

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) Argumentaire

Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML)

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

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

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

Novembre 2024

Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
Période de recherche	2000-2024
Langues retenues	Anglais, Français
Mots clés utilisés	"Niemann-Pick" AND ("2000/01/01"[PDat] : "2024/09/30"[PDat]) AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang]). Avant 2012 (et aussi au delà) les articles se rapportant au déficit en sphingomyélinase acide sont référencés uniquement sous le vocable "Niemann-Pick". Une recherche "ASMD" complémentaire a été nécessaire car les articles récents ne sont plus toujours recensés en parallèle sous le vocable "Niemann-Pick", d'autres l'étant.
Nombre d'études recensées	2099 (Les articles traitant du déficit en sphingomyélinase acide apparaissent le plus souvent sous le vocable de maladie de « Niemann-Pick », sans suffixe; la différenciation avec « Niemann-Pick type C » reste souvent difficile et un tri manuel final a été nécessaire. Environ 300 références pertinentes pour déficit en sphingomyélinase acide. Quelques articles antérieurs d'intérêt ont été rajoutés Recherche avec « ASMD » : 93 références entre 2012-2024 qui correspondent à Acid Sphingomyelinase Deficiency . "ASMD" est aussi l'acronyme pour "Absolute standardized mean differences" et "Adaptative steered molecular dynamics" et "Anterior segment mesenchymal dysgenesis" Au total ~350 références en rapport avec «déficit en sphingomyélinase acide».
Nombre d'études retenues	147 + 12 références historiques

Critères de sélection des articles

Pour la rédaction de ce PNDS, la sélection a porté sur les articles cliniques et ceux qui traitent de la thérapeutique, ainsi que sur des articles proposant ou analysant des méthodes récentes de diagnostic, ou de suivi. Nous n'avons pas retenu les travaux portant sur les mécanismes physiopathologiques et sur les modèles animaux, et listons seulement quelques études mutationnelles illustrant un profil pour un pays (intérêt épidémiologique).

Références bibliographiques

1. Recommandations de bonne pratique

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

2. Revues de la littérature

6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160).
10. 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.
11. Eskes ECB, Sjouke B, Vaz FM, Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, Aerts J, Hollak CEM. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):16-26.
12. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):27-33.
13. 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.
14. 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.
15. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016;13 Suppl 1:674-81.
16. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):237-47.
17. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S48-57.
18. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):654-63.
19. Wasserstein MP, Schuchman EH. Acid Sphingomyelinase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle – last update: April 27, 2023

3. Etudes Cliniques

3.1 Symptomatologie et cohortes, histoire naturelle

20. 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.
21. 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.
22. 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. doi: 10.1002/jimd.12789.
23. 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.
24. 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.
25. Mauhin W, Levade T, Vanier MT, Froissart R, Lidove O. Prevalence of Cancer in Acid Sphingomyelinase Deficiency. *J Clin Med.* 2021;10(21):5039.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Alizon C, Beucher AB, Gourdier AL, Lavigne C. Maladie de Niemann-Pick de type B: description clinique de trois cas familiaux [Type B Niemann Pick disease: clinical description of three patients in a same family]. *Rev Med Interne.* 2010;31(8):562-5.
33. 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.
34. Guillemot N, Troadec C, de Villemeur TB, Clement A, Fauroux B. Lung disease in Niemann-Pick disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(12):1207-14.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.

39. 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.
40. 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.
41. 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.

3.2 Morbidité- Mortalité

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. McGovern MM, Lippa 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.
48. 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.
49. 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.

3.3 ASMD Type AB

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Pavlu-Pereira H, Asfaw B, Poupetova 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 Inher Metab Dis*. 2005;28(2):203-27.
54. 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.
55. 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.

56. 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.

3.4 Transplantations

57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. O'Neill RS, Belousova N, Malouf MA. Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease Successfully Treated with Lung Transplantation. *Case Rep Transplant*. 2019;2019:9431751.
61. 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.
62. Lidove O, Mauhin W, London J. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease Type B) as an inflammatory disease. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(5):583-4.
63. 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.
64. Mannem H, Kilbourne S, Weder M. Lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(1):100-1.
65. 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)
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.

3.5 ASMD vs Gaucher

72. 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
73. 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.
74. 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.

75. 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.
76. 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.

3.6 Traitement par Olipudase alfa

77. 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.
78. 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.
79. 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.
6. 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. *Revue, qui est également pertinente dans cette sous-catégorie.*
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Keam SJ. Olipudase Alfa: First Approval. *Drugs.* 2022;82(8):941-7.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.

91. 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.
92. 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.
93. 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.

3.7 Impact vu par les Patients - Aspects psychosociaux

77. 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. *Pertinent aussi dans cette section*
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Pokrzywinski R, Hareendran A, Nalysnyk L, Cowie S, Crowe J, Hopkin J, et al. Impact and burden of acid 8sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective. *Sci Rep*. 2021;11(1):20972.
98. 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.

3.8 Quelques "Case reports" d'intérêt

99. Long Mohd Noor Affendi S, Tong CV, Nordin NDB. Niemann-Pick Disease With Bilateral Adrenal Mass. *JCEM Case Rep*. 2023;1(6):luad152.
100. 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.
101. 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):e53-e5.
102. 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.
103. 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
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Grafft CA, Fervenza FC, Semret MH, Orloff S, Sethi S. Renal involvement in Niemann-Pick disease. *NDT Plus*. 2009;2(6):448-51.

109. 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.
110. 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.

3.9 Biomarqueurs, outils de diagnostic

111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. Klink G, Rohrbach M, Giugliani R, Burda P, Baumgartner MR, Tran C, Gautschi M, Mathis D, Hersberger M. LC-MS/MS based assay and reference intervals in children and adolescents for oxysterols elevated in Niemann-Pick diseases. *Clin Biochem.* 2015;48(9):596-602.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.

128. 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.
129. 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 Inher Metab Dis*. 2006;29(5):647-52.

3.10 Épidémiologie, études mutationnelles séminales / par pays

130. Hickey RE, Baker J. Newborn screening for acid sphingomyelinase deficiency in Illinois: A single center's experience. *J Inher Metab Dis*. 2024. doi: 10.1002/jimd.12780.
131. 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(1)24.
132. Chin SJ, Fuller M. Prevalence of lysosomal storage disorders in Australia from 2009 to 2020. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;19:100344.
133. 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.
134. 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.
135. Acuña M, Martinez P, Moraga C, He X, Moraga M, Hunter B, et al. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) SMPD1 variant causing Niemann-Pick disease type B. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2)208-13.
136. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2)145-57.
137. 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.
138. Hult M, Darin N, von Döbeln U, Mansson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(12):1258-63.
139. Poupětová H, Ledvinová J, Běrna L, Dvůřáková 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.
140. Rodríguez-Pascual 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.
141. 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.
142. 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.
143. Pittis MG, Ricci V, Guerri VI, Marçais 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.

3.11 Publications Historiques

148. Levran 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.
149. Levran 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.
150. 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. *J Biol Chem.* 1991;266(13):8531-9.
151. Levran 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.
152. Levran 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.
153. 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.
154. Kampine JP, Brady RO, Kanfer JN, Feld M, Shapiro D. Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. *Science.* 1967;155(758):86-8.
155. 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.
156. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem.* 1961;769-80.
157. Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine (Baltimore).* 1958;37(1):1-95.
158. Pick L. Über die lipoidzellige splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich).* 1927;23:1431-1438.
159. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb Kinderheilkd.* 1914;79:1-10.

Principales abréviations utilisées dans les tableaux avec analyse des publications

ADA : anticorps anti-drogue
ADR : adverse drug reaction - réaction indésirable à un médicament
APR : acute phase reaction
AEs : adverse event : évènement indésirable
ASM : sphingomyélinase acide
BMC : bone mineral content - teneur minérale osseuse
CVF : capacité vitale forcée
C-triol : cholestane-triol
DLco : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone
DMO : densité minérale osseuse
7-KC : 7-cétocholestérol
EFR : exploration fonctionnelle pulmonaire
ERT : enzyme replacement therapy – Thérapie enzymatique substitutive
GPNMB : Glycoprotein non-metastatic protein B
GVH : graft versus host - réaction du greffon contre l'hôte
HRCT : hematopoietic stem cell transplantation
HSM : hépatosplénomégalie
HM : hépatomégalie
IARs : réactions associées à la perfusion
ILD : (interstitial lung disease) maladie pulmonaire interstitielle
KCO : coefficient de transfert du monoxyde de carbone
LBA : lavage broncho-alvéolaire
LysoSM : lysosphingomyéline
LysoSM-509 : lysosphingomyéline-509
LBA : lavage broncho-alvéolaire
6MWT : test de marche de 6 minutes
MSL : maladies de surcharge lysosomale
NPC : maladie de Niemann-Pick type C
PPCS : palmitoyl-phosphocholineserine
SM : splénomégalie
SRS : Splenomegaly-related score (5 items évaluant l'impact de la splénomégalie sur la qualité de vie)
VCN : vitesse de conduction nerveuse
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
1. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, 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. International	Recommandations de consensus (panel européen avec 3 participants français + USA + Brésil) pour diagnostic, prise en charge, traitement et suivi des patients ASMD	oui, revue systématique de la littérature entre 2000 et 2021 720 refs. identifiées – 195 retenues – classées en épidémiologie, génétique, physiopathologie, diag. clinique, laboratoire, imagerie, thérapie, recommandations – et addition de références se rapportant à olipudase alfa à la fin de la rédaction de l'article	oui, grade de 39 assertions -niveau d'évidence A (élevé) à C (modéré/faible) -niveau de recommandation: 1 (fort) ou 2 (faible) et pour chaque: % agrément (5 niveaux) par le panel d'experts	non		- épidémiologie: panethnique – données de prévalence très variables: 2/C - formes cliniques: classification : forme neuroviscérale infantile sévère ASMD A ; forme chronique neuroviscérale ASMD AB ; forme chronique viscérale ASMD B, mais continuum (1/B) Description des formes : type A 1/B ; type B : 1/B ; type AB ou intermédiaire 1/B Manifestations viscérales (1/B) Manifestations hématologiques (1A) Impact sur la croissance (1/B), la qualité de vie (1/B) Tests (généraux, imagerie, moëlle osseuse) ; tests de laboratoire pour confirmation du diagnostic avec algorithme (1/A) évaluation des méthodes enzymatiques (1/B), biomarqueurs (2/B) ; tests génétiques (1/B) et corrélations phénotypiques. Prise en charge multidisciplinaire, centre expert :1/A – tableau détaillant le rôle des disciplines – autre tableau avec évaluations à faire et fréquence et texte par organe (examen général, développement, foie, rate, poumon.), complications, examens de laboratoire... Traitements spécifiques : olipudase alfa : 3 assertions 1/A , résumé des essais cliniques parus. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques : 2/C Traitements symptomatiques (pour la plupart, 2/C) Enfin, Transition(1/A), Etude familiale(1/A), Conseil génétique, planification préalable des soins(1/A)

2. Arslan N , Coker M, Gokcay GF, et al. 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. Turquie	Recommandations de consensus national après analyse critique des recommandations internationales et autres publications	non	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe de 6 spécialistes turcs de ASMD, (plus tournés vers la pédiatrie)	non		Spectre clinique et histoire naturelle Signes et symptômes de début (HSM, maladie pulmonaire, profil lipidique, squelette, retard de croissance, neurologie) Retard de diagnostic, proposition d'un algorithme – discussion des divers test et biomarqueurs. Monitoring et prise en charge
3. Mauhin W , Borie R, Dalbies F, et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency: Sharing Experience of Disease Monitoring and Severity in France. J Clin Med. 2022 ;11(4)920. France	Recommandations de consensus national pour diagnostic, prise en charge, traitement et suivi des patients ASMD, essentiellement forme chronique viscérale (type B)	non	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe national de 8 spécialistes de ASMD (adultes et pédiatrie) Article synthétique, bien documenté et très utile en pratique	non		Introduction et classifications Historique détaillé du traitement par olipudase alfa et de l'escalade de dose – et évidence clinique Opinion experte française : Monitoring des patients ASMD type B – tableaux synthétiques pratiques Stratification de sévérité des patients classés en 5 groupes, avec pour chaque : définition et recommandation de prise en charge Bibliographie très complète
4. Wasserstein M , Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Mol Genet Metab. 2019 ;126(2):98-105. International	Recommandations de consensus international avec expérience collective des auteurs plus consultation de divers spécialistes pour : Evaluation clinique de routine des différentes formes - anticipation à l'ERT.	non	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe international de 10 spécialistes de ASMD, (USA, Europe dont 1 français, Brésil, Taïwan...)	non		Classification des sous-types d'ASMD Maladie hépatique, splénomégalie, maladie pulmonaire, cardiovasculaire, hématologie, squelette et retard de croissance, manifestations neurologiques/ cognitives, grossesse. Spécificités de la forme neuroviscérale infantile (particularité de cet article)
5. McGovern MM , Dionisi-Vici C, Giugliani R, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. Genet Med 2017;19(9):967-74. International	Présenter une ressource éducationnelle concernant le diagnostic d'ASMD en pratique courante – plus destiné aux pédiatres et internistes et spécialistes qu'aux métaboliciens et généticiens	Non Utilisation de la littérature et de l'expérience personnelle des experts	article de consensus des auteurs, à savoir un groupe international de 10 spécialistes de ASMD, (USA, Europe dont 1 français, Brésil, Taïwan...)			Sous-types et histoire naturelle – symptômes par organe et par sous type- Diagnostic différentiel Diagnostic de laboratoire (recommandation sur test enzymologique préférable, tests génétiques, biomarqueurs) – Algorithme diagnostique chez l'enfant et chez l'adulte 1 Cas vignette pour type A, pour type B infantile et type B adulte

Tableau 2. Revues de la littérature (systématiques ou non)

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
6. 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.	Revue narrative Adis Drug Q&As sur l'utilisation pratique de thérapeutiques en clinique – revue fondée sur données probantes concernant les propriétés pharmacologiques, l'efficacité, la tolérance et l'utilisation clinique actuelle de l'olipudase alfa	Non	Toutes les références pertinentes sont citées, en excellent appui du texte, qui par ailleurs, résume fidèlement le contenu des articles.	N/A	N/A	Après une introduction sur l'ASMD, les formes cliniques et symptômes, les complications, et le rationnel du développement de l'olipudase alfa, l'auteur résume les propriétés pharmacodynamiques du produit, la nécessité d'une escalade de dose et sa réalisation, les données pharmacocinétiques, puis l'efficacité et la tolérance. Les données des études ASCEND et ASCEND-Peds sont reprises en détail. Les précautions d'emploi et données d'immunogénicité sont résumées. Une conclusion générale situe la place actuelle de l'olipudase alfa dans le traitement de l'ASMD
7. Mauhin W, Brassier A, London J, et al. Manifestations pulmonaires des maladies héréditaires du métabolisme [Pulmonary phenotypes of inborn errors of metabolism]. Rev Mal Respir. 2022;39(9):758-77. France	12 auteurs français Etude comparative de l'atteinte pulmonaire dans ASMD et autres maladies lysosomales + 3 autres maladies métaboliques	non	Bonne sélection des articles pertinents par les auteurs Excellents « points forts à retenir » pour chaque pathologie	N/A	N/A	Pour ASMD : cas clinique illustratif et généralités – puis importance et description de l'atteinte respiratoire et radiologique – LBA – importance majeure de l'EFR (DLCO) – Atteintes extra-pulmonaires et morbidité – importance de l'insuffisance respiratoire/surinfections dans la mortalité – traitement symptomatique hygiène de vie, vaccinations, éviter splénectomie - traitement par olipudase alfa -
8. Pinto C, Sousa D, Ghilas V, et al. Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Clinical and Immunological Perspective. Int J Mol Sci. 2021 ;22(23). Portugal - Italie	Revue partant des altérations du système immunitaire chez patients et modèles animaux d'ASMD pour décrire le rôle de l'ASM sur ce système	non	Article peu clinique – retenu pour la discussion et références concernant le rôle de la sphingomyélinase acide dans le système immunitaire	N/A	N/A	Discussion du diagnostic biologique – et des variants génétiques et corrélations génotype/ phénotype – Passe en revue le rôle de l'ASM sur macrophages, cellules NK, B, CD4+T, CD8+T, iNKT, qui explique certains traits de la physiopathologie de l'ASMD
9. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. Eur Respir Rev. 2021 ;30(160).	Revue de la maladie pulmonaire interstitielle (ILD) dans maladie de	Oui (PubMed, Google Scholar, Embase)	Certaines maladies lysosomales exclues car maladie	Oui pour les publications rapportées	N/A	Généralités sur les 3 maladies lysosomales et comparaison des atteintes pulmonaires –

France	Gaucher, ASMD et Fabry		pulmonaire mais pas ILD			Pour ASMD : très bonne description résumant les publications-clés. Bonnes illustrations radiologiques Fonction pulmonaire plus importante à considérer que l'aspect radiologique – mise au point thérapeutique
10. Jones SA , McGovern M, Lidove O, 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. International	Recenser et analyser les publications indiquant une pertinence de splénomégalie et de réduction de la DLCO en tant qu'objectif clinique dans l'ASMD	Oui (Pub Med et autres) 794 publications 26 donnent des informations pertinentes	ASMD mais aussi autres pathologies (Gaucher, myélofibrose, fibrose pulmonaire idiopathique)	Oui en particulier pour 5 études sur ASMD	Splénomégalie dans ASMD et autres pathologies Corrélation entre abaissement de la DLCO et morbidité, mortalité, qualité de vie dans maladies pulmonaires chroniques	La maladie respiratoire et l'organomégalie contribuent indépendamment à la charge et morbidité de l'ASMD chronique. Le degré de splénomégalie est lié au risque hémorragique et possiblement à la fibrose hépatique – la maladie respiratoire progressive influe sur la qualité de vie et l'impact de la maladie, et cause majeure de mortalité En conclusion, la fonction pulmonaire et le volume splénique constituent des objectifs cliniques pertinents pour les essais cliniques dans ASMD
11. Eskes ECB , Sjouke B, Vaz FM., et al. Biochemical and imaging parameters in acid sphingomyelinase deficiency: Potential utility as biomarkers. Mol Genet Metab. 2020 ;130(1):16-26. Pays-bas	Rechercher différents biomarqueurs susceptibles d'être utilisés pour refléter ou prédire la progression de la maladie	Revue systématique Recherche dans PubMed (1110 « hits ») 996 non pertinents – retenus=61	N/A	Critères cliniques : maladie hépatique (fibroscan, enzymes, biopsie), pulmonaire (spirométrie, HRCT, BAL, biopsie), splénomégalie (volume, plaquettes), cardiovasculaire (profil lipidique), intolérance à l'exercice (spirométrie, test spécifique, questionnaire) douleur (questionnaire) fatigue (questionnaire) Biomarqueurs biochimiques : lyso-SM, lysoSM-509, C-triol, 7KC, chitotriosidase, CCL18, GPNMB, MIP-1 α /MIP-1 β . Beaucoup de paramètres n'ont pas été validés en tant que marqueurs de substitution. Cette revue est un point de départ devant mener à une évaluation de pertinence ou non.		
12. Schuchman EH , Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. Mol Genet Metab. 2017 ;120(1-2):27-33. USA	Revue générale Contexte spécial: un article en mémoire de R. Brady qui a mis en évidence le déficit en ASM.	non	N/A	Revue générale assez succincte mais souvent citée. Historique assez détaillé, partie clinique minimale, pathologie et mécanismes physiopathologiques un peu plus développés, ainsi que génétique et modèles animaux ; les phases initiales du développement le l'ERT sont bien décrites.		
13. McGovern MM , Avetisyan R, Sanson BJ, et al. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):41. International	Revue générale des manifestations cliniques, de l'histoire naturelle, des corrélations génotype/phénotype des différentes formes d'ASMD	Revue narrative	N/A	Reprend 19 études observationnelles antérieures rapportant les principales manifestations, l'histoire naturelle et le poids de la maladie	N/A	Travail très complet. Résume la pathogénèse, l'incidence, les principales manifestations et l'histoire naturelle des 3 formes cliniques d'ASMD – un schéma récapitulatif par organe- la section diagnostic est courte car traitée en détail dans un article parallèle. Discute aussi les principales corrélations génotype/phénotype, les conséquences psycho-sociales, économiques et sur la qualité de vie

