

Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

## FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

**Thèse**

**pour le**

**DOCTORAT EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat**

**Par**

*TARDIEU Marine*  
*Née le 03 septembre 1982 à Paris*

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2012

**TITRE**

**ETAT DES LIEUX DES FORMES PEDIATRIQUES  
DE MALADIE DE POMPE EN FRANCE EN 2012**

**Jury**

**Président de Jury :** Monsieur le Professeur Alain Chantepie  
**Membres du jury :** Madame le Professeur Annick Toutain  
Madame le Docteur Hélène Ogier de Baulny  
Monsieur le Professeur François Labarthe

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Professeur Dominique PERROTIN**

**VICE-DOYEN**

Professeur Daniel ALISON

**ASSESEURS**

Professeur Christian ANDRES, Recherche  
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens  
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie  
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J.  
BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L.  
CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F.  
LAMISSE – J. LANSAC-J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET  
- Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN-J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J.  
MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD-Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A.  
SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE-J. THOUVENOT - B.  
TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine
d'urgence		
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement

MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Reproduction		
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

### **CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM**

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930

Mmes LE PAPE Alain  
MARTINEAU Joëlle  
930  
POULIN Ghislaine

Directeur de Recherche CNRS – U 618  
Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM  
Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Alain Chantepie,  
Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de présider mon jury de thèse.

À Madame le Professeur Annick Toutain,  
Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous dois ma première communication orale et la découverte de l'île de Berder et je vous en remercie !

À Madame le docteur Hélène Ogier,  
Je vous suis très reconnaissante pour tout ce que vous m'avez enseigné pendant ces six mois parisiens et je m'efforcerai d'être à la hauteur. J'espère avoir l'honneur de continuer à travailler avec vous.

À François,  
Merci de m'avoir fait découvrir et partager ta passion des «Labarthoses», de m'avoir appris ce qu'acidurie méthylmalonique voulait dire et de m'avoir permis de rentrer dans la bulle des métaboliciens ! Merci pour ta confiance, pour tes encouragements, tes schémas et tes explications mille fois recommencées (ben non, j'ai rien noté...). Et enfin, je dois le reconnaître... Merci pour tes blagues à deux balles !

À Cécile,  
Ma co-interne...la plus polie ! (et qui fait si bien la godiche !) Je suis heureuse d'avoir pu partager tous ces stages avec toi, et je le suis encore plus de pouvoir continuer à partager le post-internat ! Compte sur moi pour les débriefings, vidage de sac et les mojitos en cas de besoin ! (mais pas pour Lise cette fois !).

À Cécilia,  
La neurologie m'aura au moins permis de te connaître et pour ça je ne regretterai pas ce choix ! J'espère que ta future vie de bretonne te comblera mais que l'éloignement ne nous empêchera pas de continuer à papoter et à refaire le monde !

À Stéphanie,  
Pour le stage le plus enrichissant et le plus déluré (et oui, merci à toi aussi Edouard !!) que j'ai vécu ! Je suis bien contente que tu aies quitté le fin fond de la Bretagne pour Tours ! J'espère que nous pourrons partager encore pleins de bons moments et pas que les visio-conférences !

À tous ceux avec qui j'ai partagé cet internat : Sandra et Clément les premiers co-internes ! Marie, Nathalie, Julie, Guillaume, Sarah-Louise, Nadine, Laurence, Mylène, Wadih, Marie-Amélie, Zoha (à mon tour de devenir oui-oui !), Laure, Florence, Julie, Aude, Nicolas, Antoine, Karine, Sophie, Samia, Nuria, Sandrine, Domitille, Adina... et à mes co-internes parisiennes qui m'ont permise de refaire de la neuro ! (c'est pas bien de réclamer Sandra, surveille plutôt Colombe qui mange tous les gâteaux !)

Aux membres du N2C qui m'ont accueillie avec beaucoup de sympathie pour mon master 2, et en particulier à Lucie, Amandine, Stéphane et Jean-François.

Je remercie tous les médecins qui ont répondu et qui m'ont permis de réaliser ce travail : Dr Magali Barth, Dr Aline Cano, Dr Maryline Carneiro, Dr Philippe Denizeau, Dr Didier Eyer, Dr Catherine Vanhulle, Dr Alice Kuster, Dr Violaine Laparra, Dr Alice Masurel, Dr Karine Mention, Dr Maria Peralta, Dr Gaele Pitelet, Dr François Rivier, Dr Vassili Valayannopoulos. et particulièrement le Pr Brigitte Chabrol.

À mon père,

Qui malgré ses horaires catastrophiques n'a pu m'éloigner de la médecine. Merci de m'avoir transmis ce qui fait un bon médecin et qui ne s'apprend pas sur les bancs d'une fac : l'écoute, l'empathie et l'humilité. Je suis fier d'être le 2<sup>ème</sup> Dr Tardieu (en attendant la n°3 !).

À ma mère,

Pour sa gentillesse sans limites, son énergie débordante, son enthousiasme. Merci pour toutes les leçons récitées (y compris les horribles cours d'histologie de P1), les voyages «taxi», les vacances « expéditions », les encouragements, les cafés au lit, les soirées blotties sous un plaid. J'espère un jour pouvoir être une aussi bonne mère que toi.

