

MALADIE DE POMPE : *Diagnostiquer tôt pour traiter tôt*

URTIZBEREA J. A.

Centre de Référence Neuromusculaire, GNMH – FILNEMUS
Hôpital Marin, France.

RÉSUMÉ :

La maladie de Pompe est une des rares myopathies pour laquelle un traitement curatif spécifique est disponible. Transmise selon un mode autosomique récessif, elle existe selon deux formes principales en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes (IOPD ou LOPD). Un syndrome myopathique associé à une atteinte respiratoire est très évocateur du diagnostic chez l'adulte. Chez le nourrisson, la cardiomyopathie de type hypertrophique est souvent au premier plan. Le diagnostic de certitude est apporté par la biochimie (réduction de l'activité enzymatique sur lymphocytes ou fibroblastes) et confirmé par l'analyse du gène GAA. Les formes à révélation tardive sont volontiers trompeuses, car cliniquement protéiformes. Elles sont à l'origine d'une longue errance diagnostique. Un diagnostic précoce et une approche multidisciplinaire du suivi sont deux atouts majeurs pour la survie du malade, l'impact de l'enzymothérapie substitutive, et in fine pour sa qualité de vie.

Mots Clés : Maladie de Pompe, Glycogénose de type II, Déficit en maltase acide, Déficit en alpha-glucosidase acide, Enzymothérapie substitutive, GAA.

ABSTRACT : POMPE DISEASE : *Diagnose early in order to treat early*

Pompe disease is one the few myopathies for which a specific curative intervention is available. Following an autosomal recessive transmission, this condition exists in two forms, based on the age of onset of first symptoms (IOPD or LOPD). In adults, a myopathic presentation combined with a respiratory compromise is highly suggestive of the diagnosis. In infants, an hypertrophic cardiomyopathy is often in the forefront. The diagnosis is based on biochemical assays (reduction of the enzyme activity in lymphocytes or in fibroblasts) and later confirmed by a molecular analysis of the GAA gene. The late-onset forms of the diseases are often misleading as clinically proteiform. They may result in significant diagnostic odysseys. Early diagnosis and multidisciplinary follow-up are two key assets for the survival of the patient, for better impact of enzyme replacement therapy and, in fine, for its quality of life.

Key words : Pompe disease, Glycogen storage type II, Acid maltase deficiency, Acid glucosidase alpha, Enzyme replacement therapy, GAA.

INTRODUCTION

La maladie de Pompe (OMIM 232300) est une affection métabolique héréditaire transmise selon un mode autosomique récessif. Elle résulte d'un déficit en alpha-1,4-glucosidase acide, une des enzymes contenues dans le lysosome. Du fait de mutations dans le gène qui la code (le gène GAA), l'alpha-glucosidase acide, dénommée aussi maltase acide, devient inopérante. Ceci aboutit au fil du temps à l'accumulation de glycogène dans de nombreux tissus. On observe alors des tableaux cliniques divers, de sévérité variable et en partie corrélés au degré de réduction de l'activité enzymatique.

NOMENCLATURE

La maladie de Pompe est le principal nom pour désigner cette affection. Le terme de Pompe fait explicitement référence au médecin néerlandais ayant rapporté pour la première fois, en 1932, les données de l'examen post-mortem d'une jeune enfant décédée précocement dans un tableau de cardiomyopathie et de myopathie faisant évoquer une maladie de surcharge. La même maladie est retrouvée dans la littérature sous d'autres appellations : maladie de surcharge en glycogène de type II, glycogénose de type II, GSD-II, déficit en alpha-glucosidase acide, déficit en GAA, ou bien encore déficit en maltase-acide. Actuellement, un consensus semble se dégager pour ne conserver que le terme de Pompe en distinguant toutefois les formes précoces (IOPD pour Infantile-Onset Pompe Disease) et les formes à révélation plus tardive (LOPD pour Late Onset Pompe Disease). Par convention, la frontière entre les deux groupes se situe à l'âge de un an.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Même si elle reste une maladie rare, la maladie de Pompe est beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit. Elle est peu ou mal connue des médecins, y compris parmi les spécialistes, et encore moins du grand public. La mise à disposition d'un traitement ciblé (l'enzymothérapie substitutive) devrait aider à mieux la faire connaître. Les données concernant l'incidence et la prévalence sont encore parcellaires malgré la constitution, dans un nombre grandissant de pays, de registres nationaux de patients [1]. Globalement, et avec des variations parfois sensibles selon les zones géographiques, la fréquence de la maladie s'établit autour du chiffre d'un cas sur 40 000 individus [2]. On peut estimer de manière purement théorique que 600 à 800 personnes souffriraient de cette maladie en Algérie, toutes formes confondues. A ce jour pourtant, moins d'une trentaine de cas ont été diagnostiqués et/ou traités... ce qui donne une idée du chemin à parcourir !