14. von Ranke FM , Pereira Freitas HM, Mancano AD, et al. Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review. Lung. 2016 ;194(4):511-8 Brésil	Revue des publications antérieures concernant l'atteinte pulmonaire dans les maladies de Niemann-Pick	non	non	non	non	Une majorité des publications antérieures sont citées, les caractéristiques radiologiques, HRCT, et de fonction pulmonaire sont résumées et illustrées. Le diagnostic différentiel avec maladie de Gaucher est discuté, les autres manifestations sont résumées.
15. Schuchman EH , Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. Pediatr Endocrinol Rev. 2016 ;13 Suppl 1:674-81. USA	Revue générale (narrative)	non	non	non	non	Fait bien la distinction entre ASMD et Niemann-Pick type C. Revue des différentes caractéristiques cliniques des types A et B
16. Schuchman EH , Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 ;29(2):237-47. USA	Revue générale (narrative)	non	non	non	non	Fait bien la différence avec NP type C. Résumé de l'histoire naturelle, imagerie radiologique (poumon, foie rate, cerveau), mécanisme de la maladie, relation avec le métabolisme du cholestérol, génétique moléculaire, épidémiologie, modèles animaux, approches de thérapies, y compris début des essais ERT
17. Schuchman EH . The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009 ;47 Suppl 1:S48-57. USA	Revue générale (narrative)	non	non	non	non	Décrit brièvement les 3 formes cliniques d'ASMD, discute l'incidence, les données génétiques (>100 variants connus), le screening chez les Ashkénazes, les modèles animaux. Fait le point sur les thérapeutiques.
18. Schuchman EH . The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. J Inherit Metab Dis. 2007 ;30(5):654-63. USA	Revue générale, narrative	non	Très peu d'information clinique ; par contre, bonne sélection de publications plus fondamentales	N/A	Première revue à présenter clairement les types A et B de maladie de Niemann-Pick comme ASMD. Présente aussi succinctement l'existence de formes intermédiaires. Données démographiques tirées de la cohorte globale du Mount Sinai (1000 patients). Caractéristiques de l'ASM – données génétiques – modèles animaux murins – mise à jour concernant les approches thérapeutiques et directions futures	
19. 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 USA	Revue générale à visée pratique	Ressources indiquées : Medline Plus Associations de patients/familles	34 références citées	N/A	Observations cliniques évocatrices du diagnostic en fonction des 3 formes cliniques (infantile neuroviscérale, neuroviscérale chronique, viscérale chronique) Etablir le diagnostic via analyse génétique ou activité enzymatique ASM. – description des principales manifestations dans les trois formes. Corrélations génotype/phénotype Prévalence – diagnostic différentiel – Prise en charge et suivi Traitement par olipudase alfa – HSCT Traitement symptomatique Conseil génétique pour patients et famille – Grossesse	

					Pathogénie de l'ASMD
--	--	--	--	--	----------------------

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3.1 Etudes cliniques: symptomatologie et cohortes, histoire naturelle						
20. Mengel E , Scarpa M, Guffon N, 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. Europe	Compléter le manque d'information concernant l'histoire naturelle des patients pédiatriques ASMD type B et AB	Etude observationnelle rétrospective, multicentrique, Européenne (Italie, France, Allemagne, UK) – centres ayant participé à l'essai clinique pédiatrique pour olipudase alfa	18 patients, enfants ou adolescents, avec ASMD type B ou AB (type A exclu) et données médicales sur un minimum de 12 mois Inclusion sur une période de 6 mois (2020-2021) Origine ethnique européenne mais variée, génotypes non inclus	Données médicales détaillées des dossiers, ainsi que données de laboratoire et explorations complémentaires – événements cliniques – analyse de l'utilisation des ressources de Santé	Statistiques descriptives Comparaison avec études de la littérature Limites de l'étude discutées Mais pas le fait qu'il n'est jamais dit si certains (et combien) de patients devraient être classés comme type AB	Bonne introduction avec description des formes cliniques. Les événements cliniques sont compilés par système/organe et fréquence – Age médian au diagnostic= 2.5 ans Splénomégalie, hépatomégalie et ILD sont les symptômes cardinaux. 66.7% des patients avec complications respiratoires Thrombocytopénie chez 50% - 27% avec tonus musculaire anormal – tendance à un léger retard neurocognitif
21. Huang YN , Chiang SL, Huang JY, 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. Taiwan	Etude à long-terme des manifestations respiratoires après 10 ans et 20 ans de suivi sur une très grosse cohorte internationale	Etude observationnelle rétrospective utilisant la base de données TriNetX Données USA (99%), Australie, UK, Allemagne, Italie, Singapour, Israël, Taiwan	Patients diagnostiqués comme ASMD (code E75.24) avant le 25 Juin 2023 dans la base de données (n=15 108) In fine, 8976 patients 1 ^{er} Janvier 2000 et 31 Décembre 2020 Age moyen 55±18.9 ans Surpoids (IMC 28.6±6.9)	Etude à long-terme des manifestations respiratoires après 10 ans et 20 ans de suivi - 2000-2010 - 2000-2020	Statistiques descriptives Analyse de 15 événements pulmonaires/ respiratoires à 10 et 20 ans (Figures) Essentiellement patients USA – différences de niveau social semblent jouer un rôle Pas de vrai fait nouveau	Confirme l'importance de l'impact respiratoire dans ASMD En résumé, l'incidence et la prévalence de pratiquement tous les événements mesurés augmentent significativement entre 10 et 20 ans de suivi. En particulier pour pneumonie, autres problèmes respiratoires, autres problèmes spécifiques respiratoires et hypertension pulmonaire secondaire. Importance d'un bon monitoring et traitement
22. Eskes ECB , van Dussen L, Brands M, et al. Natural disease course of chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency	Etudier l'histoire naturelle de ASMD type B chez des patients adultes non traités à partir de critères cliniques et de marqueurs biologiques	Etude observationnelle monocentrique	23 patients adultes suivis entre 2009 et Octobre 2023 au centre expert de l'AMC (Amsterdam). Age médian au diagnostic :	Données cliniques (HSM, élastographie, HRCT, DLCO, KCO) Risque cardiovasculaire (IMC,	Fréquences et statistiques descriptives Augmentation de volume de la rate, du foie, de chitotriosidase,	p.Arg610del = 63% des allèles (proche de la cohorte historique française) manifestations les plus fréquentes : splénomégalie, HDL-

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
in adults: A first step toward treatment criteria. J Inherit Metab Dis. 2024 . Pays Bas			25.3 (2.6-64.1) Age médian au 1 ^{er} suivi 31.7 ans (17.3-64.2) Suivi médian 6.1 ans (entre 1.3 et 19.5 ans) Génotype rapporté Beaucoup de patients homozygotes (et hétérozygotes) pour p.R610del	pression artérielle lipides, mode de vie, etc...), qualité de vie, biologie, chitotriosidase, LysoSM, PPCS, CCL18, GPNMB	lysoSM, ALAT Diminution de la DLCO, des plaquettes Corrélations entre variables cliniques et biomarqueurs Modèle pour évaluer l'effet de l'âge sur certains paramètres Conclusion de l'étude : Proposition de critères pour débiter un traitement par olipudase alfa - et critères à atteindre après 1 an de traitement NB : Ne cite pas l'étude et les critères proposés par Mauhin et al (2022) (ref 3.)	C bas, signes de stéatose (TE) thrombocytopénie, hépatomégalie et diminution de la DLCO – Essentiellement stabilité durant le suivi. Un seul évènement cardiovasculaire. Qualité de vie ne montre des différences que pour patients avec atteinte pulmonaire importante. Le profil génétique particulier pourrait expliquer une sévérité moindre que dans d'autres études, à vérifier sur plus grosses cohortes. Distinction des 4 patients avec maladie pulmonaire sévère (sont aussi fumeurs) mais aucune corrélation avec biomarqueurs différents – prédisposition ? environnement ? Comparaison de KCO, DLCO et CVF : ASMD affecte capacité de diffusion et beaucoup moins la compliance pulmonaire. 6MWT pas un bon test. Difficile de conclure sur le risque cardiovasculaire. Pour la qualité de vie, on manque d'un questionnaire validé focalisé sur manifestations invalidantes de ASMD (atteinte respiratoire en particulier). Compartimentalisation des atteintes (atteinte pulmonaire mais SM mineure, atteinte hépatique mais pas pulmonaire...) Les biomarqueurs indiquent un niveau général de la maladie mais pas de prédiction de progression de manifestations d'organes spécifiques.
23. Maines E , Franceschi R, Rizzardi C, et al. Atherogenic lipid profile in patients with Niemann-Pick disease type B: What treatment strategies? J Clin Lipidol.	En partant d'un cas pédiatrique, faire une revue des connaissances sur le traitement de l'hyperlipidémie observée dans ASMD, plus particulièrement centrée sur une population pédiatrique	Revue descriptive des cas publiés (Medline, EMBASE, Web of Science, SCOPUS) : 6 papiers, 2 pour	Cas des auteurs + 6 cas de la littérature	Age au diagnostic et à la découverte de la dyslipidémie Profil lipidique Comorbidités Traitement et durée	A noter : Bénéfice du traitement par olipudase alfa sur profil athérogène.	Paucité des données de la littérature. Potentielle contre-indication de certaines médications chez les enfants avec anomalies hépatiques Difficultés de compliance à un

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2022 ;16(2):143-54. Italie		enfants		Profil lipidique après traitement		régime –
24. McGovern MM , Wasserstein MP, Bembi B, 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. International	Histoire naturelle prospective d'une cohorte de patients ASMD type B ou AB (enfants et adultes) Description du spectre de manifestations chez des enfants et adultes avec forme chronique d'ASMD sur une période de 11 ans	Etude observationnelle longitudinale, internationale multicentrique, protocole d'étude commun -à l'inclusion -à un an -à 10 ou 11 ans	59 patients ASMD type B (ou AB n=6) (USA, Brésil, France (7 patients), Italie, Allemagne) âgés de 7 à 64 ans à l'entrée. Age moyen 22±13.8 ans, médiane 17.0 50 patients revus à un an 32 avec évaluation finale à une médiane de 10.2 ans (4 7 à 11.1 ans)	Anamnèse Examen physique + neuro, ophtalmo Analyses biologiques Radio. pulmonaire–HRCT CT scan ou IRM de l'abdomen EFR Qualité de vie Génotype	Statistique descriptive NB : Signes et symptômes historiques et à l'entrée décrits dans publication 31 (McGovern et al Pediatrics 2008) p.Arg610del = 25% des allèles	Les caractéristiques cliniques qui se majoraient progressivement étaient : HSM, ILD, DLCO et dyslipidémie. La proportion de patients avec ILD passe de 66% à 78%, avec diminution de 10% de la DLCO médiane. Huit patients sont décédés (3 de pneumonie), 5 ayant débuté leur maladie à 2 ou < 2 ans. Une SM sévère ou une splénectomie majorent le risque de décès. La plupart des enfants ont conservé un déficit de croissance à l'âge adulte.
25. Mauhin W , Levade T, Vanier MT, et al. Prevalence of Cancer in Acid Sphingomyelinase Deficiency. J Clin Med. 2021 ;10(21):5039. France	Etudier la prévalence de cancers sur une cohorte de patients ASMD type B Patients suivis entre Janvier 2011 et Juillet 2021	Etude observationnelle rétrospective monocentrique	31 patients ASMD adultes de la cohorte française 2 splénectomisés Age médian 48.7 ans	Revue des dossiers médicaux	Statistiques descriptives Limitation de l'étude : petit nombre de patients	1 femme (cancer du sein) 4 hommes (2 poumon, 1 thyroïde, 1 vessie) Influence d'une grosse rate, d'une DLCO abaissée, du tabagisme Taux anormalement élevé de cancers dans cette cohorte
26. Lipinski P , Kuchar L, Zakharova EY, et al. 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. Pologne	Rapporter l'histoire naturelle de l'ASMD chronique en Pologne (clinique, enzymologie, biomarqueurs, génotype)	Etude observationnelle longitudinale, monocentrique	16 patients de la cohorte polonaise 12 diagnostiqués dans l'enfance 2 ayant été splénectomisés (à noter 1 famille Rom avec 5 enfants, variant p.Trp393Gly)	Etude clinique et biologique extensive – Suivi moyen 10 ans (entre 6 mois et 36 ans) Symptôme et âge de début, tests de diagnostic (ASM, lysoSM, lysoSM-509, génotype), suivi clinique et biologique, évaluation pulmonaire, neurologique, ophtalmologique, croissance...		Splénomégalie (± hépatomégalie) comme premier symptôme. – quelques patients ont développé une hypertension portale – 1/3 des patients avec ILD, mais progression lente et non significative – utilité des biomarqueurs : lysoSM-509 plus sensible que lyso-SM – génotype : p.Arg610del quasi inexistant, variant fréquent : p.Gly166Arg Globalement, cohorte avec évolution lente et relativement peu sévère
27. Capron T , Trigui Y, Gautier C, et al. Respiratory impairment in Niemann-Pick B disease: Two case reports and review for the	2 cas cliniques ouvrant la discussion de la conduite à tenir		2 patients , hommes de 50 et 44 ans, avec ASMD et atteinte pulmonaire	Cas 1 : homme, ayant un diagnostic d'ASMD – à 50 ans, aggravation de sa maladie pulmonaire – hypoxémie, DLCO45% - proposé pour greffe pulmonaire Cas 2 : Homme de 44 ans, diagnostic d'ASMD à		A propos de 2 cas cliniques, les auteurs font une assez courte revue centrée sur les altérations pulmonaires/ respiratoires. A noter : Travail publié avant que

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
pulmonologist. Respir Med Res. 2019 ;76:13-8. France				3 Ans – présente une hémoptysie modérée – due à un saignement du lobe droit – DLCO 54% - proposition de suivi		l'ERT soit approuvée
28. Cox GF , Clarke LA, Giugliani R, et al. Burden of Illness in Acid Sphingomyelinase Deficiency: A Retrospective Chart Review of 100 Patients. JIMD Rep. 2018;41:119-29. International	Etudier le poids de la maladie chez 100 patients avec les différentes formes cliniques d'ASMD	Etude observationnelle longitudinale, multicentrique 3 cohortes (Brésil, USA, Canada) inclusion Janvier 2006- Février 2008 – diagnostic sur 25 ans	100 patients (46 Brésil, 41 USA, 13 Canada) ASMD type A n=13 ASMD type AB n=6 ASMD type B n=81	Démographie, diagnostic, phénotype, histoire de la maladie 1. Développement cognitif, puberté, croissance – 2. Symptômes, chirurgie, hospitalisations... support respiratoire, tests biologiques, scolarisation, travail, invalidité	Statistiques descriptives – fréquences – tests d'importance – Kaplan Meier – modèle Cox ...	Excellent tableau donnant comparaison avec études Mc Govern et al 2006, 2008, 2013 ; Wasserstein et al 2004 ; Hollak et al 2012 Age moyen au diagnostic : type A :0.6 ans ; AB 2.9 ans ; B : 6ans Type A 10 décédés (2.4ans) Type B : 2 décédés à 2 et 42 ans Discussion des besoins en services médicaux – scolarité – invalidité... Génotypage incomplet mais 42% des cas ASMD B avec un allèle p.Arg610del Un article très documenté et utile
29. Lidove O , Belmatoug N, Froissart R, 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. France	Décrire le phénotype clinique et paraclinique des patients ASMD type B adultes d'une cohorte française	Etude observationnelle, rétrospective, nationale (française) multicentrique Patients suivis entre 1985 et Mars 2015	28 patients ASMD type B appartenant à 24 familles non apparentées	Analyse rétrospective des dossiers médicaux Caractéristiques socio-démographiques, âge au diagnostic, diagnostics différentiels évoqués, données cliniques, biologiques et imagerie, génotype	Statistiques descriptives, fréquences	Age médian au diagnostic = 11.5 ans (14 mois -73 ans) 3 patients décédés au cours du suivi (cirrhose, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire). SM= 22 patients HM=14 patients - atteinte pulmonaire =17 patients HDL-C bas = constante MGUS chez 5 patients Tableaux détaillés, imagerie - Génotype pour 21 familles non apparentées : p.Arg610del = 62% des allèles – 10 familles (12 patients) homozygotes –dont 7 d'origine maghrébine.
30. Wasserstein M , Godbold J, McGovern MM. Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. J Inherit Metab Dis.	Etudier les manifestations osseuses de l'ASMD type B dans une population de patients pédiatriques et adultes	Etude observationnelle monocentrique	20 patients pédiatriques (10.3±4.1 ans ; 1.6-18.2) 25% avec une histoire de fracture 26 patients adultes (33.7±8.9 ans (22-54)	Stade de Tanner, taille, poids – DEXA – radiologie main poignet avant-bras – IRM abdominale (taille de la rate)	Statistiques descriptives Pédiatrie : Z score, densité et teneur minérale osseuse (DMO, BMC) hanche, tête fémorale, rachis lombaire	Première étude sur manifestations osseuses dans ASMD Révèle que ces patients ont des manifestations significatives A noter une corrélation inverse avec la taille de la rate

