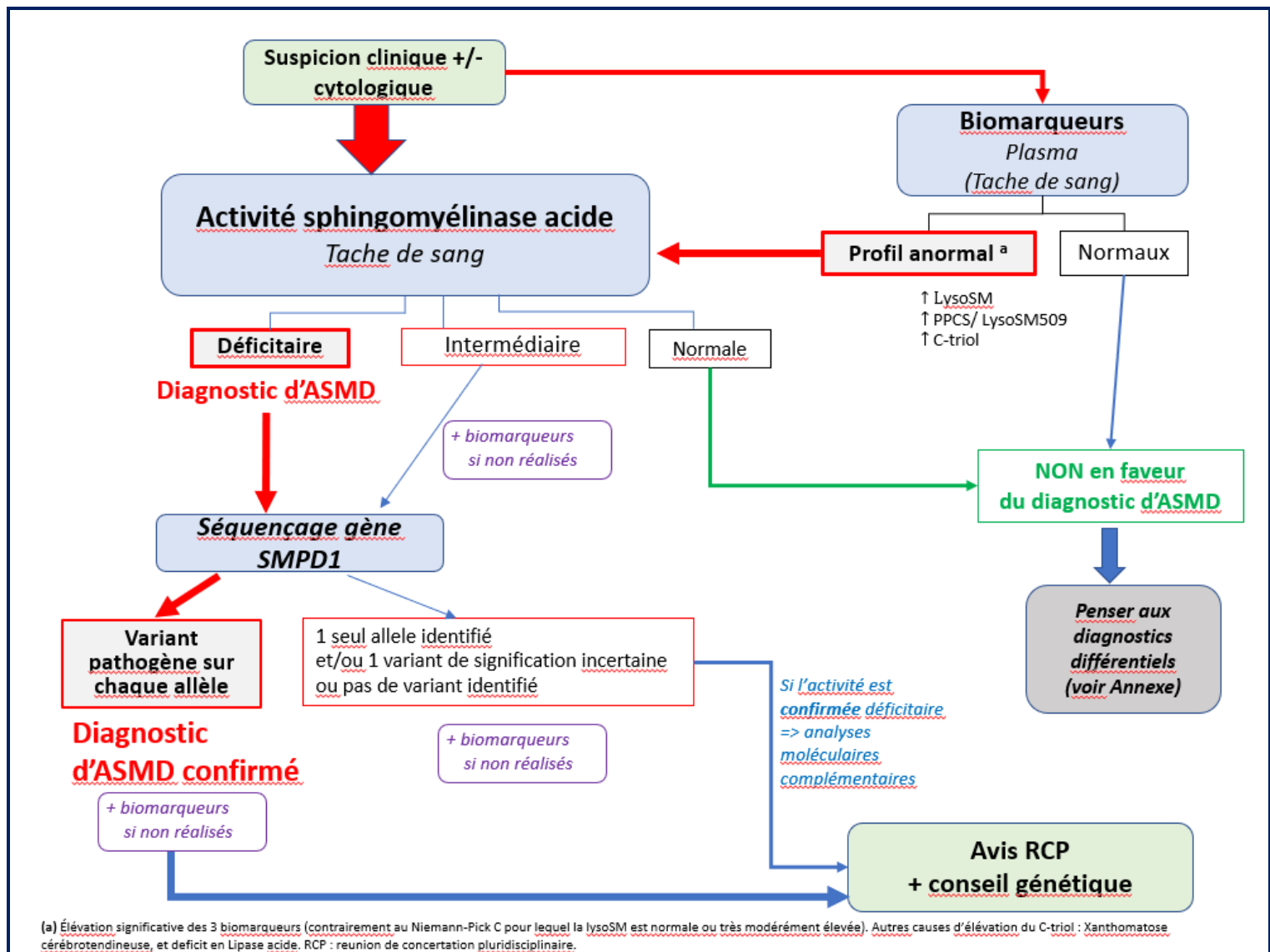
Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)

2 Ter Avenue de France, 91300 Massy

Tél : 01 69 75 40 30

<https://www.vml-asso.org>

Annexe 2 : Algorithmes de diagnostic de l'ASMD.



QUAND ÉVOQUER UN DÉFICIT EN SPHINGOMYÉLINASE ACIDE ?

TROIS PHÉNOTYPES PRINCIPAUX : LA FORME VISCÉRALE CHRONIQUE, LA PLUS FRÉQUENTE ET 2 FORMES NEURO-VISCÉRALES, PLUS RARES¹

La forme viscérale chronique comporte une atteinte viscérale sans atteinte neurologique et peut débuter dès l'enfance ou à l'âge adulte, avec une sévérité des symptômes très variable

La forme infantile neuro-viscérale débute précocement, dans les premiers mois de vie et est rapidement évolutive sur le plan viscéral et neurologique

La forme neuro-viscérale chronique est de phénotype intermédiaire débutant chez l'enfant, avec atteinte viscérale, et également neurologique le plus souvent peu évolutive



Atteintes viscérales au premier plan

Organomégalie

Intensité et âges de début variables, souvent le 1^{er} symptôme

Dès l'âge de 3 mois dans la forme infantile neuro-viscérale

Splénomégalie, parfois très volumineuse

Hépatomégalie

Atteinte pulmonaire²

Atteinte **interstitielle**³, dyspnée, **infections fréquentes**, évolution possible vers la fibrose pulmonaire et l'**insuffisance respiratoire chronique**

Atteinte hépatique²

Augmentation modérée des transaminases
Évolution possible vers une **fibrose** et **cirrhose**, avec possible **hypertension portale (HTP)**

Parfois **signes d'insuffisance hépatocellulaire et ascite**

Autres atteintes viscérales

Atteinte squelettique et de la croissance

Retard de croissance et/ou **retard pubertaire** possibles

Ostéopénie, ostéoporose

Douleurs osseuses/articulaires fréquentes, **fractures**

Atteinte hématologique

Thrombopénie, autres signes d'**hypersplénisme**

Syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragies, pétéchies...)

Atteinte cardio-vasculaire (formes chroniques)

Atteinte **coronarienne** précoce, calcifications coronariennes

Valvulopathies

Anomalies du **bilan lipidique (profil pro-athérogène)**

Atteinte ophtalmologique

Possible dans toutes les formes mais plus fréquente dans la forme infantile neuro-viscérale

Tache rouge cerise au niveau de la macula⁴

Autres

Asthénie parfois invalidante, Symptômes **digestifs** (douleurs

abdominales, diarrhée), Association avec MCUS (formes chroniques)

Dysmorphie parfois (traits grossiers) (formes avec atteinte neurologique)

Atteinte neurologique

Uniquement dans les formes neuro-viscérales, plus rares

Forme infantile neuro-viscérale

Début vers 6 mois, évolution assez stéréotypée, associée à une atteinte viscérale sévère, débutant vers l'âge de 3 mois

Hypotonie, stagnation puis régression du développement psychomoteur, signes de neuropathie, évolution vers un tableau de handicap et décès dans les premiers années de vie (souvent <3 ans)

Forme neuro-viscérale chronique

Début dans l'enfance, variable selon les patients

Déficiences intellectuelles, neuropathie, syndrome cérébelleux, atteinte extrapyramidale, symptômes psychiatriques

Examens complémentaires

Bilan biologique non spécialisé : éléments d'orientation

Thrombopénie parfois (hypersplénisme), possible **cytolyse** (transaminases <3N le plus souvent) et élévation de la bilirubine (plus rare), et parfois signes d'**insuffisance hépatocellulaire (anomalies facteurs de la coagulation)**

Anomalie du bilan lipidique : HDL-C bas, hypertriglycémie et LDL-C élevés

Imagerie thoracique (Radio, scanner) : aspect de syndrome interstitiel³, calcifications pulmonaires possibles

Échographie abdominale : **hépatomégalie et splénomégalie** (parfois nodulaire), calcifications hépatiques (rares mais plus spécifiques que les calcifications pulmonaires) et surrénaliennes, hypertrophie surrénalienne, HTP et cirrhose (suivi)

Déficit en Sphingomyélinase acide ?