À Emilie, ma soeur,

Sur laquelle je peux toujours compter et avec qui j'ai beaucoup partagé : des chambres, des rires, des engueulades, des bonnes soirées et la vie pas toujours facile... Merci pour ta complicité et surtout n'oublie jamais : notre peuple vaincra !!!

À Clément, mon frère,

Qui restera le petit tinou que j'ai tant dorloté, (bon ok t'es trop grand maintenant) ! T'écouter parler a occupé pas mal de temps dans ma vie, et j'espère que ça continuera ! (Même si je comprends pas toujours tout !).

À Coline, mon double... En mieux !

Merci pour ton affection, ta spontanéité, ta bonne humeur, les virées shopping et le partage de garde-robe et pour ton regard juste et parfois un peu ironique sur notre petite famille !

À mes grands-parents Colette et Jean,

Merci de veiller sur tout le monde et d'avoir toujours votre porte et votre coeur ouverts ! J'espère vous rendre fiers et que papi tu n'es pas à coté de tes pompes et que tu as tout compris à cette thèse ! (humour Coiffier...)

À ma grande famille, le «clan» Coiffier :

Dominique, Philippe, Vincent, Georgette, Brigitte, Gilles, Jean-Christophe, Hervine, Fred, Marie, Baptiste, Elsa, Laura, Adrien, Damien, Guillaume, Julie, Charles, Jules, Camille, Margot, Julien, Emma, Victoire.... et Alix !

Je ne serais pas vraiment la même si je n'avais pas vécu les réunions de famille, les pestacles, quelques moqueries parfois mais toujours de la solidarité.

À Justine et Zoé,

Merci d'avoir partagé les bibliothèques roses puis vertes, les sorties parc astérix, les échanges de soeur pour une nuit, les premières sorties en boîtes, les premières vacances sans adultes, les résumés en anglais ... Et la crise de la trentaine !

À Anne-Laure,

Quel soulagement d'avoir trouvé quelqu'un avec aussi mauvais caractère que moi ! Notre amitié est précieuse et je suis heureuse de pouvoir être à tes côtés pour le plus beau jour de ta vie ! (Même si j'ai un peu la pression !)

À Florent, Bastien et Aude,

Vous avez fait de Tours la ville la plus animée et la plus «Libournisée» pendant cet internat. Je garde d'excellents souvenirs des bières au paddy, du romulus .... Et même des matchs de rugby et de foot (sauf quand Bordeaux perd...). Comme il fait beaucoup trop froid ici, je compte bien venir profiter de votre climat de temps en temps !

À Marie,

Les études de médecine ne sont pas les plus faciles mais on a réussi ! Je garde de bons souvenirs de notre externat. La vie nous a un peu éloignées mais j'espère que nous réussirons encore à nous voir.

À mes grands parents Yvette et Dominique,

Vous êtes partis trop tôt, par la pensée, vous êtes là aujourd'hui.

## **Résumé :**

# **État des lieux des formes pédiatriques de maladie de Pompe en France en 2012.**

***Introduction :*** La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale. Les formes infantiles se manifestent par une cardiomyopathie, une hypotonie et une atteinte respiratoire, menant au décès dans la première année de vie. Une enzymothérapie substitutive (ETS) est disponible depuis 2004 et a permis d'améliorer le pronostic. La réponse au traitement reste variable et les facteurs pronostiques de réponse au traitement ne sont pas encore clairement identifiés. Une étude de la cohorte française devrait permettre d'apporter une partie de ces réponses.

***Patients et Méthodes :*** Nous avons recueillis rétrospectivement les données concernant le diagnostic, les signes cliniques, le traitement et l'évolution des enfants atteints de maladie de Pompe diagnostiqués depuis 2004, et suivis dans les centres de référence et de compétences français.

***Résultats :*** Trente trois cas de maladie de Pompe pédiatrique ont été identifiés et des données ont pu être obtenues pour 30 d'entre eux. Il s'agissait de 24 formes infantiles classiques, 4 formes infantiles atypiques et 2 formes juvéniles. Dans les formes infantiles, les symptômes révélant la maladie étaient principalement une défaillance respiratoire (50%), cardiaque (25%) ou musculaire (13%). Au moment du diagnostic, tous les enfants avaient une cardiomyopathie hypertrophique, une hypotonie était présente dans 92% des cas, et 29% avaient une assistance respiratoire. Six enfants n'ont pas reçu d'ETS en raison de la sévérité initiale au diagnostic et sont décédés à l'âge médian de 6,5 mois [5,9–9,5]. Parmi les 18 enfants traités pour une forme infantile classique, 61% ont bien répondu sur la plan cardiaque, 50 % sont en ventilation spontanée, et seuls 31% ont bien répondu sur le plan du tonus avec un recul médian de 5 ans [0,5-7,6]. Cinq enfants (28%) sont décédés après une durée médiane d'ETS de 9,9 mois [2-22,6]. Les seuls facteurs pronostiques identifiés étaient la précocité du diagnostic et de la mise en œuvre de l'ETS qui étaient corrélées à l'efficacité sur l'atteinte respiratoire ( $p=0.05$ ,  $r=-0.47$ ).