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2013 ;36(1):123-7 USA.			53% avec une histoire de fracture		Adultes Scores T et Z	
31. Hollak CE , de Sonnaville ES, Cassiman D, 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. Belgique-Pays-Bas	Description des patients diagnostiqués en Belgique et aux Pays-Bas	Etude observationnelle Rétrospective et prospective Patients des registres ou centres de diagnostic	25 patients âge médian 13 ans (1-59) 4 patients type A 6 considérés comme AB 15 type B	Fréquences et statistiques descriptives Enzymologie, génétique, chitotriosidase Hématologie, taille foie-rate – évaluation pulmonaire – profil lipidique et évaluation cardiovasculaire – neurologie, ophtalmologie – squelette (DEXA) Suivi (2 à 6 ans) chez 4 patients (type B) La maladie pulmonaire est le facteur le plus invalidant		4 patients type A décédés (<3ans) – 4 patients type B décédés (5,6,43,56,60 ans) 43% des patients type B homozygotes pour p.R610del et 19% hétérozygotes – thrombocytopénie (33%). HDL-C abaissé – suivi détaillé jusqu'à 6 ans pour 4 patients montre une stabilité globale avec une petite diminution de la fonction respiratoire et du test 6MWT – sans corrélation entre importance d la viscéromégalie ou cytopénie
32. Alizon C , Beucher AB, Gourdiér AL, et al., [Type B Niemann Pick disease: clinical description of three patients in a same family]. Rev Med Interne. 2010 ;31(8):562-5. France	Suivi à l'âge adulte de 3 patients d'une même fratrie diagnostiqués avant l'âge de 10 ans	Etude descriptive observationnelle	3 patients d'une même fratrie	Cas 1 : dyspnée type III – petite taille – HSM VEMS 98% - VEMS/CV 72% DLCO 73% Hyperplasie des surrénales, lymphopénie, thrombopénie Cas 2 : dyspnée d'effort type III – petite taille – HSM - IMC=27 – DLCO 66% - hyperplasie des surrénales Cas 3 : dyspnée stade III – bronchites, diarrhées – HSM - DLCO= 60% et syndrome restrictif – lymphopénie, thrombocytopénie - hypergammaglobulinémie		Aussi HDL-C bas, TP et facteur V abaissés chez les 3 A noter présence sur le scanner de calcifications hépatospléniques Originalité de la publication : hypertrophie bilatérale des surrénales
33. McGovern MM , Wasserstein MP, Giugliani R, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. Pediatrics. 2008 ;122(2):e341-9. International	Données de base d'une histoire naturelle prospective dans une cohorte de patients ASMD type B ou AB (enfants et adultes)	Etude observationnelle internationale multicentrique, protocole d'étude commun	59 patients ASMD type B (ou AB) (USA, Brésil, France (7 patients), Italie, Allemagne) âgés de 7 à 64 ans à l'entrée. Age moyen 22±13.8 ans, médiane 17.0 Cohorte pédiatrique : 12<12 ans, 18 entre 12 et 17 ans - Adultes : âge médian 32 (18-64)	Statistiques descriptives Anamnèse - Examen physique + neuro, ophtalmo Analyses biologiques Radio. pulmonaire– HRCT - EFR CT scan ou MRI de l'abdomen Qualité de vie - Génotype Revue centralisée des données pour image ophtalmologie, imagerie thoracique et abdominale Concluent que le degré de splénomégalie pourrait représenter un marqueur de substitution de sévérité globale		Génotype : 42% des patients avec au moins un allèle p.Arg610del (globalement 25% des allèles) Age moyen au 1 ^{er} symptôme (2.5) et au diagnostic (5.2) plus précoce pour enfants (adultes :15.1, range 2-45.1) Chitotriosidase élevée = 95% Retard de croissance important et retard pubertaire chez adolescents Anomalies à l'ECG chez 28% des patients CVF bas, VEMS/CVF normal, DLCO abaissée – ILD à la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				Retard substantiel entre les premiers symptômes et le diagnostic (moyenne 4.9 années) La proportion importante de patients avec p.R610del pourrait indiquer une cohorte moins sévère.		radiographie/HRCT 84% des patients avec volume de la rate > 5 fois la normale (sans corrélation avec plaquettes) CHQ-PF50 4/10 items en dessous de 1 SD de la normale
34. Guillemot N , Troadec C, de Villemeur TB, et al. Lung disease in Niemann-Pick disease. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2007 ;42(12):1207-14. France	Evaluer l'importance de l'atteinte respiratoire dans toutes les formes de maladies de NP (ASMD et NPC) y compris dans le suivi, et analyser la valeur du BAL	Etude observationnelle française, multicentrique et longitudinale	13 patients pédiatriques : 1 ASMD type A 10 ASMD type B (17 mois à 9 ans lors des 1ers tests fonctionnels) 2 NPC	Radiologie classique et CT scan Histologie (BAL) Tests fonctionnels (variables compte-tenu des âges) – Organomégalie aussi rapportée	Statistiques descriptives	Des symptômes respiratoires variables présents au diagnostic chez 7/10 des ASMD type B – suivi entre 1.5 ans et 21 ans – 3 évoluent en insuffisance respiratoire chronique Une des rares études focalisée sur l'atteinte respiratoire dans une cohorte ASMD type B pédiatrique
35. Mendelson DS , Wasserstein MP, Desnick RJ, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. <i>Radiology.</i> 2006 ;238(1):339-45. International	Données de base d'une histoire naturelle prospective dans une cohorte de patients ASMD type B ou AB (enfants et adultes)	Etude observationnelle internationale multicentrique, protocole d'étude commun Evaluation centralisée par 2 radiologues	53 patients ASMD type B (USA, Brésil, France (7 patients), Italie, Allemagne) âgés de 7 à 64 ans à l'entrée. Age moyen 23.3 ans Cohorte pédiatrique : 12<12 ans, 18 entre 12 et 17 ans - Adultes : âge médian 32 (18-64)	Radio pulmonaire, HRCT, spirométrie (CVF, VEMS, DLCO), score d'ILD (sur radio et CT, et résultats comparés aux tests spirométriques Données individuelles rapportées pour degré d'ILD/ âge, et degré d'ILD et DLCO Statistiques descriptives		La radiographie et le CT scan ont révélé une ILD chez respectivement 90% et 98% des 52 patients ayant complété l'étude. 6 patients avec nodules pulmonaires – pas de corrélation significative entre le score l'ILD et l'âge ou les valeurs de CVF, VEMS et DLCO Les données d'imagerie (souvent plus sévères) ne sont pas nécessairement corrélées à la fonction pulmonaire
36. McGovern MM , Aron A, Brodie SE, et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. <i>Neurology.</i> 2006 ;66(2):228-32 USA.	Décrire l'histoire naturelle de la maladie de l'ASMD type A	Etude observationnelle monocentrique, longitudinale (publication « classique », très citée, de description de l'ASMD type A)	10 patients (3-6 mois à l'entrée)	Examens répétés physiques, neurologiques, ophtalmologiques Echographies, radiographies Cause du décès	Statistiques descriptives	Période néonatale et développement précoce normaux – Premier symptôme= HSM – Le développement s'arrête à 9 mois pour la motricité globale, 10 mois pour motricité fine et le comportement adaptatif – examen neuro normal au départ, puis hypotonie progressive, ROT abolis – à 12 mois, tous avaient une tache rouge-cerise au FO – Temps médian entre diagnostic et décès= 21 mois. Décès par défaillance respiratoire dans 9/10 cas

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						Le décours clinique est homogène avec évolution neurodégénérative et décès avant 3 ans -
37. Wasserstein MP , Aron A, Brodie SE, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. J Pediatr. 2006 ;149(4):554-9. USA	Documenter la prévalence d'une atteinte neurologique dans l'ASMD type B	Etude observationnelle, monocentrique longitudinale	64 patients ASMD type B Age médian 20.9 ans (2-66)	Examen neurologique et ophtalmologique génotype	Statistiques descriptives et aussi : Tableaux individuels : pour 33 patients avec génotype, âge, modif. ophtalmologiques, cognitives ou neurologiques autres Génotypes individuels et âge pour patients sans anomalie	Modifications neurologiques : hypotonie modérée et hyporéflexie (n=10) – 19 patients (30%) avec une altération neurologique, mais progressive seulement pour 5. Discussion des corrélations génotype/phénotype p.Trp393Gly : halo maculaire mais pas de signes neuro p.Gln294Lys associé à forme neuronopathique Tache rouge cerise pas nécessairement associée à forme neuronopathique Donc : de petites anomalies neurologiques non progressives semblent fréquentes dans ASMD type B - faire une surveillance
38. Wasserstein MP , Desnick RJ, Schuchman EH, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. Pediatrics. 2004 ;114(6):e672-7. USA	Documenter l'histoire naturelle d'une cohorte importante et cliniquement hétérogène de patients ASMD type B sur une période de 10 ans et évaluer l'influence du génotype	Etude observationnelle longitudinale, monocentrique Entre 1992 et 2000	Suivi de 29 patients (2.2 à 64 ans à l'entrée) essentiellement d'origine européenne NB : 29/29 sont d'âge pédiatrique (<18ans) 2 patients splénectomisés	Plaquettes, leucocytes Fonction pulmonaire (DLCO et autres) Profil lipidique Transaminases Génotype	Statistiques descriptives Evaluation des modifications au cours du suivi Suivi allant de 1 à 10 ans	Conclusions HSM avec hypersplénisme progressif (thrombo- leucopénie) (p très significatif) Fonction pulmonaires : détérioration progressive de toutes les mesures fonctionnelles – VEMS significatif - Profil athérogène plus mauvais chez patients plus âgés Dysfonction hépatique stable Les homozygotes p.Arg610Arg (et deux autres variants faux-sens) ont une maladie moins sévère
39. McGovern MM , Wasserstein MP, Aron A, et al. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. Ophthalmology. 2004 ;111(7):1424-7.	Etudier les manifestations oculaires de ASMD type B	Etude observationnelle monocentrique	45 patients (37 familles non apparentées) Age médian 19 ans (3-65) à la dernière évaluation	Etudes répétées sur une période de 2 à 14 ans, examen physique, neurologique et ophtalmologique	Photographie du fond d'œil pour évaluer la rétine	Anomalies de la rétine chez 15/45 patients, 3 avec halo maculaire, 12 avec tache rouge-cerise maculaire. Pas d'évidence de neurodégénération à l'examen neuro – pas de corrélation avec le

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
USA				Génotype quand possible		génotype Donc ces anomalies ne sont pas nécessairement prédictives d'une neurodégénération -
40. McGovern MM , Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. J Pediatr. 2004 ;145(1):77-81. USA	Caractériser les profils lipidiques chez les patients avec ASMD type A et ASMD type B pédiatriques	Etude observationnelle, transversale, monocentrique	10 patients type A 30 patients type B (24 familles) âge moyen des filles 11ans 4 mois, des garçons 10 ans 5 mois.	Profil lipidique et glycémie à jeun, T4, poids, taille, IMC, pression artérielle ECG, étude du calcium coronaire génotype	Statistiques descriptives, t test, corrélations (Pearson coefficient)	Moyenne pour HDL-C, LDL-C et triglycérides anormale pour type A et type B. HDL-C <35 mg/dL – même si triglycérides normaux LDL-C élevé chez 21/30 ASMD type B. Le score calcique des artères coronaires souvent élevé, corrélé à l'âge – Anomalies identiques chez patients avec p.Arg610del ou autres génotypes
41. Wasserstein MP , Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH., et al. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. J Pediatr. 2003 ;142(4):424-8. USA	Comparer la croissance d'enfants atteints de ASMD type B avec le génotype, l'organomégalie, l'âge osseux et leur statut IGF-1	Etude observationnelle, transversale, monocentrique	23 enfants, âgés de 3.67 à 18.25 ans	Taille, poids, IMC, courbe de croissance Imagerie osseuse, IGF1 Volume foie et rate, âge osseux – transaminases, fonction thyroïdienne, apport calorique	Statistiques descriptives (SD et score Z...).	Score Z moyen pour taille et poids de -1.24 (29th percentile) et de -0.75 (34th percentile) Age osseux retardé en moyenne de 2.5 années – IGF1 souvent bas. Par contraste avec autres génotypes, les patients homozygotes pour p.Arg610del avaient un développement normal et une HSM moindre.
3.2 Morbidité- Mortalité						
42. Pulikottil-Jacob R , Dehipawala S, Smith B, et al. Survival of patients with chronic acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in the United States: A retrospective chart review study. Mol Genet Metab Rep.	Estimer la probabilité de survie de patients avec ASMD chronique (B et AB) aux USA, et décrire les caractéristiques des patients	Etude observationnelle, multicentrique, rétrospective (25 centres médicaux aux USA) Patients diagnostiqués/ vus entre Janvier 1990	127 dossiers au total Type A exclus 69 ASMD type B 9 ASMD type AB 32 = B ou AB (non-A) 63.6% sexe masculin 7 splénectomies totales Age moyen de début ou	Age au dernier suivi Poids Temps entre diagnostic et décès Âge au décès Cause de décès Pas de génotype	Statistiques descriptives Durée d'observation médiane depuis début ou diagnostic = 4.0 ans (IQR 1.6-7.6) Kaplan-Meier plots	69 type B : suivi médian 8.8 ans (0.35 à 54 ans) 23 sont décédés (33%) Survie médiane 21.3 ans Cause du décès le plus souvent inconnue Le sous-typage entre B et AB

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2024;38:101040. USA		et fin Février 2021	diagnostic : 3.8 et 3.9 ans			pourrait être différent de ce qui est fait en Europe, nombreux patients forme clinique incertaine Conclusion : pour les USA, une mauvaise survie et une maladie lourde
43. Mengel E , Muschol N, Weinhold N, et al. A retrospective study of morbidity and mortality of chronic acid sphingomyelinase deficiency in Germany. Orphanet J Rare Dis. 2024 ;19(1):161. Allemagne	Etudier en priorité la probabilité de survie des patients avec ASMD type B (mais aussi de la forme AB), et les caractéristiques principales des types B et AB en Allemagne	Etude observationnelle, multicentrique, rétrospective Patients avec premier symptôme ou diagnostic entre Janvier 1990 et fin Juillet 2021	ASMD type B n=24 ASMD type AB n=9	Type B : âge médian au diagnostic 8.0 ans (1.0-58.0) Type AB âge médian au diagnostic 1.0 ans (1.0-4.0) Manifestations cliniques pour chaque type Pas de génotype	Statistiques descriptives Probabilité de survie Kaplan-Meier plots	Type B : 4 décédés = 17% (foie, maladie respiratoire, hémorragie, défaillance multiviscérale) Age médian 31 ans (5-65) Type AB : 5 décédés = 56% (foie, maladie respiratoire, neurodégénération, autre) Age médian 9.ans (4-18)
44. Mauhin W , Guffon N, Vanier MT, et al. Acid sphingomyelinase deficiency in France: a retrospective survival study. Orphanet J Rare Dis. 2024 ;19(1):289. France	Estimer la probabilité de survie de patients avec ASMD type A, AB et B en France	Etude observationnelle, multicentrique, rétrospective 27 centres en France Diagnostic entre 1990 à fin 2020	118 patients au total 63.6% sexe masculin ASMD type A n=15 ASMD type AB :n=9 ASMD type B n=94 Type B: 6 splénectomies (dont 3 décédés)	Type B : âge médian au diagnostic 5.5 ans (<1-73) Type AB : âge médian au diagnostic : 1 an (<1-3) Pas de génotype	Statistiques descriptives Probabilité de survie Kaplan-Meier plots	Type A : tous décédés à âge médian de 1 an (<1 à 3.6) Type AB : 6/9 décédés Age médian 8.5 ans (3-30.9) Type B 10/94 décédés (11%) (cancer, foie, maladie respiratoire, après transplantation hépatique, autres) Age médian 57.6 ans (3.4-74.1) Une proportion importante de patients ASMD type B en France avec début et diagnostic à l'âge adulte.
45. Cassiman D , Packman S, Bembi B, 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. 45bis. Corrigendum. Mol Genet Metab.	Recenser les cas d'ASMD formes chroniques publiés et inclure de nouveaux cas, afin d'évaluer les causes du décès et leur fréquence relative	Etude observationnelle de nouveaux cas Plus revue des cas de la littérature (PubMed 1966 à fin Septembre 2015) 351 publications, 18 retenues	N=85 27 nouveaux cas 58 cas de la littérature 58% Europe,18% Moyen Orient-Afrique, 14.5% Asie, 9.7% Amérique du Sud Décédés + transpl. foie Type B n=56 (âge diagnostic 5 ans (0.5-78) Type AB n=27 (âge diagnostic 0.71 ans (0.17-11)	Données des dossiers médicaux et des publications	Statistiques descriptives	Age médian au décès Type B : 23.5 ans (0.58-78) Type AB 8 (2-32) Causes primaires de décès : Maladie respiratoire (27.7%), hépatique (27.7%), hémorragie (9.6%), maladie cardiaque (7.2%), neurodégénérative (7.2%) cancer (6%), complications de transplantations (6%), défaillance organique multiple (3.6%), autres 4.8% maladie respiratoire et hépatique = causes majeures de décès

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2018;125(4)360. International						
46. Dagan E , Schlesinger I, Ayoub M, et al. The contribution of Niemann-Pick SMPD1 mutations to Parkinson disease in Ashkenazi Jews. <i>Parkinsonism Relat Disord.</i> 2015 ;21(9):1067-71. Israël	Evaluer la contribution potentielle de variants SMPD1 dans la maladie de Parkinson chez les patients Ashknénazes.	Etude observationnelle	Patients ashkénazes avec Parkinson (n = 287) Contrôles (n = 400)	Examen physique, neurocomportemental et neurologique avec échelle pour Parkinson – Rechercher les 3 variants <i>SMPD1</i> « ashkénazes »	Statistiques descriptives	9 patients PD (3.1%) comparativement à 2 sujets (0.5%) du groupe contrôle portaient un des 3 variants <i>SMPD1</i> (p = 0.007). Pas de différence clinique avec les patients PD sans variants dans <i>SMPD1</i> , <i>GBA</i> and <i>LRRK2</i> Les auteurs concluent que porter ces variants entraîne un risque accru de maladie de Parkinson.
47. McGovern MM , Lipka N, Bagieella E, et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. <i>Genet Med.</i> 2013 ;15(8):618-23. USA	Effectuer une évaluation systématique de la morbidité et mortalité dans l'ASMD type B	Etude observationnelle monocentrique Entre 1992 et 2012	103 patients ASMD type B (1-72 ans) participant à l'étude d'histoire naturelle au Mount Sinai 61 patients <21 ans à l'entrée, 42 adultes Ethnicité variée Cette cohorte comprend aussi des patients maintenant classés AB	Histoire médicale détaillée à l'entrée, visites de suivi IRM/CT scan pour taille foie et rate pour 48 patients Génotype chez 16 des 18 patients décédés, 82/85 des patients vivants (Discute p.R610del et p.Q294K)	Statistiques descriptives Cause de décès obtenue de la famille ou du médecin traitant, résultats d'autopsie si existants Etude comparative des morbidités dans les 2 populations (décédés et vivants) (neurologie, foie, cœur, saignements, maladie pulmonaire oxygène-dépendante, cancers, autres	85 patients vivants : âge médian de diagnostic 4 ans (1-53) ; âge au dernier suivi 19 (2-57) – 4 splénectomies 18 patients décédés : âge médian de diagnostic 2 (0.5-53) ; âge médian au décès 15.5 (1-72) – 5 splénectomies 12/18 décès chez patients <21 ans Morbidités : neurologiques (13 patients), hépatiques (9 patients) et cardiaques (coronaire, valves, 9 patients) – 4 patients oxygène-dépendants - L'étude démontre la sévérité de ASMD, en particulier pour la population pédiatrique
48. Gan-Or Z , Ozelius LJ, Bar-Shira A, et al. The p.L302P mutation in the lysosomal enzyme gene SMPD1 is a risk factor for Parkinson disease. <i>Neurology.</i> 2013 ;80(17):1606-10. Israël	Recherche si risque accru de maladie de Parkinson chez les porteurs de certains variants fondateurs dans la population Ashkénaze	Etude observationnelle	2 cohortes (Tel-Aviv et New York) de maladie de Parkinson chez des Ashkénazes n=654 + 284 Comparativement à un groupe contrôle de sujets d'origine Ashkénaze n=10709	Etude de 8 variants fondateurs pour HEXA, SMPD1n MCOLN1	Statistiques descriptives	p.L304P : 9/938 patients avec Parkinson, contre 11/10709 sujets contrôles Conclusion : le variant <i>SMPD1</i> p.L304P est fortement associé avec un risque accru de maladie de Parkinson
49. Thurberg BL , Wasserstein MP, Schiano T, et al. Liver and skin histopathology in adults with	Evaluer le niveau histopathologique d'atteinte hépatique sur une cohorte d'adultes atteints de ASMD,	Etude observationnelle monocentrique Dans le cadre de	17 patients Dont 11 inclus dans l'essai clinique	Biopsie hépatique initiale (17 patients) puis biopsie répétée 14j après infusion	Statistiques descriptives Microscopie optique et électronique – étude de fibrose, accumulation de	Evidence de fibrose chez 15 patients – 2 avec stade 4 (cirrhose), exclus de l'essai. Un résultat important est la

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). Am J Surg Pathol. 2012 ;36(8):1234-46. USA	candidats à participer à l'essai thérapeutique de phase 1 pour olipudase alfa	l'essai thérapeutique ERT phase 1 (screening des patients éligibles)		l'olipudase chez les 11 patients inclus dans l'essai	sphingomyéline et infiltration par macrophages Utilité potentielle en tant que biomarqueur d'activité pharmacodynamique lors du traitement par ERT	découverte d'un niveau de fibrose certes variable mais présent chez presque tous les patients, avec progression vers la cirrhose chez 2 patients qui n'avaient pas de signes cliniques de défaillance hépatique. Egalement observation d'une grande variabilité dans le degré d'accumulation en sphingomyéline, et 2 profils spécifiques – pas de corrélation entre niveau de surcharge et degré de fibrose – l'âge n'est pas prédictif de sévérité histologique.