Bilan spécialisé

En lien avec un centre expert, et en parallèle de la recherche d'autres diagnostics différentiels éventuels⁵

Mesure de l'activité enzymatique sphingomyélinase acide (lymphocytes, fibroblastes) : activité déficitaire en faveur du diagnostic

Étude génétique de confirmation (gène SMPD1)

Avis spécialisé auprès d'un Centre expert en maladies lysosomales :

Centre de Référence / Compétence Maladies Rares :
<https://www.filiere-g2m.fr/annuaire/>

Évaluation initiale (dont dosage des biomarqueurs), prise en charge spécialisée, traitements spécifiques (indication, mise en place) coordonnés par Centre expert

Conseil génétique, enquête familiale dans un centre spécialisé

Plus d'infos : **PNDS à venir : Haute Autorité de Santé.**
Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) ([has-sante.fr](https://has.sante.fr))
et site du **Comité d'Évaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL)** www.cetl.net

☆ Avis médical spécialisé et Laboratoire de référence

¹ Appelé historiquement Maladie de Niemann Pick type B (forme viscérale chronique), type A (forme infantile neuro-viscérale) et type A/B (forme neuro-viscérale chronique).

² Principales causes de Morbi/Mortalité dans les formes avec atteinte viscérale chronique.

³ Anomalies parfois uniquement radiologiques initialement, sans retentissement clinique.

⁴ À rechercher par un examen dédié, car n'est pas responsable d'une baisse d'acuité visuelle.

⁵ Principaux diagnostics différentiels : hémopathie, autre maladie métabolique (maladie de Gaucher notamment, voir fiche d'aide au diagnostic : <https://www.filiere-g2m.fr/banque-nationale-de-donnees-maladies-rares>).

Annexe 3 : Laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR).

Examen	Conditions de prélèvement	Liens documents	Contact laboratoire	Délai de rendu	Lien vers le catalogue de Prélèvement
Enzyme déficiente Sphingomyélinase acide	1 EDTA Bouchon violet	Fiche de Renseignement	CHU Toulouse Purpan Biochimie Biologiste : 05 67 69 03 38 Laboratoire : 05 67 69 04 81 Professeur Thierry LEVADE ✉ levade.t@chu-toulouse.fr	4 sem.	CATALOGUE CHU TOULOUSE
	1 EDTA Bouchon violet ou 1 tube hépariné Bouchon vert ou Papier buvard (type Guthrie)	Liste des analyses Prélèvement sur papier buvard Fiche de prescription	CHU Rouen Normandie Biochimie métabolique Laboratoire : 02 32 88 81 24 Pr Soumeya BEKRI ✉ Soumeya.Bekri@chu-rouen.fr	10 j à 6 sem.	CATALOGUE CHU ROUEN
	Papier buvard si indisponible 1 EDTA	Fiche de renseignements cliniques Prélèvement sur papier buvard	CHU de Lyon, GH Est Biochimie Laboratoire : 04 72 12 96 32 Dr Magali PETTAZZONI ✉ magali.pettazzoni@chu-lyon.fr Dr Roseline FROISSART ✉ roseline.froissart@chu-lyon.fr	4 sem.	CATALOGUE CHU LYON
	1 EDTA Bouchon mauve	Renseignements cliniques et biologiques	CHU Grenoble Laboratoire : 04 76 76 59 05 poste 65905 Dr Sabrina VERGNAUD ✉ svergnaud@chu-grenoble.fr	2 sem.	CATALOGUE CHU GRENOBLE
	Papier buvard Ou 1 EDTA	Fiche de renseignement (Feuille B3)	CHU Necker-Enfants malades Laboratoire de Biochimie métabolique Laboratoire : 01 44 49 58 58 Dr Catherine CAILLAUD ✉ catherine.caillaud@aphp.fr Dr Edouard LE GUILLLOU ✉ edouard.leguillou@aphp.fr	4 sem.	CATALOGUE APHP-NECKER

Mutation du gène <i>SMPD1</i>	1 EDTA Bouchon violet	Fiche de Renseignement Consentement	CHU Toulouse Purpan Biochimie Biologiste : 05 67 69 03 38 Laboratoire : 05 67 69 04 81 Professeur Thierry LEVADE ✉ levade.t@chu-toulouse.fr	3 M	CATALOGUE CHU TOULOUSE
	1 EDTA Bouchon violet	Liste des analyses Consentement	CHU Rouen Normandie Biochimie métabolique Laboratoire : 02 32 88 81 24 Pr Soumeya BEKRI ✉ Soumeya.Bekri@chu-rouen.fr	10 j à 6 M	CATALOGUE CHU ROUEN
	1 EDTA Bouchon violet	Fiche de renseignements cliniques Consentement	CHU de Lyon, GH Est Biochimie Laboratoire : 04 72 12 96 32 Dr Magali PETTAZZONI ✉ magali.pettazzoni@chu-lyon.fr	4 sem.	CATALOGUE CHU LYON
	Papier buvard ou 1 EDTA	Fiche de renseignement (feuille B4) Consentement	CHU Necker-Enfants malades Laboratoire de Biochimie métabolique Laboratoire : 01 44 49 58 58 Dr Catherine CAILLAUD ✉ catherine.caillaud@aphp.fr Dr Edouard LE GUILLOU ✉ edouard.leguillou@aphp.fr	3 M	CATALOGUE APHP-NECKER
Lyso-sphingomyéline lysosphingomyéline 509	1 EDTA Bouchon violet	Fiche de renseignements cliniques	CHU de Lyon, GH Est Biochimie Laboratoire : 04 72 12 96 32 Dr Roseline FROISSART ✉ roseline.froissart@chu-lyon.fr	4 sem.	CATALOGUE CHU LYON
	1 EDTA Bouchon violet	Feuille de Demande	Pitié Salpêtrière Biochimie Métabolique Laboratoire : 01 42 16 15 51 Dr Foudil Lamari ✉ Foudil.lamari@ahpp.fr	Non renseigné	CATALOGUE APHP-PITIE SALPETRIERE
Oxystérols	1 EDTA Bouchon violet	Diagnostic biologiques NP-C Fiche de renseignements cliniques	CHU de Lyon, GH Est Biochimie Laboratoire : 04 72 12 96 32 Dr Cécile Pagan ✉ cecile.pagan@chu-lyon.fr	4 sem.	CATALOGUE CHU LYON

	1 EDTA Bouchon Violet + 1 tube Héparine lithium avec séparateur Bouchon vert d'eau Patient à jeun	Feuille de demande	Pitié Salpêtrière Biochimie Métabolique Laboratoire : 01 42 16 15 51 Dr Foudil Lamari ✉ Foudil.lamari@ahpp.fr	4 à 6 sem.	<u>CATALOGUE APHP-PITIE SALPETRIERE</u>
--	---	--------------------	---	------------	---

Annexe 4 : Carte de soins et d'urgence

Site internet : [Les cartes d'urgence - Filières de Santé Maladies Rares \(filièresmaladiesrares.fr\)](http://filièresmaladiesrares.fr)

Que sont les cartes d'urgence ?

Les cartes d'urgence sont distribuées aux patients atteints de maladies rares pour améliorer la coordination de leurs soins notamment en situation d'urgence. Elles sont proposées par les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR).

Mises en place dans le cadre du 1er Plan National Maladies Rares (PNMR 2005-2008) par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) en partenariat avec les filières de santé maladies rares, elles sont personnelles et soumises au secret médical. Leur format est celui d'une « carte de crédit ». Ce modèle est commun à toutes les filières de santé maladies rares et a été validé par le Ministère de la Santé.

Les cartes d'urgence ne concernent pas toutes les maladies rares, la décision d'en créer une dépend réellement de son utilité. Sa conception est soumise à l'appréciation des spécialistes et représentants d'association de patients.

Qui les délivre ?

Les cartes sont remises et remplies par le médecin qui assure la prise en charge et le suivi dans le centre de référence ou de compétence maladies rares. Si vous êtes médecin d'un centre de référence ou de compétence, n'hésitez pas à en faire la demande.

Si vous êtes médecin généraliste, rapprochez-vous du centre de référence ou de compétence le plus proche de chez vous.

Quelles informations dans ces cartes ?

Elles indiquent les symptômes à prendre en compte dans l'évaluation du malade, et synthétisent les gestes et actes à éviter et à recommander en situation d'urgence.

La carte renseigne :

- Les coordonnées des personnes de l'entourage à prévenir en cas d'urgence;
- les coordonnées du/des médecin(s);
- les coordonnées du centre qui suit le patient;
- les principales recommandations de prise en charge en situation d'urgence;
- les sites et liens d'information utiles.