***Conclusion :*** Le traitement par ETS a permis d'améliorer le pronostic des enfants atteints de maladie de Pompe, et ce d'autant plus qu'il était débuté précocement. D'autres facteurs pronostiques, tels que le statut CRIM ou la réponse immune au traitement, sont en cours d'évaluation afin d'adapter au mieux la prise en charge de chaque enfant.

**Mots clés :** Maladie de Pompe, formes infantiles, enzymothérapie substitutive, cardiomyopathie hypertrophique.

## **Abstract:**

# **Infantile Pompe disease in 2012: the French experience**

***Background:*** Pompe disease is an inherited lysosomal storage disease. The infantile form of the disease results in progressive cardiac, motor, and respiratory failure and early fatal outcome, classically before the age of one year. Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human acid-alpha-glucosidase, available in France since 2004, prolongs survival. However, the response to ERT remains variable between patients and prognosis factors for therapeutic response are not still clearly identified. The study of the French cohort will be helpful to answer to these remaining questions.

***Patients and Method:*** We have retrospectively collected data related to diagnosis, clinical presentation, treatment and outcome of pediatric patients with Pompe disease diagnosed in France since the availability of ERT (i.e. 2004), and followed in the French Centres for inborn errors of metabolism.

***Results:*** A total of 33 patients with pediatric form of Pompe disease have been identified and we obtained data for 30 of them. The patients were classified as classical infantile form (n=24), atypical infantile form (n=4) and late onset juvenile form (n=2). Regarding the classical infantile form, clinical symptoms revealing the disease were principally a respiratory failure (50%), a cardiomyopathy (25%) or a myopathy (13%). At diagnosis, all the patients had a hypertrophic cardiomyopathy, a hypotonia was present in 92% of the cases, and 29% had an assisted ventilation. Six infants were not treated with ERT because of the severity of the disease at diagnosis, and died at a median age of 6.5 [5.9-9.5] months. Among the 18 patients treated with ERT for a classical infantile form of Pompe disease, a favorable outcome of cardiac symptoms was obtained in 61% of the cases, 50% of the patients were ventilator-free, and solely 31% of the patients had a good response to ERT for the myopathic symptoms, with a median duration of ERT of 5.0 [0.5-7.6] years. Five children died after a median duration of ERT of 9.9 [2.0-22.6] months. Prognostic factors related to response to ERT that have been identified were the precocity of diagnosis and of treatment with ERT, which were both correlated to respiratory outcome ( $p=0.05$ ,  $r=-0.47$ ).

***Conclusion:*** Treatment with ERT prolonged survival and improved most of the clinical symptoms of children with Pompe disease. Favorable outcome was related to the precocity of treatment. Other prognostic factors, such as CRIM status and immune response to ERT, have to be evaluated to improve and adapt therapeutic protocols for each patients.

**Key words:** Pompe disease, infantile form, enzyme replacement therapy, hypertrophic cardiomyopathy.

# **TABLE DES MATIERES**

<b>I.Introduction</b>	<b>p16</b>
<b>II.Rappel sur la maladie de Pompe</b>	<b>p18</b>
<b>II.1 Un peu d’histoire</b>	<b>p18</b>
<b>II.2 Physiopathologie</b>	<b>p18</b>
<b>II.3 Présentation clinique et classification phénotypique</b>	<b>p19</b>
<b>II.4 Confirmation du diagnostic</b>	<b>p19</b>
<b>II.5 Histoire naturelle</b>	<b>p20</b>
<b>II.6 Traitement spécifique : l’enzymothérapie substitutive (ETS)</b>	<b>p21</b>
<b>II.7 Facteurs pronostiques de réponse à l’ETS</b>	<b>p22</b>
<b>II.8 Perspectives thérapeutiques</b>	<b>p24</b>
<b>III.Patients et méthode</b>	<b>p25</b>
<b>III.1 Identification des patients</b>	<b>p25</b>
<b>III.2 Recueil des données</b>	<b>p25</b>
<b>III.3 Données concernant le diagnostic</b>	<b>p25</b>
<b>III.4 Données concernant l’évolution et le traitement</b>	<b>p26</b>
<b>III.5 Analyse et présentation des données</b>	<b>p26</b>
<b>IV. Résultats</b>	<b>p27</b>
<b>IV.1 Description des patients</b>	<b>p27</b>
<b>IV.2 Données concernant le diagnostic</b>	<b>p29</b>
IV.2.1 Formes infantiles classiques	<b>p30</b>
IV.2.2 Formes infantiles atypiques	<b>p33</b>
<b>IV.3 Données concernant l’évolution</b>	<b>p35</b>
IV.3.1 Formes infantiles classiques	<b>p35</b>
IV.3.2 Formes infantiles atypiques	<b>p37</b>

<b>IV.4 Données concernant les formes juvéniles</b>	<b>p38</b>
<b>IV.5. Facteurs pronostiques de réponse au traitement</b>	<b>p39</b>
<b>V. Discussion</b>	<b>p40</b>
<b>V.1 Description des patients</b>	<b>p40</b>
<b>V.2 Signes au diagnostic</b>	<b>p41</b>
<b>V.3 Evolution</b>	<b>p42</b>
<b>V.4 Facteurs pronostiques et adaptation thérapeutique</b>	<b>p44</b>
<b>V.5 Limites de l'étude et perspectives</b>	<b>p46</b>
<b>VI. Conclusion</b>	<b>p48</b>
<b>VII. Bibliographie</b>	<b>p49</b>