3.3. ASMD Type AB

50. Molnar MJ , Szlepek T, Csürke I, et al. Case report: The spectrum of SMPD1 pathogenic variants in Hungary. Front Genet. 2023 ;14:1158108. Hongrie	Décrire les cas d'ASMD diagnostiqués en Hongrie	Etude observationnelle « case reports » Illustration de cas avec p.Q294K ou p.W393G	6 patients Hongrois, dont un d'origine Rom. Tous pédiatriques 1 ASMD type A 3 ASMD type AB 2 ASMD type B	Cas cliniques génotype	Fréquence de certains génotypes Corrélations génotype/phénotype	2 patients ASMD type AB hétérozygotes composites pour p.Q294K 1 patient Rom homozygote p.W393G ASMD type B (à l'âge de 24 mois)
51. Blümlein U , Mengel E, Amraoui Y, et al. Acid sphingomyelinase deficiency: The clinical spectrum of 2 patients who carry the Q294K mutation and diagnostic challenges. Mol Genet Metab Rep. 2022 ;32:100900. Allemagne	Décrire l'histoire clinique de 2 patients ASMD type AB porteurs du variant p.Q294K avec difficulté initiale de diagnostic enzymatique	Etude observationnelle « case reports » Illustration de cas avec p.Q294K	2 patients Hétérozygotes composites pour p.Q294K	Histoire clinique, génotype	Certaines méthodes de mesure d'activité ASM ne détectent pas les patients ASMD porteurs du variant p.Q294K	Patient 1 : SM dans l'enfance, faussement diagnostiqué NPC (car porteur d'un variant <i>NPC1</i> sur un allèle) – symptômes psychiatriques à 13 ans – diagnostic d'ASMD par le génotype – anomalies pulmonaires à la radio-CT scan mais pas cliniquement – à 21 ans : stable et traité pour sa psychose Patient 2 : retard de langage à 4 ans, HSM, ataxie, l'étude génétique démontre ASMD. Déclin cognitif à 8 ans, épilepsie à 9 ans, à 11 ans aussi paraparésie spastique, et retard mental sévère
52. Mihaylova V , Hantke J, Sinigerska I, et al. Highly variable neural involvement in sphingomyelinase-	Décrire l'histoire naturelle et le variant <i>SMPD1</i> impliqué chez les patients ASMD d'origine gitane vivant en Bulgarie	Etude observationnelle sur 20 patients d'origine Rom en Bulgarie	20 patients d'origine Rom Groupe génétiquement homogène	Visites sur sites, hospitalisations, dossiers médicaux Examen neurologique	Statistiques descriptives Analyse de variance Estimation de la fréquence des	Tous les patients ASMD étaient homozygotes pour p.W393G Une origine commune du variant est confortée par des haplotypes

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
deficient Niemann-Pick disease caused by an ancestral Gypsy mutation. Brain. 2007 ;130(Pt 4):1050-61. Bulgarie + international		Elargie pour la partie génétique à d'autres groupes Rom, notamment en Serbie et Roumanie	Publication très documentée, à lire en détail si l'on est intéressé par le variant p.W393G	neuropsychologique détaillé (évaluations psychométriques), électrophysiologie Myélogramme, activité ASM, Etude génétique	hétérozygotes dans certaines populations	intragéniques identiques pour les chromosomes mutés – Screening de 642 sujets contrôle dans différentes populations gitanes a détecté 7 hétérozygotes, fréquence la plus haute chez les Rudari (Bulgarie et Serbie), et aussi Roumanie <i>Cliniquement</i> : Sur le plan viscéral, identique à ASMD type B – 19/20 des patients avaient une manifestation neurologique, toutefois avec une très grande variation, certains seulement accumulation lipidique de la rétine, d'autres étant psychotiques, ou avec déficit cognitif (10 patients)– tache rouge cerise maculaire presque constante.
53. Pavlu-Pereira H , Asfaw B, Poupetova H, 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. Rép. Tchèque	Description de l'ASMD chez les patients Tchèques et Slovaques et distribution des différentes formes cliniques dans ces pays.	Etude observationnelle, transversale	Reprend 25 cas ASMD Tchèques et Slovaques, dont certains inclus dans publications antérieures du groupe d'Elleder 5 cas ASMD type A 12 cas ASMD type "intermédiaire" (AB) 5 type B (+3 plutôt type B)	Etude clinique, Enzymologique Anatomo-pathologique Moléculaire	Statistiques descriptives	Les formes A et intermédiaires (AB) ont une tache rouge cerise à la macula et une hydrolyse "in vivo" de la sphingomyéline presque nulle, différente de ce qui est observé dans le type B Bref résumé des résultats les plus importants: -12 cas d'ASMD forme intermédiaire (48%), dont 8 avec atteinte neurologique sévère - variant p.Q294K: [sur les 25 cas: 34% des allèles] ; 4 homozygotes : vivent > 20 ans hétérozygotes : sévérité très variable selon 2ème allèle
54. Harzer K , Rolfs A, Bauer P, et al. Niemann-Pick disease type A and B are clinically but also enzymatically heterogeneous: pitfall in the laboratory diagnosis of	Démontrer l'incapacité d'un substrat synthétique (« HNP ») à mettre en évidence un déficit en ASM chez les patients porteurs d'un variant SMPD1 p.Q294K, en rapportant les histoires cliniques de ces patients	Etude observationnelle	24 patients, dont 4 sont porteurs du variant p.Q294K (3 hétérozygotes composites, un homozygote)	Etude clinique, biochimique, moléculaire		Intérêt actuel de la publication : description de 4 patients porteurs de p.Q294K Trois d'entre eux ont une atteinte neurologique, variable, un seul (à 4 ans) n'en a pas. Le papier propose aussi une sous-classification des formes

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
sphingomyelinase deficiency associated with the mutation Q292 K. Neuropediatrics. 2003 ;34(6):301-6. Allemagne						cliniques, qui n'a pas vraiment été adoptée
55. Ferlinz K , Hurwitz R, Weiler M, et al. 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. international	Identifier le variant <i>SMPD1</i> en cause dans un « clan » vivant en Autriche mais originaire de Serbie, avec plusieurs cas d'ASMD « forme intermédiaire » (type AB)	Etude observationnelle Description du variant p.Trp393Gly (W393G)	7 sujets d'une même famille	Séquençage <i>SMPD1</i> Expression, etc...	Résultats complémentaires de l'étude clinique et enzymatique déjà publiée	Première description du variant p.Trp393Gly (W393G) dans un « clan » originaire de Serbie
56. 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. Rep. Tchèque	Décrire des patients ASMD avec une forme neuroviscérale différente du type A, beaucoup plus progressive	Etude observationnelle	5 cas (3 familles)	Clinique, enzymologie, anapath de 5 cas présentant une forme atypique, dite « intermédiaire » d'ASMD		Atteinte neuroviscérale précoce mais progression neurologique retardée et très progressive – Variabilité clinique ente les cas Papier pionnier de la description d'une forme intermédiaire
3.4 Transplantations						
57. Mora VMC , Osorio JSC, Iturbe DF, et al. Double-Lung Transplantation in a Patient with Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease: A	Rapporter un cas de transplantation pulmonaire chez un patient ASMD de 57 ans, avec complications postopératoires mais une bonne qualité de vie avec un	Etude observationnelle	1 cas	Homme diagnostiqué à l'âge de 10 ans comme « miliaire tuberculeuse" traitée comme telle – Plus tard on note HSM – A l'âge de 47 ans, rupture splénique et splénectomie, conduisant au diagnostic d'ASMD. A 57 ans, ILD, volume pulmonaire préservé mais DLCO à 24% - dyspnée d'aggravation rapide. Transplantation et suites immédiates sans incident apparent,		

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Valid Treatment Option. Case Rep Transplant. 2022 ;5428381. Espagne	recul de 23 mois			mais anomalies visuelles, mises sur le compte de lésions ischémiques aiguës (hypotension postopératoire ?), une crise focale et générale – IRM cérébral - altérations finalement classées comme ischémiques – L'examen des poumons explantés révèle un petit adénocarcinome, sans atteinte ganglionnaire – Sort 31 jours après la chirurgie – Ultérieurement, amélioration progressive de la fonction pulmonaire – A part des altérations visuelles modérées, bonne qualité de vie et pas de complications 23 mois post-transplantation.		
58. Ding H , Wang J, Zhang Y, 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. Chine	Rapporter un cas de transplantation hépatique chez un enfant de 7 ans avec ASMD, avec discussion du traitement anticoagulant périopératoire	Etude observationnelle	1 Patient	Enfant avec diagnostic d'ASMD à l'âge de 1 an. A l'âge de 7 ans il a une HSM persistante, une dysfonction hépatique progressive, un retard de croissance et des pneumonies récurrentes – Transplantation et splénectomie conjointe sans problèmes. Examen des organes montre une fibrose hépatique stade IV et des infarctus spléniques. Les auteurs discutent une difficulté à déterminer le régime anticoagulant (dosage) chez les enfants, Nécessité d'ajustement du dosage car saignement au niveau du drain – les auteurs discutent aussi le traitement anti agrégant car hyperplaquettose très importante. L'évolution est favorable, avec amélioration de la fonction hépatique et pulmonaire, et du retard de croissance, avec une longueur de suivi non précisée		
59. 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. Italie	Rapporter un phénotype de la maladie pulmonaire en partie inhabituel dans ASMD et une transplantation pulmonaire avec bons résultats à 2 ans	Etude observationnelle	1 Patiente	Examen clinique - EFR Transplantation Diagnostic ASMD	Patiente de 31 ans avec défaillance respiratoire et bronchiectasie kystique bilatérale– VEMS à 34% - DLCO à 25% - HSM avec fonction hépatique normale Transplantation pulmonaire à l'âge de 33 ans – l'étude histopathologique des poumons conduit au diagnostic d'ASMD (confirmation génétique). 23 mois après la transplantation, normalisation des constantes à l'EFR – La patiente va bien. Espoir de l'ERT discuté par les auteurs	
60. O'Neill RS , Belousova N, Malouf MA. Pulmonary Type B Niemann-Pick Disease Successfully Treated with Lung Transplantation. Case Rep Transplant. 2019 ;2019:9431751. Australie	Rapporter ce qui semblait être le 3 ^{ème} cas de transplantation pulmonaire dans ASMD	Etude observationnelle	1 patient	Histoire, examen clinique pour évaluation de atteinte pulmonaire et hépatique Transplantation (Complications post-opératoires)	Homme diagnostiqué avec ASMD à l'âge de 35 ans à la suite d'une rupture splénique et splénectomie – Gros fumeur – Evolution très péjorative de la maladie pulmonaire, oxygène dépendant, grosse limitation à l'exercice – DLCO à 14%. Complications péri- et post-opératoires avec entre autres plusieurs infections, une dysfonction du greffon, une anurie aiguë nécessitant des hémodialyses, une fibrillation atriale, un rejet cellulaire clinique, des modifications ischémiques cérébrales... Sort après 80 jours, avec amélioration nette sur le plan respiratoire ; l'hémodialyse a pu être arrêtée. Plusieurs ré-hospitalisations dues à infection au pseudomonas. Conclusion : La transplantation pulmonaire est risquée mais reste une option	
61. Liu Y, Luo Y, Xia L , et al. The Effects of Liver Transplantation in Children	Rapporter les résultats d'une transplantation de foie chez 7 enfants atteints d'ASMD	Etude observationnelle	7 enfants avec ASMD (3 type B, 4 type AB)	Transplantation de foie Suivi clinique,	Statistiques descriptives Diagnostic d'ASMD à âge médian de 12 mois (6-14m)- HSM, retard de croissance, ILD, avec détérioration progressive,	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
With Niemann-Pick Disease Type B. Liver Transpl. 2019 ;25(8):1233-40. Chine				biologique, foie, poumon, hématologie, profil lipidique, croissance	stéatose/cirrhose, sévère ILD avec retentissement clinique – Âge médian à transplantation : 6.5 ans (2.2-8.6). Splénectomie conjointe. Suivi médian 10 mois (5-53 mois) – La fonction hépatique normalisée 3 semaines après TP, et ultérieurement très importante amélioration de la fonction pulmonaire – rattrapage de croissance – mais pas d'effet sur les symptômes neurodéveloppementaux	
62. Lidove O , Mauhin W, London J. Acid sphingomyelinase deficiency (Niemann–Pick disease Type B) as an inflammatory disease. J Heart Lung Transplant. 2019 ;38(5)583-4. France	Discussion de la publication de Mannem et al. (63)	Commentaire	N/A	N/A	Les auteurs pensent qu'une libération de céramide à partir de la sphingomyéline réalisée par le transplant pourrait avoir déclenché une cascade inflammatoire – Il rappellent les problèmes initialement rencontrés lors de l'étude préclinique d'ERT, et aux fortes doses de la phase 1 (élévation de la protéine C-réactive, de la bilirubine et du céramide), conduisant à un protocole d'escalade de dose. L'ERT pourrait potentiellement représenter un traitement préventif	
63. 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. USA	En parallèle à la publication de Mannem et al, rapporter une transplantation pulmonaire réussie chez un patient ASMD ayant déjà reçu une transplantation hépatique 9 ans plus tôt	Etude observationnelle,	1 patient	Transplantation pulmonaire Suivi clinique	Transplantation de foie chez un homme atteint d'ASMD type B à l'âge de 39 ans. Ultérieurement, le patient développe une insuffisance pulmonaire progressive avec oxygène-dépendance – A l'âge de 48 ans, transplantation pulmonaire bilatérale + pontage aorto-coronarien – suites simples – 35 mois plus tard, le patient est vivant, et n'est plus oxygène-dépendant. La transplantation hépatique antérieure a-t-elle joué un rôle favorable ?	
64. Mannem H , Kilbourne S, Weder M. Lung transplantation in a patient with Niemann-Pick disease. J Heart Lung Transplant. 2019 ;38(1)100-1. USA	Rapporter un cas de transplantation pulmonaire chez un patient ASMD type B avec décours très péjoratif et décès à 29 jours post-opératoires.	Etude observationnelle	1 patient	Transplantation pulmonaire Suivi clinique	Homme de 62 ans atteint d'ASMD type B – cellules de surcharge à la biopsie pulmonaire, avec sévérité fonctionnelle - pas de dysfonction extra-pulmonaire notée. 3 jours post-opératoires, dysfonction grade 3 de la greffe ...hypoxémie réfractaire- ECMO – défaillance multiviscérale et décès à 29 jours post-greffe. Abondance de macrophages spumeux dans le poumon transplanté.	
65. Quarello P , Spada M, Porta F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Niemann-Pick disease type B monitored by chitotriosidase activity. Pediatr Blood Cancer. 2018 ;65(2) Italie	Rapporter un cas d'HSCT chez une enfant de 3 ans avec ASMD et une complication infectieuse post greffe qui aurait pu être interprétée comme un rejet	Etude observationnelle,	1 Patient	Suivi clinique et biologique (ASM, chitotriosidase) après HSCT Les biomarqueurs ont aidé à mettre l'épisode d'insuffisance respiratoire aigue sur le compte de l'infection virale	Fillette de 3 ans avec HSM massive, dyspnée (saturation O ₂ 88%) –radio pulmonaire, CT-Scan, myélogramme typiques d'ASMD. Diagnostic (enzymologie et génotype p.W32ter indiquant un type B).. Greffe de moëlle osseuse avec donneur non apparenté, normalisation de l'activité ASM – GVH cutanée – 7 mois plus tard, insuffisance respiratoire aiguë et infection H1N1 – tant la chitotriosidase que l'activité ASM ne bougent pas – traitement antibiotiques et ventilation, amélioration progressive – 57 jours après l'épisode, CT scan pulmonaire montre régression - 4 ans après la greffe, l'enfant se porte bien	
66. Mercati O , Pichard S, Ouachée M, et al. Limited	Comparer l'évolution d'une ASMD type AB chez deux	Etude observationnelle,	1 patient	Le greffe de sang de cordon, efficace sur le	Famille sénégalaise, un premier enfant diagnostiqué à 8 mois avec ASMD type AB – début des symptômes	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
benefits of presymptomatic cord blood transplantation in neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) intermediate type. Eur J Paediatr Neurol. 2017 ;21(6):907-11. France	frères, dont l'un a reçu une greffe de sang de cordon très précoce (à 5 mois)			plan viscéral, n'a pu que retarder le début de la maladie neurologique et l'évolution neurocognitive.	neurologiques à 19 mois - décès à 3 ans 3 mois – diagnostic prénatal non souhaité pour le 2 ^{ème} enfant – diagnostiqué au 6 ^{ème} jour. Greffe de sang de cordon à l'âge de 5 mois, suites normales, chimérisme 5 ans après greffe : 93% - Bonne évolution sur le plan systémique (HM modérée, pas de SM, pas d'ILD). Hypotonie axiale persistante. Marche à 17.5 mois. Détérioration neurologique à 3ans 10 mois, progressive – vit mais très handicapé à 8 ans (ne marche plus, ataxie...) l'atteinte viscérale restant minime.	
67. Coelho GR , Praciano AM, Rodrigues JP, et al. Liver Transplantation in Patients With Niemann-Pick Disease - Single-Center Experience. Transplant Proc. 2015 ;47(10):2929-31. Brésil	Bref rapport du suivi (à court terme) de 2 patients ASMD type B ayant reçu une greffe hépatique	Etude observationnelle, monocentrique	2 Patients	Suivi clinique à court terme post-greffe hépatique	Cas 1 : Femme diagnostiquée ASMD type B à l'âge de 16 ans mais avait des symptômes depuis l'enfance. A 27 ans, maladie hépatique chronique avec varices qui saignent – score MELD de 19 – Transplantation – bon résultat 4 ans après (sous tacrolimus). Cas 2 : Homme avec ASMD type B, cirrhose hépatique et fibrose pulmonaire – A 39 ans, Score MELD de 25, reçoit un foie de donneur décédé – développe une insuffisance rénale, un sepsis, cholangiopathie ischémique -reçoit une nouvelle transplantation 27 jours plus tard, cette fois ci réussie – suivi de 11 mois sous tacrolimus et myfortic	
68. Mendes MS , Portela FX, Reis RC, et al. Liver transplantation in a patient with Niemann-Pick disease and pulmonary involvement. J Bras Pneumol. 2012 ;38(2):269-71. Brésil	Rapporter l'évolution (à court terme) d'une greffe de foie chez une patiente ASMD adulte présentant une défaillance hépatique et des problèmes respiratoires	Etude observationnelle,	1 Patient	Suivi clinique à très court terme post-greffe hépatique Pas de suivi à long terme	Diagnostic d'ASMD à l'âge de 20 ans (NB : il semble exister un retard psychomoteur). La patiente va développer une maladie hépatique évoluant vers la défaillance. Juste avant transplantation, dyspnée, l'EFR démonte un syndrome restrictif important, sans modifications pulmonaires radiographiques mais anomalies à l'HRCT. Transplantation à l'âge de 27 ans, et splénectomie concomitante. Dans le suivi à court terme, nette amélioration de l'EFR – troubles possiblement en partie liés à la défaillance hépatique ?	
69. Morel CF , Gassas A, Doyle J, et al. 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. Canada	Rapporter l'évolution (péjorative) d'une enfant atteinte d'ASMD type A ayant reçu une greffe de sang de cordon dès l'âge de 3 mois, comparativement à celle d'un frère aîné atteint, décédé à 23 mois.	Etude observationnelle,	1 Patient	Suivi enzymatique et clinique post greffe par sang de cordon	Sœur d'un enfant atteint d'ASMD type A, diagnostiquée en anténatal – pas d'interruption de la grossesse- à 10 jours HM, autrement examen normal – à 3 mois HSM, et greffe avec sang de cordon – GVH, bonne prise de greffe (activité ASM, haplotypes du donneur) – A l'âge de 10 mois, enfant alerte, qui verbalise, retard de croissance, légère hypotonie, s'assied presque – apparition d'une tache rouge cerise maculaire bilatérale – puis infections, difficultés nutritionnelle (gastrostomie) - à 15 mois, hypotonie franche – à 2 ans, épilepsie, apnées (CPAP) – régression psychomotrice progressive – épilepsie croissante La greffe à 3 mois semble retarder un peu l'évolution, sans plus (résultat comparé à maladie de Krabbe)	
70. Shah AJ , Kapoor N, Crooks GM, et al. Successful hematopoietic stem cell	Suivi à moyen terme d'une greffe de moëlle osseuse chez une enfant de 4.5 ans avec	Etude observationnelle,	1 patient	HSCT sur une période de 5 ans	Echec de la première HSCT, qui est répétée (donneur intra-familial) – GVH chronique 5 ans après la seconde greffe, activité ASM normalisée, pas	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
transplantation for Niemann-Pick disease type B. Pediatrics. 2005 ;116(4):1022-5. USA	ASMD type B et atteinte pulmonaire sévère				de symptômes pulmonaires – À part la GVH persistante, l'enfant va bien	
71. Victor S , Coulter JB, Besley GT, 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. UK	Rapporter le suivi au long cours d'une greffe de moëlle osseuse chez une patiente ASMD de 3 ans avec phénotype B.	Etude observationnelle,	1 patient	Greffe de moëlle osseuse Suivi clinique Biopsies de foie répétées Enzymologie Pas de génotype	Diagnostic d'ASMD – à priori type B - chez une fillette de 3 ans. Signes pulmonaires et surtout hépatiques – greffe de moëlle intrafamiliale, chimérique, suivie d'une GVH sévère. Amélioration de l'image pulmonaire, mais pas de l'atteinte hépatique (cirrhose), attestée par biopsie, et développement d'une atteinte cognitive/ neurologique, tache rouge cerise maculaire - A 17 ans, cirrhose hépatique, hématurie. Retard mental – Rôle de la greffe dans l'évolution hépatique (chimérisme) et neurologique (GVH) ? forme AB ?	