Chaque carte d'urgence est élaborée par un groupe de travail composé de **professionnels de centres de référence, de compétence et de représentants d'associations de patients**.

Leur format type « carte vitale » permet de les conserver dans le portefeuille ou porte-cartes du patient. Certaines cartes sont réalisées en format bilingue (français/anglais), afin de pouvoir l'utiliser si besoin lors de déplacements à l'étranger.

Logo: République Française
Ministère de la Santé

maladies rares

Photo

CARTE D'URGENCE
Emergency card

En raison d'une maladie lysosomale

Nom :
Prénom :
Date de naissance :

PERSONNE(S) À PRÉVENIR EN PRIORITÉ
Mme / M. : Tél. :
Médecin traitant : Tél. :
Spécialiste traitant : Tél. :

EN CAS D'URGENCE, APPELER LE CENTRE DE SUIVI :
Ville : Hôpital :
Médecin référent : Tél. :

Logo: G2M Maladies rares
Ministère de la Santé
Filière nationale de santé

orphanet

Informations spécifiques à la pathologie

Nom de la maladie :

Signes évocateurs de décompensation :

-

-

Prise en charge spécifique en situation de stress :
(anesthésie, fièvre, jeun, vomissements...): oui / non

Informations spécifiques à la pathologie

Régime diététique spécifique : oui / non

Traitements :

Médicaments contre-indiqués :

Informations particulières :

Carte disponible sur le site de la filière
G2M : [Urgences \(filiere-g2m.fr\)](http://urgences.filiere-g2m.fr)

Annexe 5 :

Particularités du traitement symptomatique et de la prise en charge de la douleur chez les formes de type A et A/B.

La prise en charge symptomatique, pluridisciplinaire, vise à optimiser la qualité de vie des patients mais aussi leur espérance de vie grâce aux progrès réalisés dans les thérapeutiques symptomatiques au cours des dernières décennies.

Les traitements non spécifiques sont des traitements médicamenteux ou non, visant à prendre en charge les divers symptômes rencontrés, et à permettre une adaptation du patient et de son environnement au handicap lié à la maladie. Ils peuvent faire intervenir divers professionnels de santé médicaux ou paramédicaux, et nécessitent parfois une prise en charge médicale spécialisée.

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Le médecin est autorisé à prescrire tout traitement nécessaire en fonction des différents symptômes ou atteintes d'organe.

Il n'existe pas de contre-indication médicamenteuse de principe liée au déficit en SMA.

Les mesures palliatives permettant un accompagnement et la mise en place de réels soins de supports nécessaires tout au long de la prise en charge du patient. Les mesures palliatives incluent le soutien aux parents/aidants.

Elles sont à dissocier de l'accompagnement de fin de vie.

La qualité de vie et la bienfaisance doivent guider les décisions thérapeutiques en gardant toujours le patient au centre du projet, y compris en fin de vie.

A/ Symptômes neurologiques

-Troubles moteurs

Prise en charge globale du handicap :

Evaluation par le médecin rééducateur et son équipe (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricité, podologue).

Orthèses (ex : releveurs de pied si steppage, corset pour les déformations rachidiennes), autre matériel (déambulateur, fauteuil roulant, verticalisateur, lit médicalisé...).

Des indications chirurgicales peuvent être posées pour traiter les déformations neuro-orthopédiques (pose de prothèses, ...)

Traitements plus spécifiques selon le type de trouble moteur

1/ Spasticité des membres inférieurs (raideur d'origine pyramidale) : médicaments anti-spastiques (ex : Baclofène), kinésithérapie (mobilisation, étirement), injections ciblées de toxine botulique, chirurgie orthopédique (ténotomie,...), neurochirurgie (pompe à Baclofène, neurotomie, ...)

2/ Ataxie et Tremblement cérébelleux gênant la motricité fine : certains médicaments anti-épileptiques peuvent modestement améliorer ces symptômes. La kinésithérapie, la psychomotricité et l'ergothérapie peuvent aider à la réalisation de gestes moteurs fins.

3/ Neuropathie périphérique axonale: médicaments anti douleurs neuropathiques, kinésithérapie, orthèses.

-Troubles cognitifs

Rééducation cognitive ciblée (remédiation cognitive : orthophoniste, neuro-psychologue).

- Épilepsie

Devant une crise d'épilepsie (partielle ou généralisée), prendre contact avec le médecin généraliste/neurologue traitant ou pédiatre/neuropédiatre pour introduction ou ajustement du traitement anti-épileptique. Si la crise se prolonge (état de mal), il est conseillé une hospitalisation dans l'hôpital de proximité (si possible dans le service du suivi habituel) puis prendre contact si nécessaire avec le CRMR/CCMR où le patient est suivi.

En cas d'état de mal, il n'y a pas de contre-indication à l'usage des benzodiazépines d'urgence. Il n'existe pas de recommandation concernant l'utilisation d'un traitement anti-épileptique particulier au long cours, autre que de tenir compte des recommandations liées au type d'épilepsie.

-Troubles du sommeil

En cas d'insomnie : Médicaments hypnotiques classiques (benzodiazépines) ; la mélatonine peut également être utilisée chez les patients avec difficultés d'endormissement et/ou agitation nocturne, elle a l'avantage d'avoir moins d'effets indésirables que les benzodiazépines sur la respiration et la déglutition.

B/ Troubles hépatodigestifs et nutritionnels

-Atteinte hépatique, insuffisance hépatocellulaire : supplémentation en vitamine K, traitement de la cholestase, le cas échéant, vitamines liposolubles.

- Traitement de l'hypersplénisme et des varices œsophagiennes le cas échéant.

Troubles de la déglutition

Orthophonie (apprentissage de postures de déglutition), simulation de l'oralité, mastication, phonation, etc...

Modification des textures alimentaires solides et liquides (ex : aliments hachés, prise d'eau gazeuse, froide ou gélifiée).

Stase salivaire : médicaments anti-sécrétoires ; injections ciblées de toxine botulique dans les glandes salivaires, (voire exceptionnellement chirurgie ou radiothérapie des glandes salivaires).

Une nutrition entérale (par sonde nasogastrique ou sur gastrostomie) peut être envisagée lorsque la dysphagie ne permet plus une alimentation correcte, ou est responsable de fausses routes afin de réduire le risque de pneumopathie d'inhalation. L'utilisation de gastrostomie ne contre indique pas forcément la prise orale d'aliments, mais augmente le confort du patient si les repas sont longs, fatigants, inconfortables et les apports insuffisants pour arriver à l'objectif nutritionnel.

-Troubles du transit : Mesures diététiques et traitements de la constipation.

-Reflux Gastro-Oesophagien (RGO) : Traitements anti-acides et anti RGO.

C/ Douleurs

Il convient d'être particulièrement attentif aux douleurs et à leur traitement, à toute étape de la maladie, en particulier si le patient a du mal à s'exprimer. Il peut s'agir en particulier de douleurs nociceptives liées à des affections intercurrentes, aux complications viscérales, aux déformations neuro-orthopédiques ou à l'ostéoporose, ou de douleurs neuropathiques.

Le traitement antalgique repose sur des mesures physiques, des médicaments antalgiques par administration locale ou par voie générale, en fonction de la cause et du type de douleur. Il peut recourir à la chirurgie orthopédique en cas de déformations articulaires responsables de la douleur.

Un traitement contre les douleurs nociceptives (selon la cause) ou contre les douleurs neuropathiques (ex. Carbamazépine et dérivés, gabamimétiques (Gabapentine, Prégabaline, etc), antidépresseur tricycliques (Amitriptyline, etc.) doit être administré, dès que nécessaire sauf contre-indication particulière.

Prise en charge de la douleur selon les troubles, leur cause et les traitements associés chez les personnes atteintes de maladie lysosomale avec troubles neurologiques.