Comme pour toutes les maladies génétiques autosomiques récessives, on s'attend à ce que la prévalence théorique de la maladie soit plus élevée dans les zones de forte endogamie. De ce point de vue, le Maghreb ne devrait pas faire exception. Sous d'autres latitudes, des études suggèrent que la population américaine d'origine africaine serait également plus touchée. Enfin, et contrairement à une idée assez répandue, les formes précoces (IOPD) sont numériquement moins fréquentes que les formes de l'adulte (LOPD) dans un rapport pouvant aller de 1 à 5 selon les études, et plus particulièrement en Europe. Il est même probable que cette tendance s'accroisse avec le temps, les formes tardives étant désormais mieux dépistées que par le passé.

PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie de Pompe est la conséquence d'un défaut enzymatique : l'alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide, n'est plus là, ou plus en quantité suffisante, pour hydrolyser le glycogène et le transformer ainsi en molécules de glucose directement consommables par la cellule. Il s'ensuit une accumulation progressive du glycogène dans le muscle et d'autres organes (comme le foie, et/ou le système nerveux central), entraînant à terme la mort cellulaire et donc l'apparition de symptômes. Les mécanismes conduisant à la mort cellulaire sont de mieux en mieux compris et font intervenir des processus dits d'autophagie [3]. In fine, le muscle, qu'il soit squelettique, cardiaque, ou lisse, est le siège principal de l'accumulation délétère de glycogène et de l'autophagie qui s'en suit. La sévérité du tableau clinique est en grande partie liée au taux résiduel d'activité de la GAA. Dans les formes les plus graves des formes précoces, la production de GAA est nulle ou infinitésimale ce qui peut poser des problèmes immunologiques lors de l'introduction de l'enzyme exogène à visée thérapeutique, comme nous le verrons plus loin. A l'inverse, un taux résiduel de 30% ou 40% est tout à fait compatible avec les formes les moins graves de LOPD. On notera enfin que l'atteinte cardiaque s'observe essentiellement dans les formes précoces et qu'elle concourt à aggraver pronostic de manière sensible.

Le déficit en alpha-glucosidase acide est la conséquence directe d'anomalies (mutations) à l'intérieur du gène GAA. Ce dernier a été cartographié sur le chromosome 17q. Plus de 300 mutations différentes de ce gène ont été décrites à ce jour et seules quelques-unes d'entre elles sont particulièrement répandues dans certaines populations (la p.Glu176ArgfsTer45 en Europe, la p.Asp645Glu en Chine et dans les pays voisins). Une corrélation entre le génotype et le phénotype existe essentiellement dans les formes infantiles (IOPD).

L'ensemble des variants moléculaires du gène GAA, pathologiques ou non, sont répertoriés dans plusieurs bases de données consultables à distance.

CLINIQUE

On distingue schématiquement les formes précoces (IOPD) des formes tardives (LOPD). Il existe en fait un continuum clinique entre ces deux grands groupes, la frontière ayant été arbitrairement fixée à un an. Parmi les formes précoces, certains ont défini la forme classique, la plus fréquente, et une forme dite non-classique compatible avec une survie prolongée. Dans les formes à révélation tardive (LOPD), la séparation entre formes juvéniles, adultes ou tardives est souvent arbitraire et est devenue peu opérante. D'un point de vue sémantique, signalons enfin que le terme anglais *infantile* a une acception plus restrictive et qu'il ne concerne que les nourrissons.

La forme infantile ou IOPD

Si l'on fait abstraction des formes non conventionnelles, dites aussi non-classiques d'IOPD, le tableau est généralement très stéréotypé. La maladie est en théorie facilement reconnaissable mais l'expérience prouve qu'elle ne l'est pas. Elle constitue une véritable urgence thérapeutique tant la précocité du traitement influe sur le pronostic à court-moyen terme.

On a affaire dans la plupart des cas à un nourrisson ou, plus rarement un nouveau-né présentant des signes de défaillance cardiaque, respiratoire et musculaire à la fois. L'enfant est mou, hypotonique, s'alimentant mal et requérant parfois une ventilation assistée dès ce stade. A la naissance, on peut même être

