

## LA MALADIE DE POMPE

La maladie de Pompe (MP), également appelée glycosidase de type II, est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cette enzyme permet d'hydrolyser le glycogène lysosomal. Son déficit conduit à une accumulation intra-lysosomale de glycogène dans la plupart des tissus, mais les symptômes sont principalement dus à l'altération des muscles squelettiques et cardiaque.

La MP comporte un large spectre clinique allant de la forme pédiatrique débutant dans les premiers mois de la vie (dite infantile) caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère jusqu'à des formes de l'adulte pouvant débuter à tout âge habituellement sans atteinte cardiaque. La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 40000. En France en 2016, moins de 200 patients sont concernés par cette pathologie.

Depuis 2004 il existe un traitement spécifique, un traitement enzymatique substitutif (TES), l'Alglucosidase alfa (Myozyme\*).

### FORME PEDIATRIQUE

La maladie de Pompe pédiatrique présente deux entités, la forme infantile avec un début très précoce avant l'âge de 6 mois (voire dès la période anténatale) associant une hypotonie majeure, une cardiomyopathie sévère, une hyporéflexie, une macroglossie et fréquemment une hépatomégalie. L'électrocardiogramme met en évidence classiquement un raccourcissement de l'espace PR et des complexes QRS hypervoltés. En l'absence de traitement le décès est rapide, en général au cours de la première année. L'efficacité du traitement enzymatique semble avant tout liée à la précocité du diagnostic et de sa mise en place. Certains enfants ont ainsi une disparition quasi complète des signes cardiaques et musculaires avec développement psychomoteur normal et acquisition de la marche. Le suivi à plus long terme peut mettre en évidence l'apparition d'une dégradation motrice et respiratoire entraînant un handicap certain. Le décès peut survenir ainsi de façon décalée plus ou moins tôt chez des enfants traités.

D'autres facteurs décrits plus récemment jouent un rôle dans la réponse au traitement, notamment le statut CRIM qui dépend de la présence ou non de l'enzyme native produite.

La forme juvénile débute dans l'enfance ou à l'adolescence, avec retard des acquisitions motrices, atteinte musculaire à prédominance proximale (myopathie des ceintures) et surtout axiale, et atteinte des muscles respiratoires rapidement possible. L'atteinte cardiaque est souvent absente. Dans certains cas une asthénie avec bilan hépatique perturbé et hépatomégalie modérée est le mode d'entrée dans la maladie. Une élévation isolée des CPK peut également révéler la maladie.

### FORME ADULTE

#### 1. Présentation clinique :

##### 1.1. Circonstances de découverte :

Il s'agit d'un tableau de myopathie des ceintures avec une faiblesse proximale prédominant à la ceinture pelvienne, se traduisant initialement par des difficultés à la marche, pour se relever d'un siège ou monter les escaliers, puis par des difficultés à lever les bras, par une faiblesse de la musculature axiale entraînant une hyperlordose, plus rarement par une intolérance à l'effort et/ ou des myalgies.

Une atteinte respiratoire sous forme d'insuffisance respiratoire restrictive, parfois aigüe, peut révéler la maladie même en l'absence de toute atteinte musculaire cliniquement patente. Une élévation isolée du taux de CPK ou une enquête familiale dans une famille dont un des membres est atteint peuvent également être des circonstances de découverte de la maladie.

Dans ce dernier cas, certains patients, peuvent rester asymptomatiques durant de nombreuses années.

**Du fait de la facilité du dépistage et de l'existence d'un traitement spécifique, la maladie de Pompe doit être évoquée devant tout déficit des ceintures.**

### 1.2. Phase d'état :

Le tableau clinique chez l'adulte associe une myopathie progressive des ceintures pelvienne et scapulaire à une insuffisance respiratoire restrictive. La sévérité des atteintes musculaires et respiratoires n'est pas toujours corrélée. L'évolution est lentement progressive.