	Maladies neurologiques dégénératives	Mouvements anormaux	Epilepsie
Prévenir la douleur	Maintien d'un bon état nutritionnel : qualité de mastication et déglutition (soins dentaires, et ORL), alimentation adaptée dans sa composition et texture, gastrostomie si nécessaire. Nursing approprié (cutané, installation, mobilisation) Prévention des déformations orthopédiques : appareillages, maintien postural, rééducation les plus adaptés et confortables possibles Traitements de l'ostéoporose des enfants grabataires : vitamine D, apports calciques, biphosphonates Les enzymothérapies substitutives ont dès les premières semaines un bon effet sur les douleurs articulaires et osseuses des maladies de surcharge : Gaucher, MPS, Fabry...	Traitement médicamenteux ou locaux-régional de l'hypertonie (spasticité, dystonie), ou des mouvements brusques comportant un risque de traumatisme (choréo-athétose ou ballisme) : Baclofène PO ou par pompe intrathécale lombaire Benzodiazépines Dopamine et agonistes Anticholinergiques : trihexyphénidyle Certains neuroleptiques ou apparentés (tétrabénazine, loxapine) Vigabatrin Toxine botulique (injection intramusculaire ciblée)	Certains médicaments ont une action mixte : Antiépileptique et myorelaxante : benzodiazépines Antiépileptique et anti-dystonique : vigabatrin Antiépileptique et antalgique des douleurs neuropathiques : gabapentine, benzodiazépines, carbamazépine, oxcarbazépine, prégabaline (AMM adulte)
Traitements potentiellement aggravants	Majoration de l'hypotonie au niveau de la musculature axiale, respiratoire, de la déglutition, avec risque d'encombrement respiratoire = à utiliser avec prudence, en cas de troubles de déglutition chez un patient nourri par la bouche+++ -Benzodiazépines -Toxine botulique (en particulier injectée dans la région cervicale)	Un syndrome dystonique ou dyskinétique peut être aggravé ou favorisé par : Les neuroleptiques Le valproate de sodium (même sans surdosage) Une intoxication à la phénytoïne	Risque d'aggravation d'une épilepsie insuffisamment contrôlée : Amitriptyline Baclofène
Indications particulières	Douleurs neuropathiques fulgurantes des maladies de la myéline (maladie de Krabbe, Leucodystrophie métachromatique, maladie d'Austin...), ou neuropathies axonales (Maladie de San Filippo, Niemann Pick A): Carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine. Prégabaline (AMM adulte). Benzodiazépines (somnolence ou agitation, hypersecretion muqueuse) Amitriptyline (diminue les sécrétions salivaires et respiratoires, plutôt sédatif)	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : Dystonie et épilepsie partielle ou spasmes épileptiques: vigabatrin Tous types d'hypertonie et d'épilepsie : benzodiazépines	Selon les troubles associés, priorité aux traitements à action mixte : Epilepsie et douleurs neuropathiques : Carbamazépine, oxcarbazépine, ou gabapentine (sauf épilepsie myoclonique), prégabaline (AMM adulte) Benzodiazépines (tous types d'épilepsie)

D/ Troubles respiratoires : broncho-pneumopathie aigue ou chronique

Les troubles respiratoires peuvent être liés à la surcharge du déficit en SMA, ou compliquer les troubles de la déglutition (avec risque de surinfection), le RGO, ou les déformations neuro-orthopédiques chez l'enfant.

Antibiothérapies, bronchodilatateurs, corticoïdes en administration générale ou par aérosols. Kinésithérapie respiratoire, utilisation d'aide mécanique à la toux.

Oxygénothérapie nasale à domicile en cas d'insuffisance respiratoire chronique ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

Recours à une ventilation non invasive (VNI) : pour prévenir les atélectasies, ou assurer une ventilation satisfaisante notamment pendant le sommeil, ou pour passer un cap lors d'une décompensation respiratoire.

E/ Anesthésie

Il n'existe pas de recommandation liée au diagnostic de déficit en SMA: les indications, risques, contre-indications et méthodes d'anesthésie sont évaluées et adaptées à chaque situation et à chaque patient. Il conviendra d'être attentif au bilan d'hémostase et au taux de plaquettes pour tout geste chirurgical.

Annexe 6 : Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science.

Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale afin de prendre une décision sur la meilleure prise en charge, après avoir évalué les risques et mesuré les bénéfices.

Les décisions peuvent concerner différents aspects d'un dossier

- ▶ l'établissement d'une stratégie diagnostique,
- ▶ la validation du diagnostic,
- ▶ l'établissement d'une stratégie de prise en charge initiale ou secondaire,
- ▶ une décision de stratégie palliative.

La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

Pour tous renseignements, contacter le secrétariat du CRML
Samira ZEBICHE : samira.zebiche@aphp.fr

Annexe 7 : Education thérapeutique, Transition enfant-adulte

COMMENT PARTICIPER ET S'INSCRIRE ?

Vous pouvez être informé de l'existence du programme ENZY-MOI par les médecins, l'équipe prenant en charge votre maladie, l'association de patients Vaincre les Maladies Lyso-somales (VML), la filière G2m. Une fois informé, vous en discutez avec votre médecin prenant en charge votre maladie, vous décidez d'y participer ou non.

Si vous souhaitez, vous pouvez prendre contact auprès de la chargée de mission de la filière G2m Aude Pion aude.pion@aphp.fr qui pourra répondre à vos questions.

Les séances éducatives sont limitées à 4 personnes et se déroulent en distanciel sur la plateforme numérique sécurisée « Stimulab ».

Pour vous inscrire, vous remplissez le formulaire d'inscription sur le site internet de la filière G2m, www.filiere-g2m.fr, dans la rubrique « Education Thérapeutique du Patient » ou scanner le QR code d'inscription

mail de contact : aude.pion@aphp.fr

PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DESTINE AUX PATIENTS DE PLUS DE 12 ANS ET/OU PARENTS - ADULTES ATTEINTS DE MALADIES LYSO-SOMALES POURANT ETRE TRAITES PAR ENZYMOETHERAPIE SUBSTITUTIVE

10 ATELIERS DE GROUPE

LE PROGRAMME ENZY-MOI A ETE ELABORE PAR UN GROUPE D'EXPERTS EN LIEN AVEC L'ASSOCIATION VML, AVEC LE SOUTIEN D'EDUSANT ET LE FINANCEMENT DE LA DGOS

ENZY MOI Programme d'éducation thérapeutique destiné aux patients pouvant être traités par enzymothérapie substitutive

UN PROGRAMME PERSONNALISE

Pourquoi ?

Enzy-moi est un programme destiné aux patients de plus de 12 ans et/ou parents-adultes d'enfants atteints d'une maladie lysosomale traitée ou non par enzymothérapie substitutive intra-veineuse.

L'enzymothérapie de substitution est un traitement qui consiste à administrer une enzyme fabriquée artificiellement pour remplacer l'enzyme naturelle manquante (du fait d'une maladie génétique). Ce traitement de substitution a pour but de prévenir l'apparition des symptômes qui résultent de l'absence de l'enzyme naturelle dans l'organisme.

Pourquoi ?

Ce programme propose 10 ateliers pour répondre à vos questions, vous aider à gérer votre maladie et votre traitement au quotidien et ainsi améliorer votre qualité de vie.

- Pour vous informer sur le traitement de votre maladie
- Pour comprendre l'enzymothérapie substitutive
- Pour répondre à vos interrogations sur le traitement à domicile
- Pour vous aider à mieux concilier vie quotidienne et enzymothérapie
- Pour vous préparer à faire face aux situations inattendues

ATELIERS ENZY-MOI

- Mais qui est Lyse Ozome ? (en présentiel ou distanciel)
- L'enzymothérapie substitutive : Qui ? Que ? Quoi ? Qu'est-ce ? (en présentiel ou distanciel)
- Suivre ma maladie, c'est mon affaire ? (en présentiel ou distanciel)
- Choix de l'administration de mon enzymothérapie : hôpital ou domicile ? (distanciel)
- S'organiser pour recevoir son enzymothérapie substitutive (distanciel)
- Concilier vie professionnelle ou scolaire et enzymothérapie substitutive (distanciel)
- Concilier vie familiale et enzymothérapie substitutive (distanciel)
- Tout savoir sur la surveillance du traitement par enzymothérapie substitutive (distanciel)
- Se sortir des situations inattendues (distanciel)
- Voyager en France ou à l'étranger, c'est décidé, je bouge ! (distanciel)

Transition maladies rares

LIVRETS & GUIDES – Transition Maladies Rares

Livret « De la pédiatrie aux soins adultes : pour une transition réussie ».



Livret Transition Enfant-Adulte.



Livret « Les 5 dimensions de la transition dans le champ des maladies rares »



Documents disponibles sur le site de la filière G2M filiere-g2m.fr.