confronté à une situation de mort apparente du nouveau-né tant le tableau peut être sévère... Il est difficile pour le médecin (qu'il soit néonatalogiste, pédiatre ou simplement généraliste) de penser immédiatement à une maladie de Pompe tant les signes sont peu spécifiques. L'enquête familiale est rarement positive (la mort d'autres nourrissons en bas âge sera toutefois suspecte). Il n'y a pas de dysmorphie. L'attention peut être parfois attirée par des muscles un peu hypertrophiés notamment au niveau des membres inférieurs (gros mollets) ou de la langue (macroglossie). Autre témoin du processus de surcharge glyco-génique à l'œuvre, une hépatomégalie peut être objectivée à la simple palpation abdominale ou à l'échographie. Le meilleur signe d'orientation clinique pour une maladie de Pompe reste toutefois la mise en évidence d'une cardiomégalie. Elle s'accompagne ou non, dès ce stade, de signes d'insuffisance cardiaque (tachycardie, sueurs, difficultés d'alimentation, stagnation pondérale) et est très facilement mise en évidence sur un cliché thoracique simple. Un bilan cardiologique plus complet recherchera des signes d'insuffisance ventriculaire gauche (sur l'électrocardiogramme de base et sur 24 heures, et en échographie). Il permettra de préciser que cette cardiomyopathie est hypertrophique ce qui réduit le champ des diagnostics alternatifs possibles. L'atteinte des muscles respiratoires est inconstante et peut conduire à une hypoventilation alvéolaire et en conséquence, à des pneumopathies à répétition. L'association d'un tel tableau clinique avec une élévation franche des enzymes musculaires (les CPK peuvent atteindre 20 à 100 fois leur valeur normale) est quasi-pathognomonique de maladie de Pompe.

Le pronostic vital est souvent rapidement engagé dans l'IOPD. La plupart des nourrissons ne survivent pas au-delà de leur deuxième année. L'autre écueil réside dans le fait de ne pas évoquer le diagnostic alors même qu'un simple test sur buvard (cf. infra) aurait permis de le faire. Dans l'IOPD, le taux résiduel d'activité de la GAA n'excède pas 1%. Pour autant, et à chiffre égal, on observe une certaine variabilité dans la sévérité clinique d'un patient à l'autre.

On est parfois amené à discuter les autres causes d'hypotonie ou de retard psychomoteur du nourrisson. Non pas tellement celles résultant de grands délabrements du système nerveux central (d'origine traumatique, infectieuse, génétique et/ou développementale) mais plutôt, les autres étiologies neuromusculaires. Il faut penser tout particulièrement et par ordre de ressemblance à : une dystrophie musculaire congénitale, une myopathie congénitale (de type némaline, central core, ou myotubulaire si c'est un garçon), une forme congénitale de dystrophie myotonique (maladie de Steinert), à une cytopathie mitochondriale, voire à une forme très précoce d'amyotrophie spinale (de type 1 ou exceptionnellement de type 0).

Là également, le test sur buvard et le cas échéant la négativité des autres tests génétiques correspondants aux étiologies susmentionnées (les tests pour la maladie de Steinert ou l'amyotrophie spinale sont disponibles en routine). Une cardiomyopathie hypertrophique peut faire discuter une maladie de Danon ou une fibro-élastose endocardique, toutes deux d'origine génétique.

Il est capital de parvenir très rapidement à un diagnostic de certitude de maladie de Pompe pour préserver les chances d'efficacité du traitement enzymatique substitutif (ERT). On peut considérer qu'il s'agit d'une véritable urgence thérapeutique et, comme nous le verrons, d'une course contre la montre.

En pratique, le retard diagnostique reste plutôt la norme sauf dans les très rares pays où a été institué un dépistage systématique de l'IOPD à la naissance. En attendant de pouvoir administrer l'alpha-glucosidase (Myozyme®), un traitement palliatif, d'agressivité variable selon les équipes (ventilation assistée

invasive ou non invasive, nutrition par gastrostomie, etc.) devra être mis en place. Malgré l'ERT et malgré une prise en charge adéquate, l'évolution peut être péjorative chez certains de ces enfants.

En dehors de la forme classique ici décrite, quelques formes, toujours à début précoce mais à survie prolongée ont été rapportées. Le taux résiduel est dans ces cas légèrement supérieur à celui de l'IOPD classique et le pronostic fonctionnel légèrement meilleur.

Les formes à révélation tardive ou LOPD

Les formes à révélation tardive ou Late Onset Pompe Diseases (LOPD) sont de description plus récente. Le concept a été forgé dans les années 80 par Engel après la découverte d'accumulation progressive de glycogène à l'intérieure du muscle chez des patients adultes présentant des déficits musculaires progressifs invalidants.