## Liste des abréviations utilisées

ALAT : alanine aminotransférase

AP-HP : assistance publique des hôpitaux de Paris

ASAT : aspartate aminotransférase

CETL : comité d'évaluation du traitement des maladies lysosomales

CETP : comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe

CHU : centre hospitalo-universitaire

CPK : créatine phosphokinase

CPK-MB : creatine phosphokinase MB

CRIM : cross réactive immunological material

ECG : électrocardiogramme

ETS : enzymothérapie substitutive

GAA : alpha-glucosidase acide

Glc4 : tétraglucose

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDH : lactate déshydrogénase

ORL : oto-rhino-laryngologie

ROT : réflexes ostéo-tendineux,

SFEIM : société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme

SSEIM : society for the study of inborn errors of metabolism

## I. INTRODUCTION

La maladie de Pompe, liée au déficit génétique en alpha glucosidase acide (ou maltase acide), est une maladie de surcharge lysosomale qui touche principalement le cœur et les muscles squelettiques (Kishnani et al 2006a, Kishnani et al 2006b, van den Hout et al 2003, van der Ploeg and Reuser 2008). L'accumulation de glycogène dans ces tissus est responsable d'une surcharge et d'une détérioration de la fonction contractile, évoluant vers une cardiomyopathie hypertrophique, une myopathie et une insuffisance respiratoire. D'autres atteintes ont également été décrites (troubles de la déglutition, surdité, atteinte du système nerveux central,...) traduisant l'atteinte globale de l'organisme, mais elles sont souvent au second plan du tableau clinique. En fonction de l'activité enzymatique résiduelle, on distingue différentes formes de sévérité variable : forme infantile classique ou atypique, forme juvénile ou forme adulte (Kishnani et al 2006b, van den Hout et al 2003, van der Ploeg and Reuser 2008, Wokke et al 2008). Depuis 2004, une enzymothérapie substitutive (ETS) spécifique est disponible, mais son efficacité est variable en fonction des patients et reste controversée (Chakrapani et al 2010). Dans les formes de révélation tardive, c'est-à-dire juvéniles et adultes, l'ETS semble freiner l'évolution de la maladie, voire entraîner un gain sur la fonction contractile des muscles squelettiques chez certains patients (van der Ploeg et al 2010, Wokke et al 2008). Dans les formes plus précoces, la réponse au traitement paraît plus variable, avec une amélioration franche chez certains patients « bons répondeurs », une amélioration partielle chez d'autres patients, une amélioration transitoire suivie d'un échappement thérapeutique chez certains, et enfin une absence de réponse avec évolution rapidement fatale chez d'autres (Chakrapani et al 2010, Kishnani et al 2012, van der Ploeg and Reuser 2008). Les facteurs pronostiques de réponse au traitement sont encore mal connus, mais la présence de taux élevés d'anticorps dirigés contre l'enzyme recombinante semble être un facteur pronostique majeur (Mendelsohn et al 2009, Messinger et al 2012, Patel et al 2012). A partir de cette constatation, des traitements immunosuppresseurs visant à réduire la quantité d'anticorps ou une augmentation de posologie de l'ETS (augmentation de la dose et/ou de la fréquence des injections) ont été proposés chez certains patients. Un traitement «   la carte » (ETS à une posologie adaptée, plus ou moins associée à une immunosuppression) paraît être la meilleure solution mais nécessite pour cela une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie et de la réponse au traitement (Kishnani et al 2012).

Etant donné la rareté de cette maladie, il est difficile d'établir des cohortes homogènes de patients, mais cette étape paraît indispensable afin de mieux comprendre la réponse au

traitement. Quelques pays, tels que les USA ou les Pays Bas, ont débuté ce travail, ce qui a permis d'établir certains facteurs pronostiques de réponse au traitement, et d'adapter ainsi les différentes thérapeutiques au cas par cas (Kishnani et al 2012, Kishnani et al 2006a, van den Hout et al 2003, van der Ploeg and Reuser 2008). Un premier travail mené en 2008-2009 avait permis de répertorier le nombre de cas de maladie de Pompe diagnostiqués et traités à l'âge pédiatrique en France, mais il est nécessaire aujourd'hui de réactualiser ce travail, en incluant les nouveaux cas traités et en insistant sur l'évolution sous traitement, plus particulièrement dans les formes précoces. La réalisation de ce travail, mené sous l'égide du Comité d'Evaluation du Traitement des maladies Lysosomales (CETL) devrait permettre d'établir un registre de la maladie de Pompe en France, dans le but ultime de mettre en évidence les facteurs pronostiques de réponse au traitement et d'établir des recommandations de protocoles thérapeutiques adaptés à chaque cas.

Le but de notre travail était donc de répertorier tous les cas de maladie de Pompe diagnostiqués et traités depuis 2004 (date de début de l'ETS en France), et de décrire leur devenir, notamment ceux traités par ETS. Dans un deuxième temps, l'analyse de ces données devrait permettre une meilleure compréhension de la maladie et de l'efficacité du traitement. Pour cette étude, nous nous sommes limités aux cas pédiatriques (formes infantiles et juvéniles) et nous n'aborderons pas les problèmes liés à la prise en charge des formes adultes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive.