CHARTRE DE FONCTIONNEMENT DU REGISTRE FRANÇAIS DU DEFICIT EN SPHINGOMYELINASE ACIDE (ASMD) ET DU COMITE DE PILOTAGE

OBJECTIFS

- ☐ Recenser tous les patients atteints d'ASMD en France dans un but épidémiologique
- ☐ Permettre l'évaluation fonctionnelle et l'évolution de la maladie de patients atteints d'ASMD
- ☐ Recueillir le maximum de résultats pour permettre de décrire l'histoire naturelle et l'influence des thérapeutiques
- ☐ Evaluer la qualité de vie des patients atteints d'ASMD avec et sans traitements sur le long terme
- ☐ Permettre de développer des recherches scientifiques multicentriques sur l'ASMD, par exemple sur l'axe Génotype-Phénotype-Métabolique

REGLEMENTAIRE

Le Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint -Simon (GHDCSS) est promoteur et responsable de traitement de ce registre, créé et alimenté à partir du recueil des données patients dans le cadre de leur prise en charge habituelle et au cours du déroulement d'une recherche loi Jardé de type RIPH3 conformément au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la sante publique) et intitulée « Etude de l'histoire naturelle et de la qualité de vie des patients atteints du déficit en sphingomyélinase acide : cohorte FASMD »

Le traitement des données se fera conformément à la méthodologie de référence MR003 et MR004 et une déclaration de conformité à ces deux méthodologies de référence a été réalisée auprès de la CNIL par le GHDCSS.

LE COMITE DE PILOTAGE

1. Composition

- Coordinateur du registre Dr Wladimir MAUHIN
- Responsable scientifique du registre Dr Anaïs BRASSIER
- Responsable de la recherche clinique du GHDCSS : Mme Valérie MILLUL.

Membres

Les Dr Wladimir Mauhin et Anaïs Brassier à l'origine du registre Français ASMD ainsi que Mme Valérie MILLUL, représentante du promoteur, sont membres de droit du Comité de pilotage.

De plus, chaque Centre incluant des patients dans le registre nomme un médecin référent qui est membre du comité de pilotage du Registre Français ASMD.

2. Missions

Le comité de pilotage valide la charte de fonctionnement

Le comité de pilotage détermine les personnes autorisées à avoir accès aux données du registre

Le comité de pilotage est garant de l'utilisation des données de ce registre à des fins de publications scientifiques. Il doit approuver préalablement toute utilisation de données.

3. Rôle du coordinateur

Le **coordinateur** est le garant de l'intégrité des données du registre et de son bon fonctionnement. Il doit fournir au comité de pilotage des indicateurs de qualité et des états d'avancement de la saisie des données dans le Registre. De fait, c'est l'interlocuteur privilégié des utilisateurs.

4. Fonctionnement

Les décisions du comité de pilotage sont prises à l'unanimité
Le comité de pilotage se réunit au moins une fois par an

PARTICIPATION AU REGISTRE FRANÇAIS

Tout médecin référent souhaitant participer au registre Français ASMD doit signer la présente charte de fonctionnement. Il s'engage aussi à respecter le protocole du registre français et ses éventuelles mises à jour. Il s'engage à fournir des données actualisées sur les patients de son centre ayant donné leur consentement, de façon régulière et à répondre aux sollicitations du promoteur concernant les données recueillies

1. Accès à la base de données

Il est prévu que l'accès soit limité aux personnes autorisées par le comité de pilotage.

L'accès est donné, après ouverture d'un compte, aux médecins (ou autre soignant autorisé par le coordinateur) du centre en ayant fait la demande.

L'ouverture d'un compte sera accordée à chaque médecin référent après signature de la présente charte de fonctionnement.

L'accès se fera par un identifiant et un mot de passe. Pour chaque centre, un tableau répertoriant l'ensemble du personnel susceptible de saisir des données dans le registre sera mis à jour et transmis au promoteur.

Chaque centre participant devra respecter les MR 003 et MR 004 de la CNIL.

2. Règles de publications du Registre français

Chaque centre a accès à ses propres données, et le médecin référent reste libre de publier ses propres résultats à des fins scientifiques.

Tout médecin référent souhaitant publier sur un sujet précis nécessitant d'extraire des données autres que les siennes pourra soumettre sa demande directement au comité de pilotage, qui la transmettra aux différents médecins à l'origine des données.

Le registre devra être reconnu comme la source des données, et les médecins ayant contribué à la mise en place de la base de données, au recueil ou à l'analyse des données devront être mentionnés comme co-auteurs en accord avec les règles de publication de la revue scientifique. A ce titre M. Dalil Hamroun, concepteur du registre, Dr Anais Brassier, responsable scientifique et Dr Wladimir Mauhin, coordinateur seront associés comme co-auteurs à toutes les publications tant que leur rôle respectif sera effectif.

Les communications orales, abstracts et articles scientifiques concernant les données du registre devront être approuvés par le comité de pilotage et transmis en amont au moins un mois avant leur publication ou présentation.

SIGNATURES

Médecin référent

Nom _____ Prénom _____

Exerçant à : (nom et adresse de l'établissement) _____

Date : ____/____/____ Signature : _____

Pour le comité de pilotage Registre Français ASMD

Nom _____ Prénom _____

Date : ____/____/____ Signature : _____

☐ Par e-mail wmauhin@hopital-dcss.org

☐ Par fax : ...

Vous recevrez prochainement les instructions pour vous connecter au registre

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Alizon C, Beucher AB, Gourdier AL, Lavigne C. [Type B Niemann Pick disease: clinical description of three patients in a same family]. *Rev Med Interne*. 2010;31(8):562-5.

Arenz C. Small molecule inhibitors of acid sphingomyelinase. *Cell Physiol Biochem* 2010 ;28 :1-8.

Arslan N, Coker M, Gokcay GF, Kiykim E, Onenli Mungan HN, Ezgu F. Expert opinion on patient journey, diagnosis and clinical monitoring in acid sphingomyelinase deficiency in Turkey: a pediatric metabolic disease specialist's perspective. *Front Pediatr*. 2023;11:1113422.

Beck MM, Thomas S, Sowmya S, Goel A, Danda S. Successful outcome of pregnancy in Niemann-Pick disease type B : A case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol India* 2022 ;72 :399-402.

Besley GT, Hoozeboom AJ, Hoozeveen A, Kleijer WJ, Galjaard H. Somatic cell hybridisation studies showing different gene mutations in Niemann-Pick variants. *Hum Genet*. 1980;54(3):409-12.

Blümlein U, Mengel E, Amraoui Y. Acid sphingomyelinase deficiency: The clinical spectrum of 2 patients who carry the Q294K mutation and diagnostic challenges. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;32:100900.

Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160).

Brady RO, Kanfer JN, Mock MB, Fredrickson DS. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1966;55(2):366-9.

Breilyn MS, Zhang W, Yu C, Wasserstein MP. Plasma lyso-sphingomyelin levels are positively associated with clinical severity in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;28:100780.

Cappellini MD, Motta I, Barbato A, Giuffrida G, Manna R, Carubbi F, et al. Similarities and differences between Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency: An algorithm to support the diagnosis. *Eur J Intern Med*. 2023;108:81-4.

Capron T, Trigui Y, Gautier C, Puech B, Chanez P, Reynaud-Gaubert M. Respiratory impairment in Niemann-Pick B disease: Two case reports and review for the pulmonologist. *Respir Med Res*. 2019;76:13-8.

Cassiman D, Libbrecht L, Meersseman W, Wilmer A. Case Report of Gastrointestinal Bleeding in an Adult with Chronic Visceral Acid Sphingomyelinase Deficiency. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019;2019:9613457.

Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab.* 2016;118(3):206-13. Corrigendum. *Mol Genet Metab.* 2018;125(4)360.

Chin SJ, Fuller M. Prevalence of lysosomal storage disorders in Australia from 2009 to 2020. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022;19:100344.

Chuang WL, Pacheco J, Cooper S, McGovern MM, Cox GF, Keutzer J, et al. Lyso-sphingomyelin is elevated in dried blood spots of Niemann-Pick B patients. *Mol Genet Metab.* 2014;111(2):209-11.

Coelho GR, Praciano AM, Rodrigues JP, Viana CF, Brandao KP, Valenca JT, Jr., et al. Liver Transplantation in Patients With Niemann-Pick Disease - Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2015;47(10):2929-31.