3.5 ASMD vs Gaucher

72. Giacomarra M , Colomba P, Francofonte D, et al. Gaucher Disease or Acid Sphingomyelinase Deficiency? The Importance of Differential Diagnosis. J Clin Med. 2024 ;13(5) doi: 10.3390/jcm13051487 Italie	Réaliser un screening parallèle de maladie de Gaucher et d'ASMD pour des patients initialement suspectés de maladie de Gaucher	Etude observationnelle, monocentrique	627 échantillons de patients suspectés de maladie de Gaucher étudiés à Palerme	Mesure d'activité conjointe de la β -glucosidase et de l'ASM	(A noter un très faible « rendement » global de positivité par rapport aux demandes...non discuté par les auteurs) Donc utilité de tester conjointement les deux enzymes	8 patients avec diagnostic de maladie de Gaucher confirmé par enzymologie, génotype étudié et rapporté 3 patients avec déficit en ASM, génotype étudié et rapporté : 3 homozygotes, pour p.R600H (64 ans), p.W393G (1an) et p.R610del (51 ans)
73. Eskes ECB , van Dussen L, Aerts MFG, 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. Pays Bas	Comparer les manifestations viscérales, hématologiques et biochimiques entre maladie de Gaucher type A et ASMD type B	Etude observationnelle transversale, monocentrique	Patients adultes non traités ASMD : 19 patients 9/19 homozygotes pour p.R610del, 1 hétérozygote Gaucher : 85 patients 8/85 homozygotes N370S 65/85 hétérozygotes N370S	Volume du foie et de la rate, fraction lipidique de la moëlle osseuse, chitotriosidase, Plaquettes, hémoglobine, DLCO, complications osseuses	Statistiques descriptives, corrélations... Données numériques détaillées De façon très résumée : En commun : HSM (thrombocytopénie, élévation enzymes hépatiques, fibrose/cirrhose), activation macrophagique (chitotriosidase élevée) Fréquent dans ASMD : DLCO abaissée, ILD (rare dans GD) Rare dans ASMD : atteinte osseuse majeure (fréquente dans GD)	
74. Oliva P , Schwarz M, Mechtler TP, et al. Importance to include differential diagnostics for	Evaluer la proportion de patients atteints d'ASMD parmi les demandes de tests de diagnostic enzymatique et	Etude observationnelle - Origine multicentrique des	Taches de sang sur buvard de 31 838 sujets suspectés de maladie de Gaucher entre Janvier 2017 et	Mesures combinées des activités β -glucosidase et ASM Puis étude génétique	Statistiques descriptives 75% des échantillons avec résultats enzymatiques normaux, les résultats montrant un déficit ou dans la zone « borderline » ont été soumis à une analyse génétique, 1171	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
acid sphingomyelinase deficiency (ASMD) in patients suspected to have to Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2023 ;139(1):107563 Autriche.	génétique pour maladie de Gaucher	prélèvements mais études enzymatiques et moléculaires réalisées par un seul centre	Septembre 2022, originaires de 61 pays	des cas avec activité enzymatique abaissée	pour étude SMPD1, 4762 pour GBA Globalement 1 cas sur 4 suspect de maladie de Gaucher était atteint d'ASMD – proportion variable selon les régions géographiques (1/2 pour le Moyen-Orient, 1/3 en Asie, ¼ en Afrique, et 1/5 en Europe. En majorité nouveaux-nés ou enfants, 11% adultes. 227 variants <i>SMPD1</i> identifiés, 10 plus fréquents	
75. Di Rocco M , Vici CD, Burlina A, 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. Italie	Définir un algorithme permettant une différenciation clinique et biochimique entre maladie de Gaucher et ASMD	Consensus via une procédure Delphi modifiée	N/A	Groupe d'experts Un algorithme déjà publié pour la maladie de Gaucher a été modifié Un algorithme a été créé pour ASMD, incluant - Elévation des transaminases - Dyslipémie (en particulier HDL-C abaissé) - Retard de croissance - Atteinte respiratoire Biologie : enzymologie multiplex par MSMS, détermination lyso-Gb1 et lysoSM Proposition d'une algorithme combiné		
76. Cappellini MD , Motta I, Barbato A, 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. Italie	Proposer un algorithme de diagnostic avec orientation différentielle vers maladie de Gaucher ou ASMD	Consensus d'experts Après revue de la littérature (PubMed)	N/A	Groupe avec experts hématologues, hépatologues, internistes Définissent des caractéristiques communes, plus ou moins marquées dans Mal de Gaucher ou ASMD, (hépatite et/ou splénomégalie ± thrombopénie) puis des spécificités de chacune des maladies (Orientation vers ASMD : ILD, hyperlipidémie mixte, infections respiratoires récurrentes, cardiopathies, hypertransaminasémie, diarrhée chronique)		

3.6 Traitement par Olipudase alfa

77. Raebel EM , Wiseman S, Donnelly C, et al. Real-life impacts of olipudase alfa: The experience of patients and families taking an enzyme replacement therapy	Rapporter l'expérience en vie réelle d'un traitement par olipudase alfa dans une population pédiatrique	Etude observationnelle rétrospective – qualitative et quantitative- auprès d'aidants de patients	26 intéressés par l'enquête, 16 passent le screening – au final 10 inclus dans l'enquête quantitative -8 pour l'enquête qualitative – origine : UK, USA, Brésil, Belgique – entre 4 et 17 ans	Enquêtes en ligne plus entrevues semi-structurées, construites par des cliniciens, chercheurs, défenseurs des patients et familles,	Démographie, symptômes initiaux, symptômes avant et après traitement, modifications symptômes et activités après traitement,	Age médian de diagnostic : 1 an (0-5) – âge médian de début du traitement 3.5 ans (1.5-14) – toujours sous traitement -pour médiane de 5 ans (1.3-6.1) – réponses pour :
--	---	--	---	---	--	--

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
for acid sphingomyelinase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2024 ;19(1):36. International		pédiatriques traités par olipudase alfa. Enquête conduite entre le 19 Janvier et le 14 Février 2022	(8/10 entre 4 et 12 ans) Recrutement aidé par NPUK, NNPDR et INPDR	prenant en compte l'histoire naturelle de l'ASMD	traitement actuel et vécu du traitement par olipudase alfa Méthode d'analyse des données décrite	Fatigue – nausées/vomissements Retard de croissance – impact sur santé mentale épuisement émotionnel Perception du risque lié au traitement – besoins non satisfaits Conclusion : effet significatif du traitement sur la santé physique, émotionnelle et mentale des familles (même si pas d'effet sur aspects neurologiques éventuels de la maladie), risque considéré comme minimal
78. 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. USA	Donner le résumé des données qui ont conduit la FDA à approuver le traitement par olipudase alfa-rpcp (Xenpozyme™) pour le traitement des manifestations hors SNC de l'ASMD chez les patients adultes et pédiatriques En évaluant (1) l'efficacité et (2) la sécurité du produit	Reprend essentiellement les conclusions données dans les publications des essais thérapeutiques	Outre les populations des essais publiés, quelques patients additionnels traités en compassionnel (en particulier un patient type A)	Essai de 52 semaines, randomisé, en double aveugle, contre placebo (18 actifs/ 18 placebo), suivi d'une période d'extension ouverte chez 31 patients ASMD type B adultes Essai ouvert de 64 semaines chez 8 patients pédiatriques (1-10 ans), type B ou AB, un seul bras – puis extension à long terme	Augmentation de la DLCO Réduction du volume de la rate SRS	Evidence d'efficacité démontrée dans une essai bien conduit chez les adultes – Augmentation statistique de la DLCO et diminution du volume de la rate, comparativement à la population sous placebo. Extrapolation de ces résultats à ceux obtenus dans l'essai pédiatrique – Données confirmatoires concernant la pharmacodynamique et les biomarqueurs (céramide et LysoSM plasmatiques) – Sécurité : réactions d'hypersensibilité incluant anaphylaxie, IARs et APRs, élévation des transaminases durant l'escalade de dose. Risques diminués en suivant les recommandations données dans la note d'utilisation. Sous ces conditions, les bénéfices sont supérieurs aux risques pour les patients adultes et pédiatriques, dans le contexte de cette maladie rare avec besoins médicaux non satisfaits significatifs.
79. Fiori L , Tagi VM, Montanari C, et al. Desensitization of olipudase alfa-induced anaphylaxis in a	« case report » Rapporter le cas d'un enfant ASMD type AB traité par olipudase alfa et ayant	Etude observationnelle	1 patient de 15 mois avec ASMD Pas de signes neurologiques mais	Olipudase alfa, traitement débuté à l'âge de 22 mois	ADAs : IgE et IgG élevées lors de la réaction anaphylactique	Perfusions bien tolérées jusqu'à la dose de 1mg/kg. - rash, fièvre, interruption, cortisone... - dose maintenue à 1 mg/kg, puis

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
child with chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency. Mol Genet Metab Rep. 2024 ;40:101120. Italie	présenté plusieurs réactions d'hypersensibilité dont une réaction anaphylactique – malgré un protocole de désensibilisation.		homozygote pour p.W393G			prémédications ; 3mg/kg atteinte à 31 mois mais réaction anaphylactique à la 2 ^{ème} perfusion – utilisation d'un protocole de désensibilisation en 7 étapes mis à disposition par Sanofi. Mais la dose maximum ne peut pas être atteinte
80. Wasserstein MP , Lachmann R, Hollak C, 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. International	Résultats à deux ans de l'essai clinique randomisé contre placebo de phase 2/3 ayant évalué à un an l'ERT par olipudase alfa chez des patients adultes avec ASMD type B ou AB – dans cette phase d'extension, tous les patients sont traités.	Etude interventionnelle, Ouverte, Multicentrique, internationale ASCEND	35 patients (18 ayant déjà reçu olipudase alfa pendant un an, plus 17 patients sous placebo pendant la première année) 33 patients ont complété l'étude	Olipudase alfa Escalade de dose pour patients antérieurement sous placebo – Globalement, quelques perfusions manquées pour cause de Covid	Statistiques descriptives – méthode des moindres carrés- analyses de covariance	Accumulation de SM hépatique : - 93.3±5% après un an, -98.4±2% après 2 ans - Hépatomégalie : - 30.7±2.5% pour groupe placebo - légère amélioration pour groupe déjà traité – même tendances pour splénomégalie... En résumé : l'amélioration des paramètres se poursuit pour groupe traité 2 ans, et rattrapage pour le groupe placebo.
6. 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.	Revue narrative (Adis Drug Q&As) analysée dans les revues - a aussi sa place dans cette section - revue fondée sur données probantes concernant les propriétés pharmacologiques, l'efficacité, la tolérance et l'utilisation clinique actuelle de l'olipudase alfa - très bon résumé -					
81. Pan YW , Tsai MC, Yang CY, 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. Taïwan	Rapporter les résultats à un an d'un traitement en vie réelle par olipudase alfa pendant un an chez deux enfants taïwanais avec ASMD type AB	Etude interventionnelle, ouverte monocentrique	2 patients ASMD type AB P1, diagnostic à 3ans 2 mois – P2 diagnostic à 1 an 11 mois – Génotypes rapportés	Olipudase alfa, P1 : début traitement à 5 ans 8 mois P2 : début traitement à 2 ans 6 mois	-Suivi clinique et biologique toutes les 12 semaines, jusqu'à un an de traitement. Volumes du foie et de la rate (échographie, mode de calcul précisé), élastographie du foie, HRCT thoracique, marche de 6 min, DEXA, VCN, LysoSM, biologie	Réduction du volume de la rate et du foie, de la rigidité hépatique, amélioration de la croissance, de l'ILD, du test de marche à 6 min, des biomarqueurs, des constantes biologiques y compris profil lipidique – Par contre, pas de changement concernant l'évaluation neurocognitive ni les valeurs de VCN. Un patient avec élévation transitoire des transaminases pendant l'escalade de dose
82. Lachmann RH , Diaz GA, Wasserstein MP, et al. Olipudase alfa enzyme	Suivi à 6.5 ans d'un traitement par olipudase alfa, avec deux publications antérieures, rapportant le suivi à 26	Etude interventionnelle, multicentrique phase 1B, ouverte,	5 adultes avec ASMD type B	Olipudase alfa	Statistiques descriptives Comparaison avec résultats antérieurs	Tous les patients ont continué le traitement – pas d'événements indésirables nouveaux, ni sérieux – La moitié : réaction à la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
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. International	semaines et à 30 mois.	de l'essai clinique ERT avec olipudase alfa chez patients ASMD adultes			Le traitement à long terme par olipudase alfa est bien toléré, et associé avec des améliorations maintenues de paramètres cliniques pertinents	perfusion (61%) – pas d'anticorps neutralisants. Progression de la diminution du volume de la rate (-59.5%) et du foie (-43.7%) par rapport à l'inclusion. Augmentation moyenne de 55.3% pour la DLCO – amélioration du profil lipidique
83. Wasserstein M, Lachmann R, Hollak C, 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. International	Résultats à un an (52 semaines) de l'essai clinique randomisé contre placebo de phase 2/3 évaluant l'ERT par olipudase alfa chez des patients adultes avec ASMD type B ou AB	Etude interventionnelle, Essai clinique de phase 2/3, randomisé, contre placebo, en double aveugle international, multicentrique évaluant l'ERT par olipudase alfa chez des patients ASMD type B adultes ASCEND	Screening de 62 patients, 36 randomisés 1:1 – 35 ont complété l'étude 18.6 à 65.9 ans Critères de sélection : Patients ASMD adultes, DLCO ≤ 70%, volume de la rate ≥ 5 MN, SRS ≥ 5 Exclusion : plaquettes <60x10 ⁹ /L, ALAT ou ASAT >250IU/L, bilirubine > 1.5mg/dL	Olipudase alfa ou placebo Randomisation 1/1 (18/18 patients) Escalade de dose (0.1 à 3 mg/kg)	Statistiques descriptives Méthode des moindres carrés Objectif principal : % de changement de la DLCO et du volume splénique entre inclusion et semaine 52 Objectifs secondaires : volume du foie, plaquettes, PROS, incluant SRS, ILD (HRCT), EFR, profil lipidique, enzymes hépatiques, SM hépatique, qualité de vie LysoSM, chitotriosidase	Efficacité : la méthode des moindres carrés a montré un avantage au groupe traité pour DLCO (22% vs 3%), volume de la rate (diminution de 39% vs 0.5% d'augmentation). Le SRS diminue dans les 2 groupes – amélioration des autres paramètres cliniques et biologiques Sécurité : tous les patients des 2 groupes ont eu au moins 1 AE, maux de tête, naso-pharyngite, arthralgie, infection respiratoire supérieure, toux — AEs sérieux non en relation avec traitement – 4 patients développent ADAs. Conclusion : bonne tolérance et améliorations significatives d'objectifs cliniques pertinents par rapport au placebo
84. Keam SJ. Olipudase Alfa: First Approval. Drugs. 2022 ;82(8):941-7. Nouvelle-Zelande	Revue résumant les étapes dans le développement de l'olipudase alfa, et amenant aux premières autorisations par le Japon et l'EMA	Revue reprenant les résultats des essais cliniques et les autorisations par 2 agences (Japon et EU)	N/A	N/A	N/A	Conclusion : décision du SAKIGAKE au Japon le 28 Mars 2022 Avis positif du CHMP de EMA le 20 Mai 2022 – dossier en examen par la FDA
85. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, 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.	Rapporter les résultats à deux ans d'un essai clinique d'ERT par olipudase alfa chez des enfants atteints d'ASMD	Etude interventionnelle, Phase 1 /2 d'un essai clinique ouvert, multicentrique, international ASCEND-Peds	20 patients avec ASMD type B ou AB, 3 groupes : A l'inclusion : 4 adolescents (12-17 ans) 9 enfants (6-11 ans) 7 nourrissons ou jeunes enfants (1-5 ans)	Olipudase alfa	Statistiques descriptives Efficacité : volume hépatique et splénique, DLCO, HRCT pulmonaire – profil lipidique, fonction hépatique, croissance (Z-score) Bonne tolérance durant	Les 20 patients ont poursuivi le traitement – Pas de signal de sécurité supplémentaire – 99% des AEs légers ou modérés – 1 patient avec 2 réactions sérieuses d'hypersensibilité Le volume de la rate et du foie a diminué de 61% et 49%