## **II. RAPPELS SUR LA MALADIE DE POMPE**

### ***II.1. Un peu d'histoire...***

La maladie de Pompe, ou glycoséose de type II, est l'une des premières maladies de surcharge lysosomale à avoir été décrite au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Le premier cas a été rapporté en 1932 par un anatomopathologiste néerlandais, le Dr JC Pompe. Il s'agissait d'un nourrisson de 7 mois, hypotonique, décédé d'une probable infection pulmonaire et dont l'autopsie avait révélé une cardiomyopathie avec accumulation de glycogène. Le déficit enzymatique et sa localisation lysosomale ont été découverts en 1963 par un biochimiste belge, le Dr HG Hers (Hers 1963). Par la suite, de nombreux cas de maladie de Pompe infantile ont été décrits, mais également des cas avec un phénotype atténué et un âge de révélation plus tardif, aboutissant à une classification basée sur la sévérité du phénotype (Kishnani et al 2006b, van den Hout et al 2003, van der Ploeg and Reuser 2008). Pendant de nombreuses années, seul un traitement symptomatique a été disponible pour ces patients, avec une espérance de vie très limitée, notamment pour les formes infantiles sévères. Les premiers essais thérapeutiques avec une ETS ont débuté en 1999, permettant de modifier l'espérance de vie de ces patients, même si de multiples questions persistent sur l'évolution à long terme de ces patients traités par ETS (Chakrapani et al 2010, Kishnani et al 2012).

### ***II.2. Physiopathologie***

La physiopathologie reste encore mal comprise et semble multifactorielle. La maladie de Pompe est due au déficit en alpha-glucosidase acide (ou maltase acide), enzyme qui intervient dans la dégradation lysosomale du glycogène en hydrolysant à pH acide (activité optimale à pH = 5) les liaisons alpha 1-4 et alpha 1-6 du glycogène. Le déficit de cette enzyme résulte en une accumulation de glycogène principalement dans les cellules musculaires cardiaques, squelettiques et lisses (van der Ploeg and Reuser 2008). L'accumulation de glycogène dans les lysosomes entraînerait leur rupture, et la libération des enzymes lysosomales dans les fibres musculaires, ainsi responsable de leur destruction. De plus, l'accumulation du glycogène dans le muscle pourrait limiter la contractilité des fibres musculaires. Plus récemment une augmentation de l'autophagie a été démontrée mais son rôle pathogène semble important surtout dans les formes tardives et paraît limité dans les formes précoces (Case et al 2012, Raben et al 2012). Enfin, les études de suivi des patients traités par ETS ont permis de voir apparaître l'atteinte plus tardive d'autres organes (système nerveux central, œil, oreille, ...), témoignant du fait que la maladie de Pompe est bien une maladie générale touchant tout

l'organisme et non limitée au cœur et aux muscles (Ebbink et al 2012, van Capelle et al 2010, van Gelder et al 2012).

### ***II.3. Présentation clinique et classification phénotypique***

La maladie de Pompe se révèle habituellement dans les premiers mois de vie par une hypotonie majeure, associée à une insuffisance cardio-respiratoire et une cardiomyopathie hypertrophique (Kishnani et al 2006b, van der Ploeg and Reuser 2008). Il existe des formes de révélation plus tardive, où la myopathie est au premier plan, évoluant vers une insuffisance respiratoire. Une classification a été établie sur la présentation clinique et la sévérité du phénotype. Ainsi, on distingue :

- **Les formes précoces :**

- ***La forme infantile classique***, correspondant au cas initial décrit par le Dr JC Pompe : forme la plus sévère se manifestant dès les premiers mois de vie par une cardiomyopathie hypertrophique, une hypotonie et des troubles respiratoires sévères avec un décès précoce en l'absence de traitement, habituellement avant l'âge de 12 mois.

- ***La forme infantile atypique***, débutant dans la première année de vie. L'atteinte cardiaque est souvent plus modérée et l'espérance de vie plus prolongée.

- **Les formes tardives :**

- ***La forme juvénile***, avec des symptômes principalement musculaires squelettiques, apparaissant dans les premières années de vie, avec une atteinte cardiaque moins sévère, voire inexistante.

- ***La forme adulte***, surtout marquée par une myopathie et une insuffisance respiratoire progressive. Il n'y a habituellement pas d'atteinte cardiaque.

Cette distinction n'est en réalité que très théorique, et la maladie de Pompe correspond à un continuum de formes plus ou moins sévères probablement en lien avec le taux d'enzyme résiduelle, que l'on estime en général < 1% dans les formes infantiles, 1 à 10% dans les formes juvéniles et 2 à 40% dans les formes adultes (Kishnani and Howell 2004).

### ***II.4. Confirmation du diagnostic***

Le diagnostic est fait par la mise en évidence du déficit enzymatique. Il existe un test rapide sur buvard, mais dont le résultat nécessite d'être confirmé par une autre technique. Par contre, ce test présente un intérêt pour les envois à distance et le dépistage néonatal (Kishnani and Howell 2004, Kishnani et al 2006b). Le diagnostic biochimique de l'activité enzymatique de

référence se réalise sur fibroblastes en cultures, ou sur une biopsie musculaire. Le délai de réponse retardant la mise en route de l'enzymothérapie, il est également possible de mesurer l'activité de la maltase acide sur leucocytes en utilisant des inhibiteurs des maltases actives à pH neutre (maltose ou ascarbose) (Jack et al 2006).