A la différence du nouveau-né ou du nourrisson, les manifestations cliniques de LOPD sont beaucoup plus polymorphes. Les erreurs diagnostiques et l'errance y sont également plus souvent constatées tout comme la relative moindre efficacité du traitement substitutif (ce point étant discuté plus loin). Le taux d'activité enzymatique résiduel s'échelonne en théorie entre 1% et 40%. Le médecin généraliste, tout comme de très nombreux spécialistes, peuvent se retrouver en première ligne, devant des symptômes qui, pris individuellement, n'ont rien de spécifique. Le pronostic est éminemment variable mais en général, il ne s'agit pas d'une affection bénigne (si l'on fait abstraction des formes avec hyperCKémies isolées). Outre les déficiences sources de handicap moteur dans cette population, l'espérance de vie semble réduite, a fortiori s'il n'y a eu ni traitement substitutif ni prise en charge multidisciplinaire adéquate.

C'est dans ce groupe (LOPD) que l'on retrouve des formes de l'enfance mais apparues, par définition après l'âge de un an. Formes dénommées en français juvéniles dont l'âge limite supérieur a été fixé à 20 ans.

La caractéristique la plus fréquemment rencontrée dans les LOPD est l'association d'un syndrome myopathique (déficit progressif des muscles des ceintures pelvienne et scapulaire, et du tronc, fatigabilité) et de troubles respiratoires (syndrome restrictif respiratoire, lui-même en rapport direct avec la faiblesse du muscle diaphragmatique et des muscles intercostaux). Il existe rarement une corrélation entre les deux, certains patients LOPD pouvant même être diagnostiqués à l'occasion d'un épisode inaugural d'insuffisance respiratoire aiguë sans qu'ils aient présenté un quelconque signe avant-coureur de myopathie. A l'inverse, un nombre important de patients sont étiquetés pendant des années «myopathie des ceintures» (un diagnostic fourre-tout au possible selon l'expression de Michel Fardeau), sans manifestations respiratoires pendant plusieurs années. Le cas échéant, on aura pu évoquer une myopathie de Becker du fait de la progression lente des symptômes. En marge de ce tableau classique, une très grande variété de symptômes additionnels et/ou révélateurs a été décrite dans la maladie de Pompe à révélation tardive. Comme dans bon nombre de pathologies à caractère multi-systémique, beaucoup de tissus peuvent être atteints. A ce titre, beaucoup de spécialités médicales peuvent être concernées. En premier lieu, bien sûr et pour les raisons évoqués précédemment, les neurologues et les pneumologues. Pour les premiers, et en dehors de la forme classique décrite plus haut, le tableau est souvent trompeur. Le déficit moteur observé n'a souvent rien de spécifique et n'est pas toujours celui d'un déficit proximal des ceintures scapulaire et pelvienne. Il est parfois distal, pouvant évoquer une myopathie distale ou une neuropathie

thie héréditaire. La confusion avec une atteinte du motoneurone n'est pas non plus exceptionnelle (maladie de Kennedy, sclérose latérale amyotrophique ou SLA, voire une amyotrophie spinale de type 3 ou 4). Les plus expérimentés d'entre nous insistent sur l'intérêt de rechercher une composante axiale au déficit (atteinte des muscles spinaux, nucaux et/ou abdominaux). Il en est de même pour le muscle lingual, très souvent déficitaire (à condition qu'on l'examine !). Les signes de myopathie s'accompagnent presque toujours d'une fatigabilité, d'une intolérance à l'effort avec ou sans myalgies pouvant faire égarer le diagnostic. Pire encore quand un ptosis, uni- ou bilatéral, est observé à l'examen clinique donnant le change avec une pathologie mitochondriale ou une myasthénie. Des troubles de l'audition, de signification non univoque, ont été également rapportés. Il n'est pas rare qu'un syndrome myopathique débutant à l'âge adulte soit étiqueté à tort de polymyosite et traité, inutilement, comme tel. Des ectasies vasculaires (anévrisme du tronc basilaire notamment) ou des atteintes authentiquement neuropathiques ont également été décrites dans d'exceptionnels cas. Les pneumologues et/ou réanimateurs sont aussi très souvent en première ligne dans la maladie de Pompe de l'adulte. Le patient se présente à eux, parfois dans des conditions dramatiques (décompensation respiratoire aiguë) ou pour des symptômes évoquant une hypoventilation alvéolaire chronique (céphalées



Figure 1. L'association d'un rigidspine et d'une atteinte respiratoire sévère (le patient est sous ventilation non invasive nocturne) doit faire évoquer en premier lieu une maladie de Pompe à révélation tardive.

et sueurs au réveil, mauvais appétit, pneumopathies à répétition, etc.). Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), à condition d'être impérativement réalisées en position assise mais aussi en position couchée, permettent d'objectiver une dissociation significative entre les deux chiffres. Cet élément est le témoin d'une atteinte diaphragmatique tout comme l'orthopnée souvent rapportée par le patient (incapacité à respirer en position allongée bien à plat).