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
USA					les 2 années de traitement – Les améliorations cliniques observées à un an sont maintenues ou augmentées pendant la 2 ^{ème} année	La DLCO a augmenté de 46.6% - stabilité des valeurs à un an pour profil lipidique, transaminases,. Amélioration du Z-score pour la taille.
86. Garside B , Ho JH, Kwok S, Liu Y, 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. UK	Etudier différents paramètres lipidiques, en particulier apolipoprotein B100 et PCSK9 chez patients ASMD traités par olipudase alfa	Etude interventionnelle, satellite de l'essai de phase 1b, pour étude de paramètres lipidiques complémentaires Réalisée à Manchester	5 adultes avec ASMD type B de l'essai de phase 1b Groupe contrôle non traité (n=15)	Olipudase alfa Prélèvements sanguins à 1j, 8,16 et 26 semaines (24h après infusion)	Statistiques descriptives Dosages total-C, TG, HDL-C, LDL-C, apoA1, ApoB100, PCSK9, TNF α . Le TNF α diminue avec le traitement – concluent à une modification des profils lipidiques (quoique résultats un peu différents de ceux de l'essai) et réduction des marqueurs d'inflammation – Néanmoins pas de conclusion forte de l'étude –	
87. Diaz GA , Jones SA, Scarpa M, 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. International	Rapporter les résultats à un an (64 semaines) d'un essai clinique d'ERT par olipudase alfa chez des enfants atteints d'ASMD	Etude interventionnelle, Phase1 /2 d'un essai clinique ouvert, multicentrique, international ASCEND-Peds	20 patients avec ASMD type B ou AB, 3 groupes :: 4 adolescents (12-17 ans) 9 enfants (6-11 ans) 7 nourrissons ou jeunes enfants (1-5 ans) Age médian au 1 ^{er} symptôme/diagnostic : 1 et 1.9 ans (garçons/filles) – organomégalie, 10-35% avec autre symptôme (respiratoire, saignement, thrombocytopénie) Brésil, France, Allemagne,Italie, UK, USA	Olipudase alfa – escalade de dose différente de celle des adultes (début à 0.03 mg/kg, 2 à 0.3, 2 à 0.6, puis 1,2,3mg/kg)	Statistiques descriptives Sécurité (AEs, céramide plasmatiche, marqueurs d'inflammation) Pharmacocinétique Pharmacodynamique : lysoSM, chitotriosidase Efficacité :analyse par groupe et globale -volume foie et rate – tests fonction hépatique – poumon : radiologie et EFR - Profil lipidique – Plaquettes – Croissance	Escalade de dose : tous les patients ont atteint 3mg/kg – certains avec interruption (alerte sécurité) ou dose répétée Sécurité : 88% des AEs légers (pyrexie, toux, vomissements...) 3 patients avec AEs sérieux :1 réaction anaphylactique ADA+, , 1 urticaire ADA+, 1 élévation ALAT Efficacité : -splénomégalie et hépatomégalie= -40% en moyenne – DLCO= -32.9% - profil lipidique et transaminases normalisés – amélioration du score Z pour la taille Tolérance correcte et amélioration de paramètres pertinents
88. Thurberg BL , Diaz GA, Lachmann RH, 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	Compléter les premiers résultats après 26 semaines de traitement avec ceux observés après 42 mois de traitement par olipudase alfa chez 5 patients adultes avec ASMD type B, et les comparer, pour évaluation globale.	Etude biologique, partie de l'étude interventionnelle, multicentrique phase 1B, ouverte, de l'essai clinique ERT avec olipudase alfa chez patients ASMD adultes	5 adultes avec ASMD type B	Traitement par olipudase alfa Comparaison de concentration en SM hépatique, LysoSM plasmatiche, profil lipidique à 6 et 42 mois de traitement (et à l'inclusion)	Analyses statistiques (Metamorph, Anova...) Concentrations en SM hépatique, lysoSM plasmatiche Profil lipidique Hypothèse de	Réduction significative en SM à 6 mois (84-92%), et quasi complète à 42 mois,(>99%, hépatocytes et cellules de Kupffer). Enzymes hépatiques normalisées et stables. Score de fibrose essentiellement stable – -lysoSM : réduction nette à 6 mois, continue mais lente ensuite, avec niveau restant supérieur à la

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. Mol Genet Metab. 2020 ;131(1-2):245-52. International		Publication n°2 à 42 mois			conclusion : Les améliorations constatées pourraient réduire le risque de cirrhose hépatique et de maladie cardiovasculaire	normale -profils lipidiques (2 patients sous statines avant et durant les 6 premiers mois) – réduction progressive de : total-C, LDL-C, VLDL-C, TG, apoB-100 chez 4/5 des patients – HDL-C augmente progressivement chez tous les patients
89. Wasserstein MP , Diaz GA, Lachmann RH, 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. International	Suivi à 30 mois d'un traitement par olipudase alfa ayant débuté par une escalade de dose, avec une publication antérieure à 26 semaines.	Etude interventionnelle, multicentrique phase 1B, ouverte, de l'essai clinique ERT avec olipudase alfa chez patients ASMD adultes	5 adultes avec ASMD type B	Olipudase alfa, administration en escalade de dose (0.1 à 3 mg/kg), toutes les 2 semaines, pendant 30 mois	Statistiques descriptives Conclusion : traitement bien toléré et associé avec la poursuite d'amélioration de paramètres cliniques pertinents	Pas de discontinuations, des AEs en majorité légers (déjà décrits), pas d'AC anti-enzyme- Réductions significatives du volume de la rate (39%) et du foie (31%) maintenues – Augmentation moyenne de 35% pour la DLCO, amélioration ILD – Amélioration du profil lipidique – de chitotriosidase, lyso-SM
90. Kaddi CD , Niesner B, Baek R, 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. USA	Description d'un modèle de systèmes quantitatifs pharmacologiques (QSP), applicable à l'ERT par olipudase alfa	Modèle mathématique Prend en compte les niveaux moléculaires, cellulaires, organes	Modélisations sur les 5 patients de la phase 1b de l'essai clinique céramide et lysoSM plasmatiques – volume de la rate – DLCO Prédiction de réponses pour la rate et le poumon selon la dose	L'étude a examiné comment le modèle QSP pouvait être appliqué au développement de l'ERT dans le cadre de l'ASMD, une maladie rare avec des manifestations cliniques hétérogènes, et comment il pourrait révéler des scénarios utiles et pertinents. Elle démontre que cette approche permet de décrire les réponses des patients vis-à-vis d'objectifs cliniques multiples et de marqueurs pharmacodynamiques, et de révéler des mécanismes corrélés à la variabilité entre les patients. Les auteurs concluent que le modèle est suffisamment puissant pour étudier les défis liés au développement clinique d'une thérapie pour ASMD		
91. Thurberg BL , Wasserstein MP, Jones SA, et al. Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency. Am J Surg	Rapporter l'amélioration de la surcharge hépatique en sphingomyéline après ERT par olipudase alfa pendant 26 semaines chez patients ASMD type B adultes Rapporter aussi l'évolution des profils lipidiques	Etude biologique, partie de l'étude interventionnelle, multicentrique phase 1B, ouverte, de l'essai clinique ERT avec olipudase alfa chez patients ASMD adultes	5 adultes avec ASMD type B	Olipudase alfa administration en escalade de dose (0.1 à 3 mg/kg), toutes les 2 semaines, pendant 26 semaines	Biopsies de foie à l'inclusion et après 26 semaines : Analyse histo-morphométrique, biochimique, microscopie optique et électronique Logiciel Metamorph	-Avant traitement : accumulation de SM dans cellules de Kupffer, et hépatocytes -Après 26 semaines de traitement, diminution significative par morphométrie (lysénine), biochimie et microscopie – Etude secondaire de fibrose –

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Pathol. 2016 ;40(9):1232-42. International		(publication à 1 à 26 semaines)			Profil lipidique	Validation de la mesure de la surcharge en SM comme biomarqueur pharmacodynamique
92. McGovern MM , Wasserstein MP, Kirmse B, 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. USA	Développement d'une ERT pour ASMD type B Rapporter les événements indésirables en réponse à une première dose unique (mais croissante) d'olipudase alfa, en fonction de la dose	Etude interventionnelle, monocentrique, ouverte Phase initiale 1(a) de l'essai clinique ERT avec olipudase alfa chez patients ASMD adultes	11 adultes avec ASMD type B	Olipudase alfa, Administration d'une dose unique, croissante, allant de 0.03 à 1 mg/kg Patients suivis pendant 72h, puis à J14 et J28.	Monitoring clinique étroit à l'hôpital pendant 72h suivant l'administration de l'enzyme. Mesures de céramide plasmatique, marqueurs d'inflammation, bilirubine Biopsies de foie	Elevation dose-dépendante du céramide plasmatique dans les 6 heures post-infusion. – pas de réaction indésirable grave mais phase aiguë de réaction inflammatoire dans les 12-24h suivant l'administration de dose >= à 0.3mg/kg (Protéine C-réactive, interleukine-8, calcitonine, symptômes cliniques) – 3 patients avec hyperbilirubinémie – -la dose maximum tolérée = 0.6mg/kg -réactions vraisemblablement déclenchées par élévation de céramide ou ses métabolites -solution: utiliser une stratégie d'escalade de dose
93. Wasserstein MP , Jones SA, Soran H., et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. Mol Genet Metab. 2015 ;116(1-2):88-97. International	Etablir la sécurité et la tolérabilité d'un traitement par olipudase alfa administrée en escalade de dose chez patients ASMD pour amoindrir les effets toxiques d'une libération de métabolites toxiques – et évaluer l'efficacité pharmacocinétique et -dynamique, et exploratoire	Etude interventionnelle, multicentrique phase 1B, ouverte, de l'essai clinique ERT avec olipudase alfa chez patients ASMD adultes	5 adultes avec ASMD type B	Olipudase alfa, administration en escalade de dose (0.1 à 3 mg/kg), toutes les 2 semaines, pendant 26 semaines	Description détaillée et stade des événements indésirables (AEs) – mesure du céramide plasmatique, taille foie et rate et sphingomyéline, chitotriosidase, ILD, plaquettes, profil lipidique, qualité de vie Biopsies de foie à l'inclusion et après 26 semaines	Dose maximale atteinte – 97% des AEs mineurs et résolus (maux de tête, arthralgies, nausées, douleurs abdominales). 2 patients avec phase aiguë de réaction inflammatoire – pas d'hypersensibilité ou anticorps anti enzyme. Demi-vie de l'enzyme (20-23h) – Elevation transitoire de céramide – amélioration des autres paramètres biologiques et cliniques Preuve de concept de sécurité et d'efficacité pour le protocole d'escalade de dose
3.7 Impact vu par les Patients - Aspects psychosociaux						
75. Raebel et al 2024	est aussi très pertinente dans cette section					

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
94. Doerr A , Farooq M, Faulkner C, 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. International	Tenter de comprendre l'expérience du médecin, du patient et des aidants pendant le parcours de diagnostic, par interviews qualitatives et études quantitatives	-Etude qualitative par interviews auprès de patients, aidants et médecins entre Janvier 2018 et Mai 2019 -Etude quantitative (dossiers médicaux) auprès des médecins, Avril-Mai 2020	Médecins : n=12 (US France, Allemagne, Brésil) Patients/ aidants : n=27 (16 aidants pour patients pédiatriques ou adolescents, NB : 2 patients type AB), et 11 patients adultes	Etude qualitative : interview téléphonique de 60 min chaque d'abord auprès des médecins, puis des patients/ aidants + réponse à enquête de 15 min en ligne, 1 à 3 dossiers Etude quantitative : enquête de 60 min en ligne	Statistiques descriptives Recrutement avec critères précis à la fois pour médecins et patients/aidants	24 patients diagnostiqués pendant l'enfance, 3 après 30 ans. En général, symptômes vers 2 ans, première visite 2m-1an plus tard, et le diagnostic met en moyenne 3 ans à être établi. HSM, 67% problèmes respiratoires – adultes : fatigue (64%), problèmes cardiaques (36%). Etude quantitative : revue de 193 dossiers de patients ASMD – retard au diagnostic 0-10 ans, et 85% avec diagnostic initial erroné
95. Mansfield C , Nalysnyk L, Joshi D, et al. 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. UK-USA	Mieux définir quels sont les symptômes d'ASMD qui impactent le plus les patients et/ou les aidants, ainsi que leur perception des risques	Echelle d'évaluation utilisant la méthode « best-worst »	20 participants (UK et USA) 11 patients et 9 aidants	A partir d'une liste de 15 symptômes/ risques et 5 items pour chaque, définir ce qui semble le pire ou le moindre.	Analyse avec un modèle logit multinomial conditionnel Patients et parents ont eu une perception assez similaire des pires symptômes potentiels ou risques	Les patients rapportent une douleur abdominale constante, des douleurs osseuses et articulations, et une grande fatigue comme les pires symptômes, suivis par le risque de saignement de la rate, puis le souffle court constant. Les ecchymoses et le volume de la rate les moins impactants. Pour les parents, une hémorragie d'origine splénique notée comme pire risque.
96. 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. USA	Evaluer le degré de connaissance et de possibilité à utiliser les services d'Assurance de Santé et difficultés d'accès éventuels pour les patients atteints d'ASMD et/ou leurs aidants aux USA	Une enquête en ligne quantitative portant sur 4 domaines Et une interview téléphonique	79 participants américains ont complété une enquête, parmi lesquels 67 ont participé un une interview.	Statut et type d'assurance, connaissance du système, analyse des coûts, difficultés d'accès, impact que cela a sur la vie de tous les jours	L'étude a objectivé une méconnaissance des systèmes d'assurance et des difficultés à accéder aux médicaments et soins dans un système complexe	Tous avaient une couverture, mais variée (Medicaid 35%, le plus souvent privée); certains n'étaient pas au courant de ce à quoi ils avaient droit, peur de ne pas avoir accès aux médicaments/ traitement, équipement.
97. Pokrzywinski R , Hareendran A, Nalysnyk L, et al. Impact and burden of acid sphingomyelinase deficiency from a patient and caregiver perspective. Sci Rep. 2021 ;11(1):20972. USA-UK	Mieux définir l'impact et la charge de l'ASMD type B ou AB du point de vue des patients ou des aidants	Etude qualitative transversale conduite aux USA et UK entre Août 2015 et Décembre 2019	17 patients adultes, 3 aidants de patients adultes, 12 enfants ou adolescents et 12 aidants d'enfants / adolescents avec ASMD	Interviews détaillées (semi-structurées) soit des adultes, soit des jeunes patients en présence des aidants, soit des aidants pour jeunes enfants (et aussi aidants seuls).	Données anonymisées – analyse séparée pour adultes ou enfants Analyse qualitative au moyen d'une analyse du contenu (logiciel ATLAS.ti) – développement de grilles de concepts	Manifestations respiratoires (n=26,90%) abdominales (n=25, 86%) et musculosquelettiques (n=23, 24%) ; autres : saignements, ecchymoses, fatigue, symptômes gastrointestinaux, maux de tête- Impact négatif sur estime de soi, fonction sociale...chez patients, et chez aidants, responsabilité, changement de style de vie...

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
98. 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. USA	Première étude essayant de définir les aspects psychosociaux associés à l'ASMD type B	Méthodologie d'étude qualitative de cas	17 participants incluant 4 adultes, 4 adolescents et 9 parents (4 des 9 parents étant ceux des adolescents de l'étude) Patients : 16-43 ans, diagnostic 1.5-37 ans	Interviews semi-structurées avec les patients et les parents, comprenant 7 domaines	Observations qualitatives, plus quantitative (mesures of psychosocial development, Hawley 1988).	-activité physique limitée, isolement social, rejet par les pairs -difficultés à l'intérieur de la famille - impact sur le développement psychosocial (problèmes à l'école, avec autres enfants/ autres jeunes -impacts médicaux : manque d'information, pas de traitement, nombreux examens parfois mal vécus

3.8 Quelques “Case reports” d'intérêt

99. Long Mohd Noor Affendi S, Tong CV, Nordin NDB. Niemann-Pick Disease With Bilateral Adrenal Mass. JCEM Case Rep. 2023 ;1(6):1-4 luad152. Malaisie	Rapporter un cas d'ASMD type B avec hypertrophie bilatérale des surrénales	Etude observationnelle	1 cas	Femme chez qui une splénomégalie restée sans étiologie avait été notée à l'âge de 21 ans. – A 38 ans, hypertension ayant entraîné une hémorragie cérébrale (traitée par décompression, craniotomie, évacuation du caillot) séquelles d'hémiplégie. A l'admission, leucopénie, thrombopénie, HSM – Le CT-scan abdominal révèle aussi une hypertrophie des surrénales – diagnostic d'ASMD (enzymatique et génétique) – hypertension (traitée) indépendante d'ASMD.
100. Wang NL, Lin J, Chen L, et al. Neonatal cholestasis is an early liver manifestation of children with acid sphingomyelinase deficiency. BMC Gastroenterol. 2022 ;22(1):227. Chine	Rapporter l'existence possible d'une cholestase néonatale dans l'ASMD	Etude observationnelle monocentrique ASMD patients diagnostiqués entre Juillet 2016 et décembre 2020 dans un centre d'hépatologie infantile	7 cas diagnostiqués Agés de 4 à 31 mois	Statistiques descriptives, Mann-Whitney – Test Chi ² HSM, élévation des transaminases, cellules de surcharge à la biopsie hépatique, HDL-C bas dans 5/7 cas – tache rouge cerise maculaire chez 4 patients – 3 avec retard de développement, ILD chez 1 patient. 3 cas d'ASMD ont développé une cholestase à l'âge de 1 mois, avec normalisation entre 3 et 10 mois Les auteurs discutent la cholestase néonatale dans NPC, mais pas le fait qu'il semble que la cholestase dans ASMD débute à la fin de la période néonatale (donc plus tard que pour NPC où c'est en général dès le premiers jours de vie)
101. Portier E, Talbot A, Nguyen Y, et al. Multiple myeloma occurring in a case of Niemann-Pick disease Type B: A pathophysiological link? Br J Haematol. 2022 ;197(4):e53-e5. France	Rapporter ce qui semble le premier cas d'association ente ASMD et myélome multiple symptomatique	Etude observationnelle	1 cas	Garçon diagnostiqué à l'âge de 5 ans (en 1962) comme maladie de Gaucher type 1. Asymptomatique jusqu'à l'âge de 54 ans, où il a des gingivorragies et un souffle court. A l'examen, HSM, thrombopénie, hypergammaglobulinémie avec pic monoclonal IGG lambda à 10.8 g/L. La ponction sternale oriente vers un MGUS et montre des macrophages spumeux – Enzymologie réfutant la maladie de Gaucher et démontrant un ASMD – génétique : homozygote p.R610del – Huit ans plus tard, augmentation du composant monoclonal, 41% de plasmocytes, lésions osseuses : diagnostic de myélome multiple. Traitement pharmacologique et HRCT autologue – patient actuellement stabilisé
102. Lan MY, Kang TW, Lan SC, Huang WT.	Documentation d'un cas d'ASMD révélé par une rupture	Etude observationnelle	1 cas	Un homme de 41 ans arrive aux urgences avec une douleur importante et croissante de l'hypocondre gauche – anémie, thrombopénie – splénomégalie avec extravasation,

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
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. Taiwan	de rate Revue de 7 autres cas de la littérature (dont référence 106, et un autre cas de la cohorte française historique publié en 1991)			fluide intrapéritonéal – Laparotomie et exérèse. L'examen anatomo-pathologique de la rate suggère le diagnostic d'ASMD, qui est confirmé (enzymologie et génétique, lysoSM. Le patient n'a pas d'atteinte pulmonaire ni autres atteintes fréquentes dans ASMD – il reçoit une évaluation périodique- Discussion avec tableau résumant les 7 autres cas de la littérature		
103. Villeneuve T , Guibert N, Collot S, et al. Confocal LASER endomicroscopy in Niemann-Pick disease type B. Eur Respir J. 2021 ;57(2)2002306 France	Rapporter un cas de diagnostic d'ASMD retardé de 20 ans pour une patiente ne présentant que des manifestations pulmonaires	Etude observationnelle	1 cas	Femme ayant présenté à l'âge de 21 ans une toux chronique, une exploration montre une EFR subnormale mais signes d'ILD au CT scan – pas de diagnostic, la patiente est perdue de vue. A l'âge de 41 ans, aggravation récente de la toux et dyspnées lentement progressive. ILD au CT-scan – EFR avec syndrome restrictif, DLCO 73%, test de marche de 6 minutes 77% de la prédiction, avec saturation minimale à 90%. Suspicion d'ASMD, confirmée par enzymologie et génétique (p.R610del homozygote)		
104. Eskes ECB , van der Lienden MJC, Roelofs 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.	Décrire un cas inhabituel d'ASMD type B avec atteinte rénale	Etude observationnelle	1 cas	Homme, origine tunisienne, diagnostiqué avec ASMD type B à l'âge de 35 ans – histoire et symptômes cliniques typiques, suivi pendant 14 ans avec des paramètres essentiellement stables – A l'âge de 49 ans, polydipsie, polyurie – coefficient de filtration glomérulaire abaissé (46 mL/min), en même temps qu'une aggravation de la maladie (augmentation du volume splénique, abaissement de la DLCO plus important. Pas de maladie rénale familiale – protéinurie à 3.5g/24h La biopsie rénale (microscopie optique et électronique) révèle des altérations proches de ce qui est observé dans la maladie de Fabry		
105. 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. Belgique	Décrire un cas d'ASMD type B avec évolution très sévère avec cirrhose, varices, hypertension portale et décès	Etude observationnelle	1 cas	Homme diagnostiqué avec ASMD à 25 ans – admis à 64 ans pour hématoschémie, avec anémie, hypotension, insuffisance rénale modérée – les examens montrent une cirrhose, une hypertension portale, et saignement de varices non gastro-oesophagiennes mais formant un ensemble de varices au niveau de la veine iliaque droite et de la veine mésentérique supérieure – saignements récurrents, et décès		
106. Lidove O , Sedel F, Charlotte F, et al. Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid	Décrire l'évolution d'un cas d'ASMD type B atypique vers la cirrhose et la défaillance hépatique		1 cas	Diagnostic de ASMD à l'âge de 3 ans, avec HSM et anormales interstitielles à la radiologie pulmonaire – dysmorphisme facial (GAGs urinaires normaux à plusieurs reprises, oligosaccharides réalisés plus tardivement, normaux). A 6 ans 8 mois, développement psychomoteur normal, mais le dysmorphisme augmente, abolition des réflexes tendineux et neuropathie périphérique à l'électromyographie. A 20 ans :		