L'étude du gène codant pour la maltase acide « *GAA* » est également réalisable. Il est situé en 17q25 et est exprimé dans toutes les cellules du corps. La maladie de Pompe est de transmission autosomique récessive. Plus de 250 mutations ont été décrites (Kroos et al 2012). Une mutation prédominante a été retrouvée dans la population caucasienne (délétion de l'exon 18), dans la population asiatique (c.1935>A) et dans la population afro-américaine (c.2560 C>T) mais plus de 70% des mutations n'ont été rapportées qu'une fois (Kishnani and Howell 2004, Kroos et al 2012). La relation génotype-phénotype est cependant rapportée en particulier pour les formes sévères et permet également de prédire le statut CRIM (cross réactive immunological material), c'est à dire la présence ou l'absence d'une protéine native sans présager de son activité (cf infra). Néanmoins ces corrélations ne sont pas toujours vraies et il a été rapporté des cas familiaux de maladie de Pompe avec une sévérité différente suggérant le rôle de facteurs modulateurs (Kroos et al 2012). Il est important de rappeler que la détermination des mutations responsables permet de proposer à la famille un dépistage prénatal pour de futures grossesses.

### ***II.5. Histoire naturelle***

L'incidence de la maladie du Pompe toutes formes confondues est variable selon les ethnies : 1/40 000 naissances dans la population néerlandaise à 1/146 000 naissances dans la population australienne. La forme infantile de la maladie de Pompe aux Pays Bas est estimée à 1/138 000 pour la forme classique et 1/57 000 pour les autres formes (van der Ploeg and Reuser 2008, et van der Ploeg, communication orale SSIEM 2012). La maladie de Pompe infantile est une maladie grave dont l'histoire naturelle a été bien décrite. Le diagnostic est fait en moyenne vers 4-5 mois, devant une cardiomégalie (92%) une cardiomyopathie hypertrophique (88%), une hypotonie (88%), une insuffisance respiratoire (78%), des difficultés alimentaires (57%), un retard de croissance (53%) (Kishnani et al 2006a). L'aspect de l'ECG, avec des QRS hypervoltés et un PR court (75% des cas) évoquant une glycogénose myocardique, peut aider au diagnostic (Bonney et al 2008). Biologiquement, on retrouve fréquemment une élévation des enzymes musculaires (CPK en moyenne à 700 UI/L, mais pouvant atteindre plus de 2000 UI/L), ainsi qu'une élévation des transaminases ASAT et

ALAT et de la lactate déshydrogénase (LDH) (Kishnani et al 2006b, van den Hout et al 2003). L'excrétion urinaire du tétraglucose (Glc4) est un marqueur sensible (95%) mais non spécifique (84%) de la maladie et peut orienter le diagnostic (Young et al 2012). Il est également utile pour suivre l'efficacité du traitement par ETS. Sans traitement, l'évolution habituelle se fait vers une aggravation rapide avec détérioration de la fonction cardiaque et respiratoire, nécessité d'une assistance respiratoire vers l'âge de 6 mois et décès survenant en moyenne vers l'âge de 6-8 mois suite à une décompensation cardio-respiratoire.

### ***II.6. Traitement spécifique : l'enzymothérapie substitutive (ETS)***

En 1999, les premiers essais thérapeutiques par ETS ont été débutés (Van den Hout et al 2000). Ce traitement (alglucosidase alpha ou Myozyme®) est disponible en France depuis 2004 sous ATU, et a obtenu une AMM le 29 mars 2006 (fin de l'ATU le 30 septembre 2006). Il peut être proposé aux patients par administration intraveineuse, à la dose habituelle de 20 mg/kg tous les 14 jours (mais dans certains cas la posologie a été augmentée jusqu'à 40 mg/kg par semaine, soit 4 fois la dose usuelle). Les premières études de cohortes ont montré des résultats très positifs avec une réduction du risque de décès de 95 % à 18 mois (Kishnani et al 2007, van den Hout et al 2003). Néanmoins, si l'efficacité sur la cardiomyopathie est bien démontrée, le gain sur la fonction musculaire et respiratoire est moins probant avec recours à une ventilation assistée chez environ la moitié des patients après 1 an d'ETS. L'évolution de la maladie a donc été modifiée ces dernières années, et on a vu apparaître une nouvelle symptomatologie chez ces enfants qui atteignent maintenant près de 13 ans de traitement pour les premiers patients traités. Bien qu'ils puissent avoir eu initialement une efficacité sur les acquisitions motrices, il existe très souvent une dégradation secondaire avec des difficultés motrices au premier plan. Les muscles les plus atteints sont les muscles de la face avec hypomimie, ptôsis et troubles de l'oralité et de la phonation (van Gelder et al 2012). L'hypotonie reste présente et progresse avec une atteinte axiale et périphérique distale (ainsi les releveurs du pied sont quasiment toujours atteints, gênant la marche chez ces enfants). Les muscles respiratoires, notamment le diaphragme, sont souvent déficitaires, responsables d'une insuffisance respiratoire et d'une grande fragilité vis-à-vis des infections respiratoires. Une atteinte de la corne antérieure de la moelle est une hypothèse qui pourrait expliquer certains symptômes et le peu d'efficacité de l'ETS qui ne passe que peu ou pas la barrière hémato-méningée (DeRuisseau et al 2009). Sur le plan cognitif, les enfants atteints traités par ETS présentent fréquemment un retard psychomoteur modéré et surtout des difficultés de langage