Les chirurgiens orthopédistes, les rhumatologues ou les spécialistes de MPR (Médecine Physique et Réadaptation) peuvent aussi être amenés à évoquer le diagnostic devant des déformations squelettiques évolutives débutant dans l'enfance ou à l'âge adulte comme une scoliose, un décollement des omoplates, des rétractions musculotendineuses, un syndrome de la colonne raide (*rigidspine*) voire une camptocormie chez une personne plus âgée (figure 1).

La sphère digestive est rarement épargnée dans la LOPD. Elle est due à l'atteinte du muscle lisse qui, si elle est moins spectaculaire que l'atteinte du muscle squelettique, n'en est pas moins gênante au niveau fonctionnel (dysphagie, reflux, troubles du transit, etc.).

Au total, on comprend aisément que le praticien puisse être déboussolé devant autant de manifestations ou situations cliniques piègeuses et qu'il ne fasse pas le diagnostic immédiatement.

- *On signalera enfin deux situations cliniques à part :*

Plusieurs études démontrent qu'un petit pourcentage d'individus explorés pour une élévation isolée et chronique des CPK s'avèrent avoir en fait une maladie de Pompe. La question reste toutefois posée de savoir s'ils développeront assurément des symptômes... et s'il faut les traiter préventivement.

- L'autre phénotype émergent ces dernières années est celui des enfants traités au long cours par ERT. Bien qu'initialement améliorés au niveau moteur et cardiaque, et ce de manière spectaculaire, certains d'entre eux vont développer des symptômes secondairement (troubles de l'élocution, troubles de déglutition, hypoaccousie, ré-apparition secondaire de déficits moteurs). L'hypothèse la plus plausible, est que, l'alpha-glucosidase recombinante ne passant pas la barrière hémato-méningée, le processus d'accumulation glycogénique se poursuit inexorablement au niveau du système nerveux central.

- *Le diagnostic positif :*

Le diagnostic de certitude d'une maladie de Pompe repose sur les examens biochimiques et génétiques.

La détermination de l'activité enzymatique est essentielle et peut se faire sur plusieurs types de tissus. En pratique, l'examen sur sang total réalisé sur un papier buvard (Dried Blood Test ou DBS) reste le plus simple et le plus abordable. Il n'est toutefois pas exempt de faux positifs. Il requiert une technique irréprochable comme pour les tests de Guthrie chez les nouveau-nés. Le dosage est couplé à de l'acarbose pour ne pas être perturbé par les activités iso-enzymatiques. Le résultat peut-être obtenu en quelques jours. Certaines équipes l'ont inclus comme investigation de première ligne devant tout syndrome myopathique avec ou sans élévation des CPK, notamment chez l'adulte.

Il est indispensable de confirmer la positivité d'un premier DBS par un dosage plus spécifique. Il peut s'agir, le cas échéant, de lymphocytes purifiés, de fibroblastes (nécessitant une biopsie de peau pour une fastidieuse mise en culture) ou de cellules musculaires (extraites de la biopsie musculaire). Dans tous les cas, les résultats obtenus sont comparés à un test contrôle. La recherche de mutations dans le gène GAA constitue la deuxième pierre angulaire du diagnostic positif. Elle se fait désormais en routine dans quelques laboratoires de référence répartis à travers le monde. Elle prend du temps (plusieurs semaines à plusieurs

mois) et est relativement coûteuse (même si une aide financière est souvent apportée par le laboratoire Genzyme-Sanofi pour faciliter cette étape). L'arrivée du séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing ou NGS) devrait simplifier considérablement le processus à l'avenir. Signalons enfin que le gène GAA fait de plus en plus souvent partie des panels de gènes étudiés en NGS devant tout syndrome myopathique ne faisant pas sa preuve. Dans les situations les plus simples, l'étude génétique met en évidence une ou deux anomalies déjà répertoriées comme pathogènes dans les bases mutationnelles. Certaines d'entre elles sont plus prévalentes que d'autres (cf. supra).

Il existe des situations plus délicates. Quand, par exemple, la mutation retrouvée est nouvelle ou inédite, posant la question de sa réelle implication dans la pathogénèse. Ou quand une seule mutation est identifiée sur un seul allèle. Dans tous cas limites, il est indispensable de confronter les données du génotype et du phénotype en concertation avec les biologistes moléculaires et les biochimistes.