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
sphingomyelinase-déficient Niemann-Pick disease in adulthood. JIMD Rep. 2015 ;15:117-21. France				remplacement valve aortique. A 27 ans : HSM, petite taille avec cyphoscoliose, dysmorphie, thrombocytopénie, polyneuropathie sensitivomotrice démyélinisante sévère. A 28 ans : biopsie hépatique révélant une cirrhose sans nécrose ni inflammation, à 30 ans, dyspnée, très basse acuité visuelle, - varices oesophagiennes, cirrhose stade A6 – Hématémèse à 31 ans puis encéphalopathie, évolution vers le décès.		
107. Lidove O , Le Fevre L, Goasguen N, et al. Déficit en sphingomyélinase acide et rupture splénique: splénectomie ou traitement conservateur? [Acid sphingomyelinase deficiency and spleen trauma: splenectomy or not splenectomy?]. Rev Med Interne. 2015 ;36(9):619-22. France	Discussion de la conduite à tenir vis-à-vis d'une splénectomie devant un exemple précis	Etude observationnelle	1 cas	Homme d'origine tunisienne, avait été diagnostiqué ASMD type B à 38 ans, homozygote p.Arg610del, sans suivi spécifique. Gros fumeur - A 52 ans, présente une rupture splénique – artério-embolisation. Dans les suites, pneumopathie, taille de la rate stable, pas de varice oesophagiennes – Asplénie fonctionnelle, hyperplaquetose. Surveillance pour éviter la splénectomie - mais après 4 mois, majoration du volume splénique, nécrose complète de la rate, d'où décision de splénectomie. Un an après le patient est stable. Conclusion : risque de rupture de rate dans ASMD type B. Il convient d'essayer de privilégier au maximum un traitement conservateur en raison du risque d'aggravation respiratoire – néanmoins, la splénectomie doit parfois être réalisée.		
108. Grafft CA , Fervenza FC, Semret MH, et al. Renal involvement in Niemann-Pick disease. NDT Plus. 2009 ;2(6):448-51 USA.	Un cas de ASMD type AB chez une jeune fille de 14 ans ayant reçu une transplantation hépatique à 4 ans	Etude observationnelle	1 cas	Diagnostic à l'âge de 6 mois – splénectomie à 15 mois- défaillance hépatique avec hypertension portale, ascite à l'âge de 4 ans – transplantation hépatique. A l'âge de 10 ans, difficultés respiratoires progressives, fatigue, atteinte cardiaque (valve mitrale), niveau de développement psychique de 3 ans. A 14 ans : problèmes de fonction rénale, biopsie rénale. Cette dernière montre des anomalies proches de ce qui est décrit dans la maladie de Fabry, avec en plus une atteinte des petits nerfs. Semble être la première description d'une atteinte rénale dans ASMD		
109. Volders P , Van Hove J, Lories RJ., et al. Niemann-Pick disease type B: an unusual clinical presentation with multiple vertebral fractures. Am J Med Genet. 2002 ;109(1):42-51. Belgique	Un cas de ASMD type B diagnostiqué à 55 ans chez une femme avec Parkinson, dyspnée, et fractures vertébrales multiples	Etude observationnelle	1 cas	Femme qui débute un Parkinson à 51 ans – à 54 ans, thrombocytopénie, pneumopathie interstitielle, HDL-C bas, IRM cérébral normal – A 55 ans : douleurs dorsales très importantes, la radiologie révèle de multiples fractures vertébrales. Atteinte pulmonaire interstitielle à la radio, dyspnée, splénomégalie à l'échographie – myélogramme révélant des cellules de surcharge d'où activité ASM et diagnostic. Génotype p.Arg610del homozygote. A été traitée temporairement par bisphosphonates, sans amélioration après 1 ans, d'où discontinuation. Cas inhabituel de fractures vertébrales spontanées.		
110. Labrune P , Bedossa P, Huguet P, et al. Fatal liver failure in two children with Niemann-Pick disease type B. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991 ;13(1):104-9 France	Décrire deux jeunes patients avec ASMD type B ayant développé une cirrhose, et décédés d'un bloc intrahépatique avec hémolyse mécanique	Etude observationnelle	2 patients de la cohorte historique française, non apparentés	Patient 1 : HSM constatée à 3 mois- hospitalisation à 6 mois, HSM, élévation des tests de fonction hépatique – pneumopathie interstitielle – myélogramme avec cellules de surcharge, déficit en ASM démontré. – A 2 ans 5 mois : développement psychomoteur normal – HSM, dyspnée, hypertrophie, thrombo et leucopénie - splénectomie (signes de cirrhose à la biopsie hépatique)– A 3.5 ans, jaunisse, œdèmes, ascite – évolution rapide vers défaillance hépatique et décès. Patient 2 : HSM découverte à 8 mois, myélogramme, activité ASM et diagnostic. A 4 ans : pneumopathie interstitielle, hépatite A, développement psychomoteur normal; à 7 ans jaunisse, cyanose, œdèmes, ascite, évolution vers défaillance hépatique en quelques semaines et décès		

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
3.9 Biomarqueurs, outils de diagnostic						
111. Eskes ECB , van der Lienden MJC, Sjouke B, 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. Pays-Bas	Evaluer si GPNMB (démontré comme biomarqueur dans maladie de Gaucher) pourrait l'être aussi pour ASMD	Etude observationnelle	19 patients avec ASMD type B cliniquement bien définis (données détaillées dans l'article), avec manifestations diverses et âges différents	Quantification par méthode ELISA de GPNMB dans le plasma Technique considérée comme simple par les auteurs, et potentiellement d'avenir	Statistiques descriptives Limite discutée de l'étude = nombre de patients étudiés Réponse à la thérapeutique non étudiée	1 ^{ère} étude sur GPNMB dans ASMD Corrélation avec sévérité si manifestations associées dans plusieurs domaines., mais pas avec marqueurs d'un organe particulier Mais corrélation avec volume de la rate mériterait une exploration Différence avec les contrôles 5 fois plus élevé dans maladie de Gaucher que dans ASMD
112. Kubaski F , Burlina A, Pereira D, et al. Quantification of lysosphingomyelin and lysosphingomyelin-509 for the screening of acid sphingomyelinase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2022 ;17(1):407. Brésil et International	Démontrer l'utilité de la quantification de LysoSM et lysoSM-509 sur taches de sang pour le diagnostic des patients ASMD originaires d'Amérique Latine	Etude observationnelle	14 patients ASMD 15 contrôles 44 nouveaux-nés (sains)	Mesure sur taches de sang de LysoSM et LysoSM-509 Chitotriosidase Activité ASM	Statistiques descriptives GraphPad Prism 6 Mann-Whitney test nécessaire	Tous les patients ont des valeurs élevées de LysoSM et LysoSM-509 – montre aussi les données en fonction de l'âge. Corrélation entre LysoSM et LysoSM-509. Limitation de l'étude : la forme clinique des patients n'est pas connue Pas de corrélation entre lysoSM ou lysoSM-509 et chitotriosidase
113. 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. USA	Etudier les niveaux d'élévation de la lysoSM chez différents patients avec ASMD et voir si corrélation clinique	Etude observationnelle	28 patients retenus 7 avec ASMD type A 21 avec ASMD chronique Dont 4 forme sévère, 9 forme modérée, 8 forme légère	Dosage lysoSM plasmatique	Statistique descriptive	Différence significative entre le groupe ASMD type A (infantile sévère) (valeurs plus hautes) et ASMD chronique (formes B et AB) – Mais important chevauchement entre les deux groupes Les formes B et AB ne sont pas différenciées dans les données rapportées
114. Sidhu R , Kell P, Dietzen DJ, et al. Application of N-palmitoyl-O-phosphocholineserine for	Application du dosage de la palmitoyl-phosphocholineserine (PPCS) (ancienne lysoSM-509) au diagnostic du NPC	Etude observationnelle Laboratoire expert Collection	Echantillons de plasma NPC1 n=179 NPC1 hétérozygotes n=48 Contrôles n=130 parmi lesquels patients ASMD	Analyse par ESI LC-MS/MS	Validation de la méthode pour dosages dans le plasma et le LCR Un cut-off de 248 ng/mL dans le plasma permet une bonne différenciation des patients par rapport aux hétérozygotes et contrôles	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
diagnosis and assessment of response to treatment in Niemann-Pick type C disease. Mol Genet Metab. 2020 ;129(4):292-302. USA		multicentrique, internationale, des échantillons de plasma NPC et contrôles pour validation diagnostique du test			PPCS élevé dans NPC et aussi dans déficits en sphingomyélinase acide mais pas dans déficits en lipase acide	
115. Sidhu R , Mondjinou Y, Qian M, 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. USA	Elucider la structure de la "lysoSM-509"	Article très technique mais important	N/A	Premier groupe à avoir élucidé la véritable structure du composé initialement appelé "lyso-sphingomyéline-509" (voir référence 122. Giese et al) et qui devrait donc maintenant être appelé PPCS (pour N-palmitoyl-phosphocholine-sérine)		
116. Polo G , Burlina AP, Ranieri E, 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.	Méthode de dosage multiplex des lysosphingolipides, incluant la lysoSM-509, pour le diagnostic des sphingolipidoses et du NPC, étude comparée dans le plasma et les taches de sang séchées	Etude monocentrique laboratoire expert de Padoue Développement et validation d'une nouvelle méthode	114 patients pédiatriques et adultes, avec Gaucher 1 ou 3, ASMD, NPC (n=4), GM1 et GM2 gangliosidoses, déficit en prosaposine Aussi buvards de nouveaux-nés détectés par screening néonatal Analyse par ESI LC-MS/MS	La méthode a été validée sur taches de sang et les valeurs de références déterminées pour des populations pédiatriques et adultes. Précision intra-essai insuffisante pour lysoGM1 et lysoGM2. Valeurs élevées trouvées pour maladies de Gaucher, Fabry, ASMD, NPC, déficit en prosaposine Une bonne corrélation a été observée entre taches de sang et plasma pour lysoGb3 et hexosylsphingosine, mais elle est pauvre pour lysosphingomyéline et lysoSM-509. Taches de sang utilisables sauf pour NPC		
117. Voorink-Moret M , Goorden SMI, van Kuilenburg ABP, 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. Pays-Bas	Expérience d'un laboratoire néerlandais dans l'utilisation de divers biomarqueurs plasmatiques pour le diagnostic des lipidoses lysosomales et revue de la littérature	Etude monocentrique Centre expert AMC Amsterdam	Contrôles: LysoSL panel n=104 LysoSM509 n=45 oxysterols n=135 Patients n=74 dont 6 avec NPC, 13 avec déficit en sphingomyélinase, 20 avec Gaucher, 32 avec Fabry	Analyse par UPLC-MS/MS Activité chitotriosidase	Screening initial des lipidoses par détermination parallèle dans le plasma d'un panel de lysosphingolipides (incluant la lysoSM-509) et d'oxysterols combiné à la mesure de l'activité chitotriosidase	
118. Deodato F , Boenzi S, Taurisano R, et al. The impact of biomarkers analysis in the diagnosis of Niemann-Pick C disease and acid sphingomyelinase	Evaluation des oxysterols et des lysosphingolipides plasmatiques dans le diagnostic du NPC et des déficits en sphingomyélinase acide	Etude monocentrique Laboratoire expert Dosages par LC-MS/MS Méthode: Boenzi et	57 échantillons de 16 patients NPC 18 échantillons de 4 patients NP A-B	Dosages de C-triol 7-KC LysoSM LysoSM-509	C-triol et 7-KC élevés pour NPC et ASMD LysoSM et LysoSM-509 élevés dans ASMD NPC: LysoSM-509 toujours élevé, LysoSM un peu élevé dans 70% des cas Conclusion: les lysosphingolipides permettent une distinction	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
deficiency. Clin Chim Acta. 2018;486:387-94. Italie		al pour oxysterols, Polo et al pour lysoSM et LysoSM-509			entre NPC et ASMD, sont plus fiables que les oxysterols, et montrent une corrélation avec l'âge des patients et leur phénotype	
119. Polo G , Burlina AP, Kolamunnage TB, et al. Diagnosis of sphingolipidoses: a new simultaneous measurement of lysosphingolipids by LC-MS/MS. Clin Chem Lab Med. 2017 ;55(3):403-14. Italie	Méthode de dosage multiplex des lysosphingolipides pour le diagnostic des sphingolipidoses	Etude monocentrique Laboratoire expert Validation d'une méthode de dosage multiplex de lysosphingolipides par LC-MS/MS	194 échantillons contrôles 81 échantillons de plasma de différentes maladies lysosomales: Fabry (16), Gaucher (10), Krabbe (3) et NPC (11)	Dosage de hexosylsphingosine (HexSph), lysoGb3, lyso-SM) et lysoSM-509	Elevation de lysoGb3 dans maladie de Fabry, de hexosylsphingosine dans Gaucher et Krabbe, comme attendu Dans NPC: LysoSM modérément élevée (x3,4 fois). LysoSM-509 très significativement élevée dans NPC (97,3 MOM, p<0.0001)	
120. Pettazzoni M , Froissart R, Pagan C, 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. France	Méthode de dosage multiplex des lysosphingolipides dans le plasma et le liquide amniotique et application au diagnostic des sphingolipidoses et du NPC	Etude monocentrique Laboratoire expert Validation d'une méthode de dosage multiplex de lysosphingolipides par LC-MS/MS Application diagnostique	Contrôles n=228 ASMD n=14 NPC n=8 Sphingolipidoses n=90 (Fabry, Gaucher, Krabbe, ASMD, GM1 et GM2 gangliosidoses) Other LSDs (n=13); peroxysome (n=10)	Dosages de hexosylsphingosine (HexSph), lysoGb3, lyso-SM, Lyso-GM1, Lyso-GM2 et lysoSM-509	Validation méthodologique Application à des plasmas de patients connus	Méthodologie validée, avec moindre précision pour niveaux bas de lysoSM-509 et lyso-GM1 Le plasma permet un screening fiable et sensible pour Fabry, Gaucher, Krabbe infantile, ASMD et NPC
121. Kuchar L , Sikora J, Gulinello ME, 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.	Méthode de dosage simultané de lysoSM et de lysoSM-509 dans le plasma ou les taches de sang pour le diagnostic des maladies de Niemann-Pick (A-B, et C)	Etude monocentrique Laboratoire expert Validation de la méthode et application diagnostique	40 contrôles 18 patients NPC 8 patients ASMD 2 déficits en lipase acide	Dosages par LC-MS/MS de lysoSM et de lysoSM-509	Validation méthodologique (plasma ou taches de sang) Application pour patients connus	Bonne fiabilité dans le plasma mais pas dans les taches de sang Les 2 biomarqueurs sont élevés dans ASMD, seule la lysosphingomyéline-509 est significativement élevée dans NPC, donc différenciation possible par mesure simultanée
122. Giese AK , Mascher H, Grittner U, et al. A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. Orphanet J Rare Dis. 2015 ;10:78. Allemagne	Découverte et validation d'un nouveau biomarqueur plasmatique pour NPC: "lysosphingomyéline-509" –	Etude monocentrique Laboratoire expert, échantillons d'origine variée, collaboration internationale	NPC n=135 NPC hétérozygotes n=66 Autres LSDs n=241 (dont ASMD n=21) Contrôles n=46	Méthode LC-MS/MS	Structure du nouveau composé non établie, semble très proche d'un analogue de la lysosphingomyéline, 509 pour sa masse moléculaire- Très nettement élevé dans NPC – un peu de chevauchement avec hétérozygotes Encore bien plus élevé dans ASMD	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
123. Klinke G , Rohrbach M, Giugliani R., 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(9):596-602. Suisse	Méthode LC-MS/MS de dosage de C-triol et de 7-KC Etablir des normes de référence chez les enfants et les adolescents	Etude monocentrique Laboratoire expert (Zurich) Validation méthodologique	Echantillons chez enfants de 0 à 18 ans (n=148) NPC n=6 ASMD type B n=11 ASMD type A n=1	Méthode LC-MS/MS	Etude de la variabilité "normale" dans une population pédiatrique de 0 à 18 ans. Première étude publiée à démontrer que le C-triol et le 7-KC sont élevés dans les déficits en sphingomyélinase acide	
124. Ghomashchi F , Barcenas M, Turecek F, et al. Reliable Assay of Acid Sphingomyelinase Deficiency with the Mutation Q292K by Tandem Mass Spectrometry. Clin Chem. 2015 ;61(5):771-2. USA	Améliorer la méthode MSMS de mesure d'activité ASM concernant les patients avec variant <i>SMPD1</i> p.Gln294Lys qui peuvent échapper lors de différentes techniques de mesure	Etude observationnelle,		Cellules HEK293 transfectées avec le mutant p.Q294K	La technique MSMS avec le substrat C6-sphingomyéline peut remplacer le substrat naturel radiomarqué.	Avec le substrat fluorescent, les auteurs confirment de qui avait déjà été publié, à savoir problèmes de mise en évidence d'un déficit en activité ASM chez patients avec variant p.Q294K. Test avec le substrat C6-sphingomyéline et MSMS permet la mise en évidence de ce déficit,
125. El-Najjar N , Orso E, Wallner S, et al. Increased Levels of Sphingosylphosphorylcholine (SPC) in Plasma of Metabolic Syndrome Patients. PLoS One. 2015 ;10(10):e0140683. Allemagne	Etudier les concentrations de lysoSM dans différents syndromes	Etude observationnelle,	12 sujets contrôles 19 à risque de diabète 33 avec syndrome métabolique	Dosages par MSMS	Statistiques descriptives Elévation dans le syndrome métabolique Potentielle cause d'erreur d'interprétation de valeurs élevées	
126. Chuang WL , Pacheco J, Cooper S, et al. Lyso-sphingomyelin is elevated in dried blood spots of Niemann-Pick B patients. Mol Genet Metab. 2014 ;111(2):209-11. USA	Rechercher si une élévation de la lysoSM existe dans les taches de sang de patients ASMD type B comparativement à des sujets contrôles	Etude observationnelle,	27 patients ASMD type B 20 sujets contrôles (adultes sains)	Sang total sur EDTA, envoi du jour au lendemain, à +4°C Préparation des taches de sang Mesure de lysoSM par MSMS	Statistiques descriptives Les concentrations en sphingomyéline sont connues comme n'étant pas différentes comparativement aux contrôles dans les plasma des patients ASMD Cette étude démontre que la lysoSM permet de différencier patients (2464 ng/mL) et contrôles (425ng/mL) (p<0.0001)	
127. Elbin CS , Olivova P, Marashio CA, et al. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood	Evaluer et préciser la méthode optimale de préparation et de stockage des taches de sang destinées à une étude enzymatique de 5 enzymes	Etude observationnelle, descriptive	Sang total obtenu de donneurs normaux	Mesure d'activité des différentes enzymes testées	Comparaison des activités enzymatiques selon les diverses conditions	L'étude souligne l'importance de la préparation et du stockage. EDTA préférable à héparine – bien mélanger – séchage correct – problème si conservation à