importantes avec nécessité d'une scolarité adaptée (Ebbink et al 2012). Des anomalies diffuses de la substance blanche ont été rapportées sur les IRM cérébrales de ces patients (Ebbink et al 2012, Messinger et al 2012). D'autres symptômes ont également été décrits dans l'évolution, tels que une perte d'audition et des atteintes visuelles, témoins de l'atteinte multiviscérale dans cette maladie. Cette évolution correspond à celle des enfants considérés comme « répondeurs » à l'ETS. Dans d'autres cas, la réponse n'est que transitoire, avec une amélioration provisoire, souvent d'une durée de 6 à 12 mois, suivie d'un échappement thérapeutique avec perte secondaire d'efficacité. Enfin, chez certains enfants considérés comme « non répondeurs », l'ETS n'a aucune efficacité et ne freine pas l'évolution létale de la maladie.

### ***II.7. Facteurs pronostiques de réponse à l'ETS***

Plusieurs facteurs pronostiques ont été proposés pour expliquer la réponse variable au traitement. Parmi eux, on retient principalement la précocité de mise en route de l'ETS, la sévérité clinique au moment du début de l'ETS, la posologie utilisée, le développement d'anticorps contre l'enzyme recombinante, et le statut CRIM. En effet, les premières études ont montré que la réponse au traitement était d'autant meilleure que l'ETS avait été débutée tôt et que la maladie était peu évoluée. Dans l'évolution sous traitement, la quasi-totalité des patients développent des anticorps contre l'enzyme recombinante, cette dernière étant reconnue comme du matériel exogène par le système immunitaire. Ces anticorps ont été impliqués dans les réactions allergiques au traitement et dans la perte d'efficacité du traitement en neutralisant l'activité catalytique et/ou la pénétration de l'enzyme recombinante dans les lysosomes. La perte d'efficacité de l'ETS semble corrélée au taux d'anticorps, avec un échappement thérapeutique chez les patients ayant des taux très élevés d'anticorps (Kishnani et al 2007). Le rôle pronostique du statut CRIM a été montré plus récemment (Kishnani et al 2010). Le statut CRIM, pour Cross Reactive Immunological Material, consiste à déterminer la présence ou non d'une protéine native résiduelle par western blot. Les patients CRIM positif sont ceux chez qui on détecte la présence d'une enzyme native résiduelle, possiblement associée à une activité enzymatique résiduelle, et donc une forme moins sévère. A l'inverse, les patients CRIM négatif n'ont pas d'enzyme native résiduelle détectable et ont donc classiquement une présentation clinique plus sévère. L'absence de protéine native résiduelle favorise une réaction immunologique plus importante contre l'enzyme recombinante avec apparition d'anticorps de façon plus précoce (4 semaines après le début de

l'ETS en moyenne) et à des taux plus élevés ( $>1 / 200\ 000$  en moyenne) (Kishnani et al 2010, Lacana et al 2012). Ceci s'accompagne d'une perte rapide de l'efficacité de l'enzyme, avec un pronostic excessivement sombre malgré l'ETS. Ainsi à un an de traitement, plus de la moitié des enfants sont décédés ou dépendants d'une ventilation invasive (Lacana et al 2012). L'équipe du Pr Pryia Kishnani a proposé plusieurs approches thérapeutiques immunosuppressives afin de lutter contre la production d'anticorps dirigés contre l'enzyme recombinante chez les patients CRIM négatif. En 2009, cette équipe a montré chez un nourrisson de 8 mois en échappement thérapeutique avec des taux très élevés d'anticorps, qu'une immunosuppression agressive (rituximab, methothrexate, et perfusion d'immunoglobulines polyvalentes pendant la période d'immunosuppression) permettait de négativer le taux d'anticorps et d'obtenir une reprise de l'efficacité clinique de l'ETS (Mendelsohn et al 2009). Ce traitement immunosuppresseur a pu être interrompu au bout de quelques années sans réapparition d'anticorps avec un recul de 1 an sans immunosuppression (Messinger et al 2012). Dans un deuxième temps, la même équipe a proposé de réaliser une immunosuppression «préventive» (avant de débiter l'ETS), afin d'induire une immunotolérance de l'enzyme recombinante chez les patients CRIM négatif. Ainsi, il a été montré qu'une courte immunosuppression préventive (quelques mois) permettait de prévenir l'apparition d'anticorps chez un patient, ou d'avoir une production d'anticorps uniquement transitoire chez un autre patient (Messinger et al 2012). Le statut CRIM négatif est donc associé à des formes plus sévères, répondant mal au traitement par ETS, et avec une forte production d'anticorps contre l'enzyme recombinante. Chez ces patients, l'utilisation d'une immunosuppression, idéalement préalable à l'ETS, semble une option thérapeutique intéressante. Il est donc crucial de déterminer le statut CRIM de ces patients par réalisation d'un western blot de l'enzyme native, si possible avant de débiter l'ETS. Le génotypage peut également aider à prédire la présence ou non d'une enzyme résiduelle (Bali et al 2012). Le statut CRIM n'est toutefois pas le seul élément prédictif de réponse à l'ETS, et il a été montré que certains patients CRIM positif développaient des taux très élevés d'anticorps, semblables à ceux retrouvés chez les patients CRIM négatif, avec un échappement thérapeutique (Lacana et al 2012). Un début tardif de l'ETS semble être un facteur favorisant l'apparition de taux élevés d'anticorps. Chez ces patients, il a été montré que l'augmentation de posologie de l'ETS (jusqu'à 40 mg/kg/sem) permettait une reprise de l'efficacité de l'ETS. L'utilisation de traitements immunosuppresseurs, tels que rapportés précédemment, pourrait être une autre option envisageable chez ces patients.