## 2. Diagnostic positif :

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un **déficit en GAA ou maltase acide**. Ce dosage doit être fait dans un laboratoire spécialisé. Ce test est réalisé soit sur taches de sang déposées sur papier buvard, soit sur lymphocytes (ou éventuellement leucocytes) isolés à partir d'un prélèvement sanguin, plus rarement sur fibroblastes cultivés ou biopsie de muscle. **Quel que soit le test initial utilisé il devra être confirmé sur un 2<sup>o</sup> prélèvement.** Le diagnostic de la maladie de Pompe pourra être confirmé par le séquençage du gène *GAA* codant l'alpha-glucosidase acide, situé sur le chromosome 17 en position q25.2, et comportant 20 exons. Les patients sont porteurs de deux mutations sur le gène *GAA* (maladie récessive autosomique).

Le tétraglucose (Glc4) urinaire est un biomarqueur non spécifique de la maladie de Pompe qui est élevé dans la forme infantile et dans la forme adulte. Un dosage est préconisé au moment du diagnostic.

L'étude anatomopathologique de la biopsie musculaire montre dans environ deux tiers des cas une myopathie vacuolaire avec surcharge en glycogène se traduisant par une forte positivité à la coloration PAS (acide périodique de Schiff). Cependant, **une biopsie normale ne permet pas d'exclure le diagnostic.**

Le taux de CPK est modérément élevé et reste normal dans 20% des cas.

L'électroneuromyographie (ENMG) peut montrer des aspects myogène non spécifiques.

## 3. Diagnostics différentiels :

La forme tardive de la MP est marquée par une grande hétérogénéité clinique. Le syndrome myogène n'est pas spécifique et peut mimer un grand nombre d'autres maladies neuromusculaires. Il en est de même de l'atteinte respiratoire. **Aussi, le manque de spécificité clinique du tableau de Maladie de Pompe, en particulier à son début, doit conduire à évoquer le diagnostic devant toute atteinte myopathique des ceintures d'évolution plutôt progressive, qu'il y ait ou non une atteinte respiratoire associée.**

## 4. Prise en charge thérapeutique :

Toute MP invalidante ou nécessitant un traitement relève de l'exonération du ticket modérateur. La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce

médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

Le traitement spécifique de la MP repose sur le TES : alglucosidase alfa (Myozyme®) au long cours. Ce traitement permet de limiter l'accumulation de glycogène lysosomal, et de limiter l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme et la fréquence des effets indésirables sont en cours d'évaluation. Le traitement est indiqué pour tout patient symptomatique et **l'instauration doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé. Pour les patients asymptomatiques**, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire avec les experts du CETP (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Pompe). Tout patient, traité ou non, doit faire l'objet d'un suivi régulier.

#### *4.1. Traitement par TES :*

La posologie de l'alglucosidase alfa (Myozyme®) est de 20 mg/kg /14 jours, par perfusion intraveineuse périphérique d'au moins deux heures. **Les perfusions sont réalisées en milieu hospitalier.** Le traitement et sa surveillance doivent être réalisés par une équipe paramédicale spécifiquement formée à la préparation et à l'utilisation du produit ainsi qu'aux mesures à prendre en cas d'effet indésirable. En dehors de réactions généralement bénignes (les réactions allergiques graves initiales sont exceptionnelles) liées à la perfusion qui apparaissent principalement durant la première année, le traitement est bien toléré.

#### *4.2. Kinésithérapie :*

La kinésithérapie fait partie intégrante du traitement à l'instar de la plupart des myopathies. Elle fait appel à une pratique régulière d'une activité physique douce, une mobilisation active et passive permettant un entretien des amplitudes articulaires, prévention des rétractions, massages à visée antalgique. Les techniques de renforcement musculaire et la stimulation musculaire électrique ne sont pas recommandées, en l'absence de données suffisantes permettant d'attester de leur effet bénéfique.

#### *4.3. Prise en charge respiratoire :*

Rigoureuses et régulières, les modalités de la prise en charge respiratoire ne présentent pas de particularité par rapport aux autres maladies neuromusculaires. Elles font appel à la kinésithérapie respiratoire avec éventuelles aides de type « cough assist » ou « Clearway », aux vaccinations spécifiques des maladies respiratoires et/ ou à la ventilation mécanique, invasive ou non.