Les autres examens complémentaires n'ont qu'une valeur d'orientation. Les enzymes musculaires (au premier rang desquelles les CPK, mais aussi les transaminases [ASAT, ALAT] et la LDH) sont fréquemment élevées, de cinq à vingt fois les valeurs normales en moyenne. Les explorations fonctionnelles respiratoires et cardiaques sont utiles pour évoquer le diagnostic et pour le suivi de l'évolution (histoire naturelle ou sous traitement). Un électromyogramme est souvent réalisé à la phase diagnostique et montre le plus souvent un syndrome myogène. Attention toutefois à la présence, souvent trompeuse, de décharges myotoniques ou plutôt pseudomyotoniques, surtout au niveau de la musculature paraspinale. L'imagerie musculaire (l'IRM plutôt qu'un scanner) prend une place de plus en plus importante dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de maladie de Pompe, surtout chez l'adulte [4]. Sur l'IRM musculaire dite corps entier, la combinaison d'une atteinte du muscle lingual et des muscles paraspinaux (visibles sous la

forme d'un signal rehaussé en T2) constitue un bon indice. A un stade avancé de la maladie, la sélectivité de l'atteinte musculaire a tendance à disparaître.

La biopsie musculaire tient une place un peu à part parmi les examens complémentaires. Elle n'est pas indispensable pour affirmer le diagnostic de maladie de Pompe, loin s'en faut. Dans les formes florides du petit enfant, elle est constamment pathologique et montre clairement la présence de nombreuses vacuoles, de taille variable, à l'intérieur de la fibre musculaire. Ces vacuoles réagissent fortement à la coloration PAS (Periodic Acid Schiff) car elles sont remplies de glycogène (figure 2). La positivité de l'acide phosphatase témoigne indirectement du processus autophagique en cours. En revanche, la biopsie musculaire peut être facilement prise en défaut dans les formes plus bénignes, notamment chez l'adulte. Les vacuoles peuvent même manquer et les lésions observées, quand il y en a, sont alors non spécifiques. On estime même que dans 30% des cas, la biopsie n'apporte pas de renseignements probants quand elle n'égaré pas vers d'autres diagnostics alternatifs de myopathie.

Il va sans dire aussi que la biopsie musculaire n'est pas recommandée comme outil de suivi des patients sous traitement car beaucoup trop invasive.

TRAITEMENT

Un traitement efficace à base d'enzyme recombinante est disponible dans la maladie de Pompe. L'alpha-glucosidase, vendue sous le nom de Myozyme® en Europe et de Lumizyme® au États-Unis a reçu l'agrément des agences européennes et américaines en 2006 pour l'IOPD et quelques années plus tard (2010) pour les formes à révélation tardive (LOPD). L'enzyme est fabriquée industriellement par des cellules CHO de hamster génétiquement modifiées puis extraite et conditionnée pour être administrée, après reconstitution, exclusivement par voie intraveineuse. La tolérance du produit est généralement très bonne en dehors de phénomènes allergiques auxquels il faut toujours être préparé (surtout lors des premières perfusions qui doivent impérativement se faire sous surveillance en milieu hospitalier strict). La dose standard de la perfusion est de 20 mg/kg à passer en quatre heures en moyenne et à répéter tous les quinze jours. Le traitement est à administrer sitôt le diagnostic établi par les dosages enzymatiques. La confirmation par l'étude génétique conforte le diagnostic mais ne doit pas être un préalable à la mise en route du traitement.

La difficulté principale de Myozyme® réside dans son prix (150.000 euros en moyenne par an et par patient d'âge pédiatrique, le double chez les adultes). Bien que comparable, de ce point de vue, à d'autres médicaments aussi onéreux dans d'autres maladies rares, il est encore difficile d'accès notamment dans les pays en développement où il peut grever le budget des autorités sanitaires. Des solutions ont toutefois été trouvées au cas par cas (prise en charge dans le cadre d'un usage compassionnel, ou prise en charge par les assurances publiques ou privées, etc.). Dans tous les cas, la prescription reste du ressort des spécialistes (pédiatres, neurologues) et notamment ceux appartenant à des centres de références pour les maladies rares (en tout cas en France).

Indications

Toutes les formes à révélation précoce (IOPD) relèvent du traitement par ERT. Elles constituent même une urgence thérapeutique. Chaque semaine qui passe sans traitement spécifique s'accompagne de destructions cellulaires en grande partie irréversibles. Ceci a été démontré à maintes reprises dans la mala-