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
spots on the activity of five lysosomal enzymes. Clin Chim Acta. 2011 ;412(13-14):1207-12. USA	lysosomales par MSMS (dont ASM) ou fluorométrie					haute température et humidité
128. 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. USA	Illustrer les différentes manifestations de ASMD type B à l'aide de diverses techniques d'imagerie, plus particulièrement par imagerie transversale	Etude observationnelle, descriptive	Etude réalisée sur patients de la cohorte du Mt Sinaï à New York	Radiologie classique, HRCT	Bonne description et surtout illustration des anomalies observées au niveau des différents systèmes	ASMD type B est une maladie multisystémique affectant les systèmes pulmonaires, cardiovasculaires, abdominaux et squelettiques. L'imagerie transversale peut apporter des éléments très suggestifs du diagnostic
129. Ries M, Schaefer E, Luhrs T, 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. Allemagne	Evaluer l'intérêt du dosage de l'activité chitotriosidase lors d'une suspicion de maladie de Gaucher, ASMD ou NPC	Etude observationnelle	30 patients avec maladie de Gaucher 15 patients avec ASMD 9 patients avec NPC 52 patients avec autres pathologies	Mesures d'activités de la chitotriosidase, de la beta-glucosidase, de l'ASM et test à la filipine Etude moléculaire de la duplication du gène de la chitotriosidase	Evaluation univariée et multivariée	Le degré d'élévation de l'activité chitotriosidase peut être utile dans le choix des tests de diagnostic les plus appropriés Travail à remettre dans son contexte car antérieur à la mise en évidence de biomarqueurs beaucoup plus spécifiques
3.10 Epidémiologie, études mutationnelles séminales / par pays						
130. Hickey RE, Baker J. Newborn screening for acid sphingomyelinase deficiency in Illinois: A single center's experience. J Inherit Metab Dis. 2024 .	Dépistage néonatal de l'ASMD à l'échelle d'un état américain (Illinois)	Etude observationnelle	Nouveaux-nés testés : 93792+ 1 137 108 (pilote 2014-2015 puis jusqu'à fin juillet 2023)	Mesure d'activité de l'ASM Suivi clinique	Le test enzymatique paraît fiable Pas d'ASMD type A parmi les nouveaux-nés dépistés. Niveau lysoSM pas clair	Entre autres, cette étude permet pour la première fois une véritable évaluation de la prévalence à la naissance de l'ASMD pour une région donnée ~ 0.79/ 100 000 naissances
131. Sako S, Oishi K, Ida H, Imagawa E. Allele frequency of pathogenic variants causing acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease in the	Tenter d'évaluer la fréquence d'allèles portant un variant <i>SMPD1</i> ou <i>GBA1</i> hautement pathogénique dans la population Japonaise	Etude observationnelle	Deux bases de données génomiques, l'une de 54 302 individus, l'autre de 807 162 individus. Populations japonaises avec des origines ancestrales variables	Liste de variants dans HGMD professionnel 2023.4 et nouveaux variants avec perte de fonction (non-sens...)	Calculs de fréquence tenant compte du principe de Hardy-Weinberg	Une fréquence d'hétérozygotie a été estimée à 1/128 191 individus pour ASMD, et 1/94 791 pour maladie de Gaucher – les résultats suggèrent qu'un certain nombre de patients avec formes peu sévères ne sont pas

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
general Japanese population. Hum Genome Var. 2024 ;11(1)24. Japon						diagnostiqués au Japon
132. Chin SJ , Fuller M. Prevalence of lysosomal storage disorders in Australia from 2009 to 2020. Lancet Reg Health West Pac. 2022 ;19:100344. Australie	Ré-évaluer les données d'une publication ancienne (mais très citée, Meikle et al JAMA 1999) concernant l'Australie, sur une période plus actuelle (2009-2020)	Etude observationnelle Sur nombre de cas diagnostiqués	ASMD= 11 cas Naissances pour la période: 3 693 759	Cas diagnostiqués/ nombre de naissances		Pour ASMD : 0.27/100 000 naissances (donc rare en Australie)
133. Hu J , Maegawa GHB, Zhan X, 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. Chine	Etudier le profil clinique et mutationnel <i>SMPD1</i> des patients ASMD en Chine	Etude observationnelle	118 patients diagnostiqués entre 2007 et 2019 19 type A 24 type intermédiaire (AB) 75 type B	Etude clinique, biochimique et moléculaire	Corrélations génotype/ phénotype pour plusieurs variants p.Arg602His = variant le plus prévalent (9.3% des allèles globaux)	Comme attendu, le profil mutationnel est particulier en Chine - 41 nouveaux variants - mais aussi la proportion des différentes formes – A noter l'importance relative des formes chroniques neuroviscérales
134. Ranganath P , Matta D, Bhavani GS, et al. Spectrum of <i>SMPD1</i> mutations in Asian-Indian patients with acid sphingomyelinase (ASM)-deficient Niemann-Pick disease. Am J Med Genet A. 2016 ;170(10)2719-30. Inde	Etudier le profil mutationnel <i>SMPD1</i> des patients ASMD en Inde	Etude observationnelle	Un total de 60 familles non apparentées	Etude clinique, enzymatique et moléculaire	Travail globalement bien documenté – très grosse cohorte pour un seul pays	Parmi les 45 variants identifiés, 31 nouveaux. Un variant particulièrement fréquent en Inde, p.Arg542Ter (22% des allèles). Bonne discussion reprenant les données des autres pays
135. Acuña M , Martinez P, Moraga C, He X, Moraga M, Hunter B,. Epidemiological, clinical and biochemical characterization of the p.(Ala359Asp) <i>SMPD1</i> variant causing Niemann-Pick disease type B. Eur J Hum Genet. 2016 ;24(2)208-13. Chili	Décrire la fréquence du variant <i>SMPD1</i> p.Ala359Asp dans la population Chilienne générale, déterminer le fond d'haplotypes chez les patients ASMD homozygotes pour rechercher un effet fondateur	Etude observationnelle	ADN génomique de 1691 individus analysé pour p.Ala359Asp 13 patients ASMD homozygotes pour p.Ala359Asp	Séquençage Transfection Etude clinique	-Fréquence du variant : 1/105.7, prédisant une incidence de 1/44 960 pour l'ASMD au Chili -Etude clinique de 13 patients homozygotes : ASMD type B modéré à sévère -Un haplotype conservé, indiquant un effet fondateur -La fréquence de l'haplotype et l'ADN mitochondrial suggèrent une origine amérindienne pour ce variant -La pathogénicité du variant est confirmée par mesure d' l'activité ASM après transfection (4.2% de la normale)	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
136. Kingma SD , Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 ;29(2):145-57. International	Revue des données publiées pour épidémiologie des maladies lysosomales- Discussion des défis du dépistage néonatal	Référence incluse car souvent citée concernant l'épidémiologie des maladies lysosomales – Ne contient pas de données originales, mais un tableau récapitulatif des publications antérieures sur le sujet, avec les diverses fréquences suivant les pays.				
137. Zampieri S , Filocamo M, Pianta A, et al. SMPD1 Mutation Update: Database and Comprehensive Analysis of Published and Novel Variants. Hum Mutat. 2016 ;37(2):139-47. Italie	Revue systématique de tous les variants <i>SMPD1</i> rapportés à date de la publication + quelques variants nouveaux identifiés par les auteurs	Etude observationnelle Pour beaucoup de variants, des études complémentaires avaient été faites	N/A	Un tableau récapitulatif extrêmement utile avec les 2 nomenclatures	Tableau donnant l'exon impliqué, la séquence nucléotidique (cDNA) et protéique (pour les 2 nomenclatures), le type de mutation, le niveau prédit de pathogénicité et la référence princeps	Le tableau supplémentaire récapitulatif, accessible en ligne, est très utile. Malheureusement la base de données complète, initialement accessible via le site de l'INPDR, ne l'est plus actuellement.
138. Hult M , Darin N, von Döbeln U, Mansson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. Su Acta Paediatr. 2014 ;103(12):1258-63. Suède	Données de prévalence à la naissance des maladies lysosomales (MSL) en Suède pour la période 1980-2009		433 patients avec MSL 2 080 791 naissances 1/6100 naissances)	Cas diagnostiqués par les laboratoires	Lipidoses 201/433 = 46%	Mal Krabbe : n=53 MLD n=36 ASMD : n= 6 (0.29/100 000 naissances)
139. Poupetova H , Ledvinova J, Berna L, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis. 2010 ;33(4):387-96. Rep. Tchèque	Données de prévalence à la naissance des maladies lysosomales (MSL) dans la République Tchèque pour la période 1975-2008	Etude observationnelle	478 cas de MSL au total	Répertorier les cas diagnostiqués entre 1975 et 2008	259 cas (55%) de lipidoses	ASMD = 23 cas (9% des lipidoses) 0.33/100 000 naissances
140. Rodriguez-Pascual L , Gort L, Schuchman EH, et al. Identification and characterization of <i>SMPD1</i> mutations causing Niemann-Pick types A and B in Spanish patients. Hum	Etude des mutations <i>SMPD1</i> en Espagne	Etude observationnelle	21 patients, 8= type A, 13=type B 19 espagnols, 2 maghrébins	Séquençage du gène <i>SMPD1</i>	Corrélations génotype/phénotype	p.R610del = 38% des allèles globaux, et 61.5% dans type B car toujours associé au type B 2 ^{ème} variant fréquent = p.A484E, associé à type A Fréquence importante de p.R610del en Espagne

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mutat. 2009 ;30(7):1117-22. Espagne						
141. Simonaro CM , Park JH, Eliyahu E, et al. Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. Am J Hum Genet. 2006 ;78(5):865-70. USA	Tenter de comprendre l'hétérogénéité clinique malgré un même génotype, (conduisant à une empreinte paternelle du gène)	Etude observationnelle	4 patients Etude plus poussée sur 3 patients d'une même famille	Comparaison de séquençage génomique et RT-PCR	Démontre l'expression préférentielle d'un des allèle. Etudes plus poussées dans une famille montrent une corrélation avec l'activité exprimée par l'allèle maternel Les auteurs concluent à une empreinte paternelle pour le gène <i>SMPD1</i>	
142. Ricci V , Stroppiano M, Corsolini F, 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. Italie	Etude des mutations <i>SMPD1</i> en Italie	Etude observationnelle	19 patients ASMD type A	Séquençage <i>SMPD1</i>	2 variants fréquents, l'un déjà connu, une autre nouveau. Les variants fréquents dans ASMD type A chez patients Ashkénazes sont très rares en Italie	
143. Pittis MG , Ricci V, Guerzi VI, 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-Italie	Etude des mutations <i>SMPD1</i> en Italie	Etude observationnelle	18 patients ASMD 12 type B, 6 typeAB	Séquençage <i>SMPD1</i>	Identification de 9 variants nouveaux – en particulier de 2 variants associés à une type B indiquant que le second codon d'initiation est potentiellement fonctionnel Un résultat intéressant est aussi de montrer que p.R610del est un variant peu fréquent en Italie (environ 10% des alleles ASMD type B)	
144. Pinto R , Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. 2004 ;12(2):87-92. Portugal	Estimation de la prévalence des maladies de surcharge lysosomale au Portugal	Etude observationnelle partant des cas diagnostiqués	Essentiellement Portugal du Nord ASMD A : 4 cas ASMD B : 7 cas (depuis 1983)	Nombre de cas diagnostiqués et nombre de naissances		Incidence à la naissance calculée pour ASMD : 0.60/100 000
145. Hellani A , Schuchman EH, Al-Odaib A, et al. Preimplantation genetic	Prévention d'une forme sévère d'ASMD dans une famille d'Arabie Saoudite	Etude observationnelle	1 couple à risque	Identification du variant <i>SMPD1</i> familial (nouveau)		Seule publication rapportant un diagnostic préimplantatoire pour ASMD

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
diagnosis for Niemann-Pick disease type B. Prenat Diagn. 2004 ;24(12):943-8.				(p.Trp535Arg)		
146. Simonaro CM , Desnick RJ, McGovern MM, et al. 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. USA	Première très large étude mutationnelle chez une cohorte internationale de patients ASMD type B	Etude observationnelle	228 patients (USA, France, UK, Turquie, Arabie Saoudite...)	Identification par séquençage <i>SMPD1</i>	Première identification de très nombreux variants <i>SMPD1</i> Identification de quelques variants typiquement retrouvés chez patients originaires de certains pays Etude séminale dans le domaine	
147. Vanier MT , Ferlinz K, Rousson R, 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. France- Allemagne	Rechercher la fréquence du variant p.Arg610del (historiquement p.R608del) dans une cohorte de patients ASMD type B nord-africains	Etude observationnelle	15 patients ASMD type B non apparentés originaires de Tunisie, Algérie ou Maroc Cohorte témoin : 8 patients type B d'origine ethnique différente, 1 patient type A, 2 patients avec forme AB	Identification de la mutation par séquençage <i>SMPD1</i> ou screening ASO	12/15 patients maghrébins homozygotes, 2/15 hétérozygotes, un seul porte un autre variant (26/30 allèles mutants) Pour la cohorte « témoin » : 1 seul allèle sur 16 Conclusion : ce variant est très prépondérant chez les patients ASMD originaires du Maghreb.	

3.11 Publications Historiques

148. Levran 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. USA	Identification d'un des 3 variants <i>SMPD1</i> fréquents chez les patients ASMD type A d'origine Ashkénaze	Etude observationnelle			Identification peu après la publication de la séquence de l'ADNc de <i>SMPD1</i> A conduit ultérieurement à un dépistage systématique des 3 variants fréquents dans la population juive Ashkénaze
149. Levran O , Desnick RJ, Schuchman EH. Identification and expression of a common missense	Identification d'un des 3 variants <i>SMPD1</i> fréquents chez les patients ASMD type A d'origine Ashkénaze	Etude observationnelle			Identification pratiquement en même temps que la publication de la séquence de l'ADNc de <i>SMPD1</i> A conduit ultérieurement à un dépistage systématique des 3

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A Niemann-Pick disease patients. Blood. 1992 ;80(8):2081-7. USA					variants fréquents dans la population juive Ashkénaze	
150. Schuchman EH , Suchi M, Takahashi T, et al. Human acid sphingomyelinase. Isolation, nucleotide sequence and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs. J Biol Chem. 1991 ;266(13):8531-9. USA	Identifier et déterminer la séquence nucléotidique et protéique du gène codant la sphingomyélinase acide				Publication rapportant la séquence nucléotidique de l'ADNc pleine longueur du gène <i>SMPD1</i> et la séquence protéique de la sphingomyélinase acide	
151. Levran 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. USA	Identification d'un des 3 variants <i>SMPD1</i> fréquents chez les patients ASMD type A d'origine Ashkénaze	Etude observationnelle			Identification en même temps que la publication de la séquence du cDNA de <i>SMPD1</i> A conduit ultérieurement à un dépistage systématique des 3 variants fréquents dans la population juive Ashkénaze	
152. Levran 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. USA	Identification précoce d'un variant <i>SMPD1</i> ultérieurement démontré comme globalement le plus fréquent dns le monde occidental, (avec fréquences variables selon les pays)	Etude observationnelle	Type A : 17 origine ashkénaze, 18 non ashkénaze : 0% des allèles Type B : 2 origine Ashkénaze (50% +), 15 origine non ashkénaze (6% +)		Un des mérites de l'étude est d'avoir montré pour la première fois qu'un seul allèle avec ce mutant, même combiné à une allèle type A, conduisait à un type B. A noter que le patient homozygote étudié, d'origine algérienne, fait partie de la cohorte historique française –	
153. Besley GT , Hoogeboom AJ, Hoogeveen A, et al. Somatic cell	Démontrer que ASMD est génétiquement distinct de NPC	Etude observationnelle		Complémentation génétique par technique d'hybridisation	Ce papier pas suffisamment reconnu démontre pour la première fois que ASMD type A et type B appartiennent bien au même groupe de complémentation (même gène), ce qui n'est par contre pas le cas pour NPC, qui est donc une entité	

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
hybridisation studies showing different gene mutations in Niemann-Pick variants. Hum Genet. 1980;54(3):409-12. UK et Pays Bas				cellulaire	distincte de ASMD	
154. Kampine JP , Brady RO, Kanfer JN, Feld M, Shapiro D. Diagnosis of Gaucher's disease and Niemann-Pick disease with small samples of venous blood. Science. 1967 ;155(758)86-8. USA	Première description d'une méthode originale (et techniquement simple à condition d'avoir le substrat) pour la détermination sur leucocytes des activités enzymatiques de la cérébroside -beta-glucosidase et de l'ASM avec des substrats naturels marqués radioactivement respectivement sur le glucose ou la choline terminales					
155. 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. USA	Papier princeps démontrant que la maladie de Niemann-Pick type A est due à un déficit en sphingomyélinase acide. (la même équipe démontre peu après que c'est également vrai pour la maladie de Niemann-Pick type B, mais pas pour la maladie de Niemann-Pick type C)					
156. Crocker AC . The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. J Neurochem. 1961 ;769-80.	Dans cet article, et reprenant aussi les données de la référence 153, Crocker propose un démembrement de la maladie de Niemann-Pick en 4 formes : -le groupe A (maladie de Niemann-Pick historique classique, forme infantile, neuronopathique) -le groupe B (forme viscérale sans atteinte du système nerveux central) -le groupe C avec une atteinte neurologique plus tardive -le groupe D correspondant à une variante observée en Nouvelle Ecosse et par ailleurs semblable au groupe C (appartient effectivement au groupe C, démontré en 1999)					
157. Crocker AC , Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. Medicine (Baltimore). 1958 ;37(1):1-95. USA	Papier d'importance majeure, avec description clinique détaillée (atteinte systémique et éventuellement neurologique) + niveau de surcharge en sphingomyéline dans le foie chez 18 patients entrant dans la dénomination de « maladie de Niemann-Pick ». -Un 1er groupe de patients avec surcharge massive en sphingomyéline dans le foie, certains avec une maladie neurologique à début précoce et rapidement progressive (cf cas de Niemann), d'autres patients sans atteinte neurologique -Un 2ème groupe de patients avec surcharge modérée en sphingomyéline dans le foie et une atteinte neurologique à début plus tardif et variable – parmi eux une proportion importante de patients tous originaires de Nouvelle Ecosse					
Chevrel(1937 – Ganzmann(1943) Videbaek (1949) Pfändler (1946) Dusendschon (1946)	Description de patients avec surcharge en sphingomyéline dans le foie mais sans atteinte neurologique chez enfants et adultes					
158. Pick L . Über die lipoidzellige	Une des études anatomopathologiques de Ludwig Pick sur les patients correspondant à la description originale de Niemann. Montre qu'il s'agit d'une « maladie de surcharge » lipidique. Propose le nom de « maladie de Niemann-Pick »					

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
splenohepatomegalie typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. Med Klin (Munich). 1927;23:1431-1438. Allemagne						Klenk montrera en 1934 que le lipide de surcharge est la sphingomyéline – observation confirmée par d'autres. Une concentration anormalement élevée en sphingomyéline représente depuis le critère fondamental de « maladie de Niemann-Pick
159. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jahrb Kinderheilkd. 1914;79:1-10. Allemagne						Première description par Albert Niemann, un pédiatre berlinois, de l'observation complète d'une fillette juive ashkénaze « Irene D. » ayant présenté un tableau d'HSM associé à une dégradation progressive et décédée à l'âge de 18 mois. L'étude microscopique du foie et de la rate révélait l'existence de cellules de surcharge, présentant une certaine ressemblance – mais non une identité – avec les cellules de Gaucher, et Niemann concluait à une entité nosologique encore inconnue « ein unbekanntes Krankheitsbild »