Cox GF, Clarke LA, Giugliani R, McGovern MM. Burden of Illness in Acid Sphingomyelinase Deficiency : A Retrospective Chart Review of 100 Patients. *JIMD Rep.* 2018;41:119-29.

Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine (Baltimore).* 1958;37(1):1-95.

Dagan E, Schlesinger I, Ayoub M, Mory A, Nassar M, Kurolap A, et al. The contribution of Niemann-Pick SMPD1 mutations to Parkinson disease in Ashkenazi Jews. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(9):1067-71.

Dagan E, Adir V, Schlesinger I, Borochowitz Z, Ayoub M, Mory A, et al. SMPD1 mutations and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(10):1296-7.

Deodato F, Boenzi S, Taurisano R, Semeraro M, Sacchetti E, Carrozzo R, et al. The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Clin Chim Acta.* 2018;486:387-94.

Deshpande D, Gupta SK, Sarma AS, Ranganath P, Jain SJ, Sheth J, et al. Functional characterization of novel variants in SMPD1 in Indian patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Hum Mutat.* 2021;42(10):1336-50.

Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M, et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):437.

Diaz GA, Jones SA, Scarpa M, Mengel KE, Giugliani R, Guffon N, et al. One-year results of a clinical trial of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med.* 2021;23(8):1543-50.

Diaz GA, Crowe J, Hopkin J. Health insurance literacy and health services access barriers in Niemann Pick disease: the patient and caregiver voice. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):332.

Ding H, Wang J, Zhang Y, Zhao S, Han B, Cai H, et al. Living donor liver transplantation combined with splenectomy in a child with Niemann-Pick disease type B: single-centre experience of perioperative anticoagulation regimen. *Hepatobiliary Surg Nut.* 2022;11(3):498-501.

Ding F, Mehta AC, Arrossi V. Successful lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(5):582-3.

Di Rocco M, Vici CD, Burlina A, Venturelli F, Fiumara A, Fecarotta S, et al. Screening for lysosomal diseases in a selected pediatric population: the case of Gaucher disease and acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):197.

Doerr A, Farooq M, Faulkner C, Gould R, Perry K, Pulikottil-Jacob R, et al. Diagnostic odyssey for patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Exploring the potential indicators of diagnosis using quantitative and qualitative data. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101052.

Elbin CS, Olivova P, Marashio CA, Cooper SK, Cullen E, Keutzer JM, et al. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes. *Clin Chim Acta.* 2011;412(13-14):1207-12.

Elleder M, Cihula J. Niemann-Pick disease (variation in the sphingomyelinase deficient group). Neurovisceral phenotype (A) with an abnormally protracted clinical course and variable expression of neurological symptomatology in three siblings. *Eur J Pediatr.* 1983;140(4):323-8.

El-Najjar N, Orso E, Wallner S, Liebisch G, Schmitz G. Increased Levels of Sphingosylphosphorylcholine (SPC) in Plasma of Metabolic Syndrome Patients. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140683.

Eskes ECB, van Dussen L, Brands M, Vaz FM, Aerts J, van Kuilenburg ABP, et al. Natural disease course of chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency in adults: A first step toward treatment criteria. *J Inherit Metab Dis.* 2024.

Eskes ECB, van Dussen L, Aerts MFG, van der Lienden MJC, Maas M, Akkerman EM, et al. Acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease in adults: similarities and differences in two macrophage storage diseases. *JIMD Rep.* 2024. doi:10.1002/jmd2.12420.

Eskes ECB, van der Lienden MJC, Sjouke B, van Vliet L, Brands M, Hollak CEM, et al. Glycoprotein non-metastatic protein B (GPNMB) plasma values in patients with chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2023;139(4):107631.

Eskes ECB, van der Lienden MJC, Roelofs J, Vogt L, Aerts J, Aten J, et al. Renal involvement in a patient with the chronic visceral subtype of acid sphingomyelinase deficiency resembles Fabry disease. *JIMD Rep.* 2021;62(1):15-21.

Eskes ECB, Sjouke B, Vaz FM, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Aerts J, et al. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. *Mol Genet Metab*. 2020;130(1):16-26.

Ferlinz K, Hurwitz R, Weiler M, Suzuki K, Sandhoff K, Vanier MT. Molecular analysis of the acid sphingomyelinase deficiency in a family with an intermediate form of Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet*. 1995;56(6):1343-9.

Fiori L, Tagi VM, Montanari C, Gambino M, Carlevatti V, Zizzo C, et al. Desensitization of olipudase alfa-induced anaphylaxis in a child with chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2024;40:101120.

Fried K, Langer R. Childbirth in a woman with chronic Niemann-Pick (type B) disease. *Clin Genet* 1982 ;22 :47.

Gan-Or Z, Ozelius LJ, Bar-Shira A, Saunders-Pullman R, Mirelman A, Kornreich R, et al. The p.L302P mutation in the lysosomal enzyme gene SMPD1 is a risk factor for Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(17):1606-10.

Garside B, Ho JH, Kwok S, Liu Y, Dhage S, Donn R, et al. Changes in PCSK 9 and apolipoprotein B100 in Niemann-Pick disease after enzyme replacement therapy with olipudase alfa. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):107.

Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A, et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):85.

Ghomashchi F, Barcenas M, Turecek F, Scott CR, Gelb MH. Reliable Assay of Acid Sphingomyelinase Deficiency with the Mutation Q292K by Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem*. 2015;61(5):771-2.

Giacomarra M, Colomba P, Francofonte D, Zora M, Caocci G, Diomede D, et al. Gaucher Disease or Acid Sphingomyelinase Deficiency? The Importance of Differential Diagnosis. *J Clin Med*. 2024;13(5) doi: 10.3390/jcm13051487

Giese AK, Mascher H, Grittner U, Eichler S, Kramp G, Lukas J, et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:78.

Grafft CA, Fervenza FC, Semret MH, Orloff S, Sethi S. Renal involvement in Niemann-Pick disease. *NDT Plus*. 2009;2(6):448-51.

Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clement A, Fauroux B. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(12):1207-14.

Harzer K, Rolfs A, Bauer P, Zschesche M, Mengel E, Backes J, et al. Niemann-Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. *Neuropediatrics*. 2003;34(6):301-6.

Hellani A, Schuchman EH, Al-Odaib A, Al Aqueel A, Jaroudi K, Ozand P, et al. Preimplantation genetic diagnosis for Niemann-Pick disease type B. *Prenat Diagn*. 2004;24(12):943-8.

Henderson SL, Packman W, Packman S. Psychosocial aspects of patients with Niemann-Pick disease, type B. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(11):2430-6.

Hickey RE, Baker J. Newborn screening for acid sphingomyelinase deficiency in Illinois: A single center's experience. *J Inherit Metab Dis*. 2024.

Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D, Linthorst GE, Groener JE, Morava E, et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):526-33.

Hon YY, Zaidi A, Donohue K, Nguyen C. Regulatory news: Olipudase alfa-rpcp (Xenpozyme™) for treatment of non-central nervous system manifestations of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adult and pediatric patients-FDA Approval summary. *J Inherit Metab Dis*. 2024;47(4):575-7.

Hu J, Maegawa GHB, Zhan X, Gao X, Wang Y, Xu F, et al. Clinical, biochemical, and genotype-phenotype correlations of 118 patients with Niemann-Pick disease Types A/B. *Hum Mutat*. 2021;42(5):614-25.

Huang YN, Chiang SL, Huang JY, Lu WL, Bau DT, Su PH, et al. The Long-term Lung and Respiratory Outcomes of Acid Sphingomyelinase Deficiency: A 10- and 20-year Follow-up Study. *In Vivo*. 2024;38(1):437-44.

Hult M, Darin N, von Döbeln U, Mansson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63.

Jones SA, McGovern M, Lidove O, Giugliani R, Mistry PK, Dionisi-Vici C, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):116-23.

Kaddi CD, Niesner B, Baek R, Jasper P, Pappas J, Tolsma J, et al. Quantitative Systems Pharmacology Modeling of Acid Sphingomyelinase Deficiency and the Enzyme Replacement Therapy Olipudase Alfa Is an Innovative Tool for Linking Pathophysiology and Pharmacology. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2018;7(7):442-52.

Keam SJ. Olipudase Alfa: First Approval. *Drugs*. 2022;82(8):941-7.