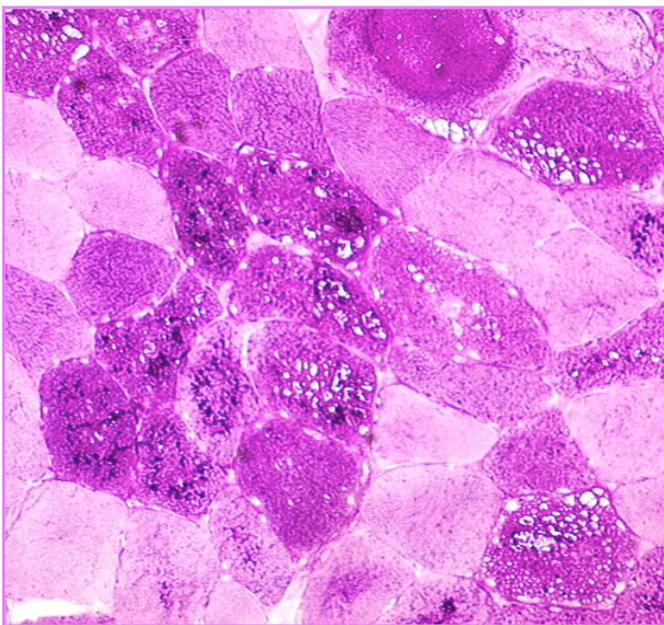


Figure 2. La biopsie musculaire, un aspect vacuolaire prenant fortement la coloration PAS (periodic acid Schiff) évoque fortement une maladie de surcharge glycogénique. Elle peut néanmoins manquer dans les formes de l'adulte à révélation tardive de la maladie de Pompe.

die de Pompe [5, 6]. Ce principe est commun à l'ensemble des maladies de surcharge pour lesquelles un traitement substitutif est disponible. La preuve a contrario de l'impérieuse nécessité d'un traitement précoce a été apportée par les programmes de dépistage à la naissance de la maladie de Pompe conduits à grande échelle à Taiwan et ailleurs, ou de manière ciblée comme en Guyane Française [7]. Des nouveau-nés traités dès les premiers jours ou semaines de vie sont restés asymptomatiques [8]. Idem pour ceux diagnostiqués in utero et traités immédiatement après la naissance.

La réponse à l'ERT est généralement très satisfaisante dans l'IOPD, et spectaculaire dans certains cas. La cardiomyopathie régresse puis disparaît, de même que l'atteinte respiratoire. L'enfant va regagner progressivement du tonus puis acquérir des performances motrices en temps en heure. Il reste néanmoins sous la menace de l'apparition secondaire de symptômes (tels que décrits plus haut).

Certains nourrissons ne répondent pas à l'ERT. Il s'agit le plus souvent d'un traitement administré trop tardivement et dont l'efficacité est moindre. Ceci est à différencier d'une situation plus complexe où l'enfant produit des auto-anticorps dirigés contre l'enzyme apportée de l'extérieur. C'est souvent le cas lorsque le patient ne secrète pas ou n'a jamais sécrété de GAA naturelle. La détermination du statut CRIM (pour Cross Reactive Immune mediation) constitue désormais un outil indispensable dans la stratégie thérapeutique. Le statut CRIM peut être déterminé au début et au cours du traitement. Fort heureusement, les trois-quarts des enfants concernés sont dits CRIM-positifs c'est-à-dire moins à risque de développer des anticorps. Au cas où la réponse n'est pas satisfaisante, d'autres options thérapeutiques sont envisageables comme par exemple doublement des doses ou la mise en route d'un traitement immuno-modulateur en complément. Ce dernier permet d'induire, au moins pendant un certain temps, une meilleure immuno-tolérance mais au prix d'effets secondaires et d'un surcoût non négligeables.

Les indications dans la LOPD

Myozyme® a également obtenu une autorisation de marché dans les formes à révélation tardive de maladie de Pompe et ce, en grande partie dans les suites d'une étude multicentrique appelée LOTS. L'amélioration des symptômes sous traitement est moins flagrante que dans l'IOPD mais elle est statistiquement significative pour la fatigue et le sevrage ventilatoire [9, 10, 11]. Les cas de non-répondeurs restent néanmoins assez fréquents posant le problème de la date butoir au-delà de laquelle il n'est pas recommandé de poursuivre un traitement inefficace. A l'extrémité du spectre clinique, les formes asymptomatiques (dépistées lors de l'exploration d'hyperC-Kémies par exemple) ou pauci-symptomatiques (myalgies, douleurs chroniques) posent de réels problèmes d'indication au regard du ratio coût-bénéfice [12]. Savoir arrêter une ERT et à quel moment (en cas d'inefficacité ou d'épuisement thérapeutique) reste un défi posé aux cliniciens et aux autorités réglementaires. C'est dire l'intérêt du suivi de ces patients traités grâce à des registres nationaux et internationaux [13].

RECHERCHE

Plusieurs pistes de recherche continuent d'être explorées en vue d'améliorer le sort des patients atteints de maladie de Pompe. Au niveau physiopathologique, il y a encore beaucoup à apprendre, notamment des mécanismes régulateurs de l'autophagie. Si l'ERT reste le traitement de référence incontesté de la maladie de Pompe, plusieurs produits destinés à améliorer

son rendement sont actuellement à l'étude au laboratoire ou ont déjà franchi le cap des essais cliniques (néo alglucosidase alfa, protéine chaperonne, autres) [14]. Certains pourraient résoudre le difficile problème de la non-pénétration de l'enzyme recombinante dans le système nerveux central. La thérapie génique, quant à elle, n'a pas dit son dernier mot. Elle consiste à apporter le gène GAA dans la cellule musculaire (et le cas échéant dans les autres tissus) à l'aide d'un vecteur viral. Testée expérimentalement avec succès chez le petit animal, elle reste à ce jour difficile et lourde à mettre en œuvre en clinique.

