

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD)

Novembre 2024

**Centre de Référence des Maladies Lysosomales
CHU Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP**

**Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses et
Glycoprotéinoses (CETMPS/GP)**

Centres de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme

Filière de santé Maladies rares Héritaires du Métabolisme (G2M)

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Introduction	3
2. Évaluation initiale	3
3. Prise en charge thérapeutique	4
4. Suivi	5
5. Informations utiles	5
Informations générales	5

Synthèse à destination du médecin 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. Évaluation 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 (LBMR) (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 thérapeutique

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).