Klinke G, Rohrbach M, Giugliani R, Burda P, Baumgartner MR, Tran C, et al. LC-MS/MS based assay and reference intervals in children and adolescents for oxysterols elevated in Niemann-Pick diseases. *Clin Biochem* 2015;48:596-602.

Kubaski F, Burlina A, Pereira D, Silva C, Herbst ZM, Trapp FB, et al. Quantification of lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for the screening of acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):407.

Kuchar L, Sikora J, Gulinello ME, Poupetova H, Lugowska A, Malinova V, et al. Quantitation of plasmatic lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for differential screening of Niemann-Pick A/B and C diseases. *Anal Biochem*. 2017;525:73-7.

Labrune P, Bedossa P, Huguet P, Roset F, Vanier MT, Odievre M. Fatal liver failure in two children with Niemann-Pick disease type B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;13(1):104-9.

Lachmann RH, Diaz GA, Wasserstein MP, Armstrong NM, Yarramaneni A, Kim Y, et al. Olipudase alfa enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): sustained improvements in clinical outcomes after 6.5 years of treatment in adults. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):94.

Lan MY, Kang TW, Lan SC, Huang WT. Spontaneous splenic rupture as the first clinical manifestation of Niemann-Pick disease type B: A case report and review of the literature. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):434-7.

Levrant O, Desnick RJ, Schuchman EH. Type A Niemann-Pick disease: a frameshift mutation in the acid sphingomyelinase gene (fsP330) occurs in Ashkenazi Jewish patients. *Hum Mutat*. 1993;2(4):317-9.

Levrant O, Desnick RJ, Schuchman EH. Identification and expression of a common missense mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A Niemann-Pick disease patients. *Blood*. 1992;80(8):2081-7.

Levrant O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(9):3748-52.

Levrant O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick type B disease. Identification of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/phenotype correlations in type A and B patients. *J Clin Invest*. 1991;88(3):806-10.

Lidove O, Mauhin W, London J. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) as an inflammatory disease. *J Heart Lung Transplant* 2019 ;38 :583-584.

Lidove O, Belmatoug N, Froissart R, Lavigne C, Durieu I, Mazodier K, et al. Déficit en sphingomyélinase acide (maladie de Niemann-Pick B): une étude rétrospective multicentrique de 28 patients adultes [Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in adulthood: A retrospective multicentric study of 28 adult cases]. *Rev Med Interne*. 2017;38(5):291-9.

Lidove O, Sedel F, Charlotte F, Froissart R, Vanier MT. Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid sphingomyelinase-deficient niemann-pick disease in adulthood. *JIMD Rep*. 2015;15:117-21.

Lidove O, Le Fevre L, Goasguen N, Jamali M, Vercellino L, Garnier M, et al. [Acid sphingomyelinase deficiency and spleen trauma: splenectomy or not splenectomy?]. *Rev Med Interne*. 2015;36(9):619-22.

Lipinski P, Kuchar L, Zakharova EY, Baydakova GV, Lugowska A, Tylki-Szymanska A. Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):55.

Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M, et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl*. 2019;25(8):1233-40.

Long Mohd Noor Affendi S, Tong CV, Nordin NDB. Niemann-Pick Disease With Bilateral Adrenal Mass. *JCEM Case Rep*. 2023;1(6):luad152.

Maines E, Franceschi R, Rizzardi C, Deodato F, Piccoli G, Gragnaniello V, et al. Atherogenic lipid profile in patients with Niemann-Pick disease type B: What treatment strategies? *J Clin Lipidol*. 2022;16(2):143-54.

Mannem H, Kilbourne S, Weder M. Lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(1):100-1.

Mansfield C, Nalysnyk L, Joshi D, Coulter J, Pulikottil-Jacob R. Impact of Potential Symptoms and Risks Associated with Acid Sphingomyelinase Deficiency on Patients and Caregivers: A Best-Worst Scaling Study. *Patient Prefer Adherence*. 2023;17:927-39.

Mauhin W, Guffon N, Vanier MT, Froissart R, Cano A, Douillard C, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in France: a retrospective survival study. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):289.

Mauhin W, Borie R, Dalbies F, Douillard C, Guffon N, Lavigne C, et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency: Sharing Experience of Disease Monitoring and Severity in France. *J Clin Med*. 2022;11(4):920.

Mauhin W, Brassier A, London J, Subran B, Zeggane A, Besset Q, et al. Manifestations pulmonaires des maladies héréditaires du métabolisme [Pulmonary phenotypes of inborn errors of metabolism]. *Rev Mal Respir*. 2022;39(9):758-77.

Mauhin W, Levade T, Vanier MT, Froissart R, Lidove O. Prevalence of Cancer in Acid Sphingomyelinase Deficiency. *J Clin Med*. 2021;10(21):5039.

McGovern MM, Wasserstein MP, Bembi B, Giugliani R, Mengel KE, Vanier MT, et al. Prospective study of the natural history of chronic acid sphingomyelinase deficiency in children and adults: eleven years of observation. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):212.

McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):41.

McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*. 2017;19(9):967-74.

McGovern MM, Wasserstein MP, Kirmse B, Duvall WL, Schiano T, Thurberg BL, et al. Novel first-dose adverse drug reactions during a phase I trial of olipudase alfa (recombinant human acid sphingomyelinase) in adults with Niemann-Pick disease type B (acid sphingomyelinase deficiency). *Genet Med*. 2016;18(1):34-40.

McGovern MM, Lipka N, Bagiella E, Schuchman EH, Desnick RJ, Wasserstein MP. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*. 2013;15(8):618-23.

McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122(2):e341-9.

McGovern MM, Aron A, Brodie SE, Desnick RJ, Wasserstein MP. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology*. 2006;66(2):228-32.

McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1424-7.

McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, Simpson W, Mendelson D, Desnick RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr*. 2004;145(1):77-81.

Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology*. 2006;238(1):339-45.

Mendes MS, Portela FX, Reis RC, Castro JD, Garcia JH, Holanda MA. Liver transplantation in a patient with Niemann-Pick disease and pulmonary involvement. *J Bras Pneumol*. 2012;38(2):269-71.

Mengel E, Scarpa M, Guffon N, Jones SA, Goriya V, Msihid J, et al. Natural history of acid sphingomyelinase deficiency among European patients during childhood and adolescence: A retrospective observational study. *Eur J Med Genet*. 2024;70:104954.

Mengel E, Muschol N, Weinhold N, Ziagaki A, Neugebauer J, Antoni B, et al. A retrospective study of morbidity and mortality of chronic acid sphingomyelinase deficiency in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):161.

Mercati O, Pichard S, Ouachée M, Froissart R, Fenneteau O, Roche B, et al. Limited benefits of presymptomatic cord blood transplantation in neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) intermediate type. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(6):907-11.

Mihaylova V, Hantke J, Sinigerska I, Cherninkova S, Raicheva M, Bouwer S, et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. *Brain*. 2007;130(Pt 4):1050-61.

Molnar MJ, Szlepek T, Csürke I, Loth S, Káposzta R, Erdős M, et al. Case report: The spectrum of SMPD1 pathogenic variants in Hungary. *Front Genet*. 2023;14:1158108.

Mora VMC, Osorio JSC, Iturbe DF, Tello SM, Guzmán YG, Sánchez LM, et al. Double-Lung Transplantation in a Patient with Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease: A Valid Treatment Option. *Case Rep Transplant*. 2022;2022:5428381.

Morel CF, Gassas A, Doyle J, Clarke JT. Unsuccessful treatment attempt: cord blood stem cell transplantation in a patient with Niemann-Pick disease type A. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(6):987.

Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkd*. 1914;79:1-10.

Oliva P, Schwarz M, Mechtler TP, Sansen S, Keutzer J, Prusa AR, et al. Importance to include differential diagnostics for acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in patients suspected to have to Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2023;139(1):107563.

O'Neill RS, Belousova N, Malouf MA. Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease Successfully Treated with Lung Transplantation. *Case Rep Transplant*. 2019;2019:9431751.

Pan YW, Tsai MC, Yang CY, Yu WH, Wang B, Yang YJ, et al. Enzyme replacement therapy for children with acid sphingomyelinase deficiency in the real world: A single center experience in Taiwan. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;34:100957.

Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupctova H, Ledvinova J, Sikora J, Vanier MT, et al. Acid sphingomyelinase deficiency. Phenotype variability with prevalence of intermediate phenotype in a series of twenty-five Czech and Slovak patients. A multi-approach study. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(2):203-27.