CONCLUSION

La thérapie enzymatique substitutive n'a que dix années d'existence dans la maladie de Pompe. Elle a prouvé son efficacité à condition d'être débutée tôt. Il ne s'agit vraisemblablement que d'une première étape dans la voie menant à des médicaments encore plus efficaces dans cette maladie métabolique. Cette thérapie innovante et coûteuse ne peut se concevoir que dans le cadre d'un suivi personnalisé et pluridisciplinaire, surtout chez l'enfant. La prise en charge ventilatoire notamment, mais aussi cardiaque, nutritionnelle, orthopédique, sensorielle et cognitive nécessitent des équipes spécialisées et coordonnées. Ceci est optimalement réalisé au sein des Centres de Référence pour Maladies Rares (centres pour les maladies neuromusculaires ou centres pour les maladies métaboliques labellisés en France par le Ministère de la Santé). Ceux-ci ont largement contribué à l'élaboration de recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de maladie de Pompe (Laforêt, sous presse) [15]. En amont, le défi majeur réside dans une meilleure connaissance et reconnaissance de cette maladie rare par le corps médical. La pratique du DBS est fortement recommandée ce d'autant qu'elle est, en Algérie en tout cas, prise en charge par le laboratoire Genzyme-Sanofi. En complément, on peut aussi se référer aux recommandations publiées par les spécialistes du MENA (Middle-East North Africa) concernant le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Pompe.

Conflits d'intérêts :

J. Andoni URTIZBEREA est, outre ses fonctions hospitalières à l'Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, un consultant rémunéré par l'AFM-Téléthon et plusieurs laboratoires pharmaceutiques (Genzyme-Sanofi, PTC Therapeutics et Ultragenyx).

RÉFÉRENCES

1. Laforêt P, Laloui K, Granger B, Hamroun D, Taouagh N, Horgrel JY, et al. French Pompe Registry Study Group. The French Pompe registry. Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease. Rev Neurol (Paris). 2013 Aug-Sep; 169, (8-9): 595-602.
2. Laforêt P, Nicolino M. Maladie de Pompe. Encyclopédie Orphanet Grand Public. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfr-Pub14v01.pdf, 2010.
3. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. Front Aging Neurosci. 2014. Jul 23; 6: 177.
4. Carlier PG, Azzabou N, De Sousa PL, Hicks A, Boisserie JM, Amadon A et al. Skeletal muscle quantitative nuclear magnetic resonance imaging follow-up of adult Pompe patients. J Inherit Metab

Dis. 2015 May; 38, 3: 565-72.

5. **Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al.** Recombinant human acid [alpha]-glucosidase : major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007; 68: 99-109.

6. **Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al.** Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009 Mar; 11, 3: 210-9.

7. **Lacombe D, Verloes A.** Faut-il envisager le dépistage néonatal de la maladie de Pompe ? *Arch Pediatr*. 2014 Jun; 21, 6: 561-3.

8. **Chien YH, Hwu WL, Lee NC.** Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol*. 2013 Aug; 54, 4: 219-27.

9. **Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforêt P, Carlier R, Carlier P et al.** Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2011 Jul; 21, 7: 477-82.

10. **Desnuelle C.** Forme tardive de la maladie de Pompe : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Les Cahiers de Myologie*. 2012; 6: 26-47 (consultable en ligne).

11. **Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K et al.** Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-

analysis. *J Neurol*. 2016 Jul 2. [Epubahead of print].

12. **Echaniz-Laguna A, Carlier RY, Laloui K, Carlier P, Salort-Campana E et al.** Should patients with asymptomatic pompe disease be treated? A nationwidestudy in France. *Muscle Nerve*. 2015 Jun; 51, 6: 884-9.

13. **Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, Toscano A, Van Doorn PA, Van Der Ploeg AT.** European Pompe Consortium (EPOC). 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord*. 2015 Aug; 25, 8: 674-8.

14. **Kishnani PS, Beckemeyer AA.** New therapeutic approaches for Pompe disease: enzyme replacement therapy and beyond. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 Sep;12 Suppl 1: 114-24.

15. **Laforêt P, Chabrol B.** Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Haute Autorité de Santé (HAS). 2016 (en cours de publication).

Base documentaire et mutationnelle :

http://www.erasmusmc.nl/klinische_genetica/research/lijnen/pompe_center/?lang=en