#### *4.4. Situations particulières :*

Les pathologies intercurrentes, quelles qu'elles soient, et la grossesse, peuvent interférer avec la MP et contribuer à l'aggravation des symptômes. Cela est à prendre en compte dans la prise en charge des patients. Il n'est toutefois pas indiqué de modifier la posologie du traitement par enzymothérapie.

Entre les visites auprès du spécialiste, le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec le spécialiste ou un médecin du Centre de référence/compétences si besoin.

Il n'a pas été signalé d'interaction ni d'association médicamenteuse déconseillée avec l'enzymothérapie. Comme pour l'ensemble des patients porteurs d'une myopathie et/ou d'une insuffisance respiratoire, l'anesthésie requiert des précautions spécifiques et il est classique de privilégier les anesthésies locales et loco-régionales aux anesthésies générales. 12

Il n'y a pas de contre-indication à vacciner les patients, il est préférable de pratiquer la vaccination dans un muscle peu atteint ou par voie sous cutanée. En cas d'atteinte respiratoire, les vaccinations anti-grippale et antipneumococcique sont recommandées.

## 5. Suivi

**Tous les patients doivent être suivis périodiquement dans un Centre de Référence ou de Compétences** afin de garantir la qualité de l'évaluation clinique et du suivi de la tolérance du traitement.

La périodicité du suivi est la suivante : une visite 6 mois et 12 mois après le début du traitement puis une visite annuelle.

Chacune des visites de suivi comporte une évaluation musculaire et respiratoire comprenant un testing musculaire, l'évaluation par une échelle de Brooke et Vignos, un Test de marche de 6 minutes, la mesure du temps de marche pour parcourir 10 mètres, du temps pour se lever d'une chaise, pour se lever du décubitus, pour monter 4 marches, la réalisation d'une échelle de Mesure de la Fonction Motrice (MFM) (par kinésithérapeute spécifiquement formé à cette méthode). Une imagerie musculaire sera réalisée tous les 2 ans. Sur le plan respiratoire des EFR seront systématiquement réalisées. Gazométrie, oxymétrie, polysomnographie seront effectuées selon la symptomatologie respiratoire. Sur le plan biologique, NFS, Urée Créatinine, Iono, ASAT, ALAT et un dosage des Ac anti rhGAA seront également réalisés à chaque visite. Des échelles d'évaluation (échelle de handicap de Rotterdam et R-PAct) seront également remplies par le patient.

## 6. Arrêt du traitement :

Dans la prise en charge de cette maladie chronique, le plus souvent évolutive, peut se poser la question de l'arrêt du traitement. Cette question peut être le fait :

- Du patient qui souhaite arrêter son traitement,
- Du traitement lui-même du fait de ses effets secondaires,
- Du médecin qui estime que le traitement n'est plus indiqué, voire contre-indiqué.

La décision d'arrêt doit donc être pesée car une interruption du TES pourra s'accompagner d'une dégradation de l'état clinique qui ne sera que partiellement freinée par la reprise ultérieure du traitement, sans retour à l'état précédent.

Dans tous les cas, la discussion de la poursuite ou de l'arrêt du traitement devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant les praticiens ayant en charge le patient et l'équipe du Centre de Référence/Compétences afin de confronter l'ensemble des données techniques mais aussi éthiques nécessaires et soumises au CETP. Il conviendra de recueillir également l'avis du patient. En cas de décision d'arrêt ou de suspension du TES, le patient devra être surveillé de manière régulière afin de réadapter la décision thérapeutique.

## 7. Informations utiles :

Outre les centres de références ou de compétences pour les maladies Neuromusculaire ou les maladies du métabolisme (Annexe 11), un certain nombre de structures associatives (Annexe 12) peuvent concourir à l'accompagnement du patient : Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), Association Française des Glycogénoses (AFG), Association Française contre les Myopathies.

Enfin plus d'informations sont disponibles sur le site web :

- <http://www.orphanet.net/> rubrique maladie de POMPE
- et le PNDS lui-même sur : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) (rubrique ALD)