Pettazzoni M, Froissart R, Pagan C, Vanier MT, Ruet S, Latour P, et al. 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*. 2017;12(7):e0181700.

Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich)*. 1927;23:1431-1438.

Pinto C, Sousa D, Ghilas V, Dardis A, Scarpa M, Macedo MF. Acid Sphingomyelinase Deficiency : A Clinical and Immunological Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23).

Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(2):87-92.

Pittis MG, Ricci V, Guerci VI, Marcais C, Ciana G, Dardis A, et al. Acid sphingomyelinase: identification of nine novel mutations among Italian Niemann Pick type B patients and characterization of in vivo functional in-frame start codon. *Hum Mutat.* 2004;24(2):186-7.

Pokrzywinski R, Hareendran A, Nalysnyk L, Cowie S, Crowe J, Hopkin J, et al. Impact and burden of acid sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective. *Sci Rep.* 2021;11(1):20972.

Polo G, Burlina AP, Ranieri E, Colucci F, Rubert L, Pascarella A, et al. Plasma and dried blood spot lysosphingolipids for the diagnosis of different sphingolipidoses: a comparative study. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(12):1863-74.

Polo G, Burlina AP, Kolamunnage TB, Zampieri M, Dionisi-Vici C, Strisciuglio P, et al. Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(3):403-14.

Porter KB, Diebel D, Jazayeri A. Niemann-Pick disease type B in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:860.

Portier E, Talbot A, Nguyen Y, Royer B, Pettazzoni M, Ben Salah I, et al. Multiple myeloma occurring in a case of Niemann-Pick disease Type B: A pathophysiological link? *Br J Haematol.* 2022;197(4):e53e5.

Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis.* 2010;33(4):387-96.

Pulikottil-Jacob R, Dehipawala S, Smith B, Athavale A, Gusto G, Chandak A, et al. Survival of patients with chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in the United States: A retrospective chart review study. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101040.

Quarello P, Spada M, Porta F, Vassallo E, Timeus F, Fagioli F. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(2)

Raebel EM, Wiseman S, Donnelly C, Mathieson T, Pountney J, Crowe J, et al. Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy for acid sphingomyelinase deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2024;19(1):36.

Ranganath P, Matta D, Bhavani GS, Wangnekar S, Jain JM, Verma IC, et al. Spectrum of SMPD1 mutations in Asian-Indian patients with acid sphingomyelinase (ASM)-deficient Niemann-Pick disease. *Am J Med Genet A.* 2016;170(10):2719-30.

Ricci V, Stroppiano M, Corsolini F, Di Rocco M, Parenti G, Regis S, et al. Screening of 25 Italian patients with Niemann-Pick A reveals fourteen new mutations, one common and thirteen private, in SMPD1. *Hum Mutat.* 2004;24(1):105.

Ries M, Schaefer E, Luhrs T, Mani L, Kuhn J, Vanier MT, et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(5):647-52.

Rodriguez-Pascau L, Gort L, Schuchman EH, Vilageliu L, Grinberg D, Chabas A. Identification and characterization of SMPD1 mutations causing Niemann-Pick types A and B in Spanish patients. *Hum Mutat*. 2009;30(7):1117-22.

Sako S, Oishi K, Ida H, Imagawa E. Allele frequency of pathogenic variants causing acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease in the general Japanese population. *Hum Genome Var* 2024 ;11 :24.

Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):27-33.

Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2016;13 Suppl 1:674-81.

Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):237-47.

Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47 Suppl 1:S48-57.

Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):654-63.

Schuchman EH, Suchi M, Takahashi T, Sandhoff K, Desnick RJ. Human acid sphingomyelinase. Isolation, nucleotide sequence and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs. *JBiol Chem*. 1991;266(13):8531-9.

Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, Parkman R, Weinberg KI, Wilson K, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2005;116(4):1022-5.

Sidhu R, Kell P, Dietzen DJ, Farhat NY, Do AND, Porter FD, et al. Application of N-palmitoyl-O-phosphocholineserine for diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann-Pick type C disease. *Mol Genet Metab*. 2020;129(4):292-302.

Sidhu R, Mondjinou Y, Qian M, Song H, Kumar AB, Hong X, et al. N-acyl-O-phosphocholineserines: structures of a novel class of lipids that are biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *J Lipid Res*. 2019;60(8):1410-24.

Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, Shtraizent N, McGovern MM, Schuchman EH. Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):865-70.

Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1413-9.

Simpson WL, Jr., Mendelson D, Wasserstein MP, McGovern MM. Imaging manifestations of Niemann-Pick disease type B. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):W12-9.

Sogawa H, Horino K, Nakamura F, Kudoh T, Oyanagi K, Yamanouchi T, et al. Chronic Niemann-Pick disease with sphingomyelinase deficiency in two brothers with mental retardation. *Eur J Pediatr.* 1978;128(4):235-40.

Syed YY. Olipudase Alfa in Non-CNS Manifestations of Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Profile of Its Use. *Clin Drug Investig.* 2023;43(5):369-77.

Tanacan A, Yalcin A, Unal C, Akinci SB, Keksac MS. Fatal postpartum hemorrhage in a patient with Niemann-Pick disease type B. *Case Rep Obstet Gynecol* 2018;9719374.

Thurberg BL, Diaz GA, Lachmann RH, Schiano T, Wasserstein MP, Ji AJ, et al. Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):245-52.

Thurberg BL, Wasserstein MP, Jones SA, Schiano TD, Cox GF, Puga AC. Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(9):1232-42.

Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). *Am J Surg Pathol.* 2012;36(8):1234-46.

Tirelli C, Arbustini E, Meloni F. Bilateral Cystic Bronchiectasis as Novel Phenotype of Niemann-Pick Disease Type B Successfully Treated With Double Lung Transplantation. *Chest.* 2021;159(5):e293-e7.

Vanier MT, Ferlinz K, Rousson R, Duthel S, Louisot P, Sandhoff K, et al. Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann-Pick disease type B patients from northern Africa. *Hum Genet.* 1993;92(4):325-30.

Victor S, Coulter JB, Besley GT, Ellis I, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(8):775-85.

Villeneuve T, Guibert N, Collot S, Fajadet P, Colombat M, Courtade-Saidi M, et al. Confocal LASER endomicroscopy in Niemann-Pick disease type B. *Eur Respir J.* 2021;57(2)2002306

Volders P, Van Hove J, Lories RJ, Vandekerckhove P, Matthijs G, De Vos R, et al. Niemann-Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures. *Am J Med Genet.* 2002;109(1):42-51.

von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mancano AD, Rodrigues RS, Hochegger B, Escuissato D, et al. Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review. *Lung.* 2016;194(4):511-8.

Voorink-Moret M, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Wijburg FA, Ghauharali-van der Vlugt JMM, Beers-Stet FS, et al. Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2018;123(2):76-84.

Wang NL, Lin J, Chen L, Lu Y, Xie XB, Abuduxikuer K, et al. Neonatal cholestasis is an early liver manifestation of children with acid sphingomyelinase deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):227.

Wasserstein MP, Lachmann R, Hollak C, Barbato A, Gallagher RC, Giugliani R, et al. Continued improvement in disease manifestations of acid sphingomyelinase deficiency for adults with up to 2 years of olipudase alfa treatment: open-label extension of the ASCEND trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):378.

Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle – last update: April 27, 2023

Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, Arash-Kaps L, Barbato A, Gallagher RC, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating olipudase alfa enzyme replacement therapy for chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in adults: One-year results. *Genet Med.* 2022;24(7):1425-36.

Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu WL, Lidove O, Lukacs Z, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):98-105.

Wasserstein MP, Diaz GA, Lachmann RH, Jouvin MH, Nandy I, Ji AJ, et al. Olipudase alfa for treatment of acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): safety and efficacy in adults treated for 30 months. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(5):829-38.

Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):88-97.

Wasserstein M, Godbold J, McGovern MM. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(1):123-7.

Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr*. 2006;149(4):554-9.

Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114(6):e672-7.

Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. *J Pediatr*. 2003;142(4):424-8.

Wu RM, Lin CH, Lin HI. The p.L302P mutation in the lysosomal enzyme gene SMPD1 is a risk factor for Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82(3):283.

Zampieri S, Filocamo M, Pianta A, Lualdi S, Gort L, Coll MJ, et al. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. *Hum Mutat*. 2016;37(2):139-47.