### ***II.8. Perspectives thérapeutiques***

D'autres approches thérapeutiques sont également en cours d'évaluation. La thérapie génique est en cours d'investigation sur un modèle murin de maladie de Pompe. L'utilisation de molécules chaperones, dont l'effet vise à augmenter l'activité enzymatique résiduelle dans les formes les plus modérées de la maladie, est une option également envisageable chez certains patients (Khanna et al 2012). Enfin, une amélioration de l'enzyme recombinante, avec notamment un meilleur adressage permettant d'accroître l'activité enzymatique dans les tissus les plus touchés, pourrait potentiellement améliorer l'efficacité de l'ETS. Dans l'attente de ces éventuels progrès thérapeutiques, il est crucial de pouvoir proposer un protocole thérapeutique adapté à chaque patient (posologie de l'ETS, traitements immunosuppresseurs, ...), et cela passe par une meilleure connaissance des facteurs pronostiques de réponse au traitement.

### **III. PATIENTS ET METHODE**

Dans ce travail, nous avons voulu identifier les enfants atteints de maladie de Pompe (forme infantile ou juvénile) diagnostiqués et suivis en France depuis 2004, date de début de l'ETS, afin de recueillir les conditions de diagnostic, les thérapeutiques proposées et l'évolution sous traitement jusqu'à aujourd'hui. Ce travail devrait permettre une mise à jour du registre « Maladie de Pompe Infantile » français, initié en 2008 par le CETL sous l'égide du Pr B Chabrol.

#### ***III.1. Identification des patients***

Un mail a été adressé aux médecins responsables des différents centres de référence et de compétences pour les maladies métaboliques français, afin d'identifier s'ils suivaient ou avaient suivis des patients atteints de maladie de Pompe depuis 2004, c'est à dire à la date où l'ETS a commencé à être disponible. Cette première liste de patients a été complétée grâce aux fiches de suivi élaborées par le Pr B Chabrol en 2008/2009 et par les cas cliniques présentés dans des congrès nationaux (Société Française de Pédiatrie et SFEIM principalement) retrouvés à partir des abstracts publiés depuis 2004.

#### ***III.2. Recueil des données***

Il a été demandé aux médecins prenant en charge les patients identifiés précédemment d'adresser la totalité des courriers concernant ces patients, ce qui a permis un premier recueil de données rétrospectives. Afin de compléter ces données, certains médecins ont été joints par téléphone ou par mail (envoi d'un fichier Excel® à compléter). Enfin, certains dossiers ont été consultés directement dans les services de soins (Hôpital Robert Debré, Necker Enfants Malades et Bicêtre, AP-HP, et CHU de Tours).

#### ***III.3. Données concernant le diagnostic***

Pour chacun des patients, nous avons recueilli les caractéristiques du patient (âge au diagnostic, sexe, antécédents), les signes cliniques ayant fait évoquer le diagnostic, les signes clinico-biologiques présents au moment du diagnostic, la méthode de confirmation du diagnostic (activité enzymatique, génotypage), la détermination du statut CRIM. A partir de ces données, les patients ont été classés en fonction de leur phénotype en forme infantile

classique ou atypique et forme juvénile (cf. paragraphe II.3 pour la classification utilisée). Les formes adultes n'ont pas été incluses dans cette étude.

#### ***III.4. Données concernant l'évolution et le traitement***

Nous avons ensuite recueilli si une ETS avait été débutée, et si oui à quelle date et à quelle posologie. La tolérance du traitement et la présence d'anticorps contre l'enzyme recombinante ont été notées. En ce qui concerne l'efficacité du traitement, nous avons recueilli le nombre de décès, les paramètres cliniques, biologiques et d'imagerie concernant l'atteinte cardiaque (cardiomégalie, hypertrophie, fonction cardiaque), la myopathie (tonus, acquisitions, concentration sanguine des enzymes musculaires), la fonction respiratoire (ventilation spontanée, ventilation non invasive, invasive, trachéotomie), les éventuelles atteintes associées (troubles de déglutition, nécessité d'une nutrition entérale, atteinte cognitive, surdité, atteinte ophtalmologique, autres...). Les traitements associés ont également été notés.

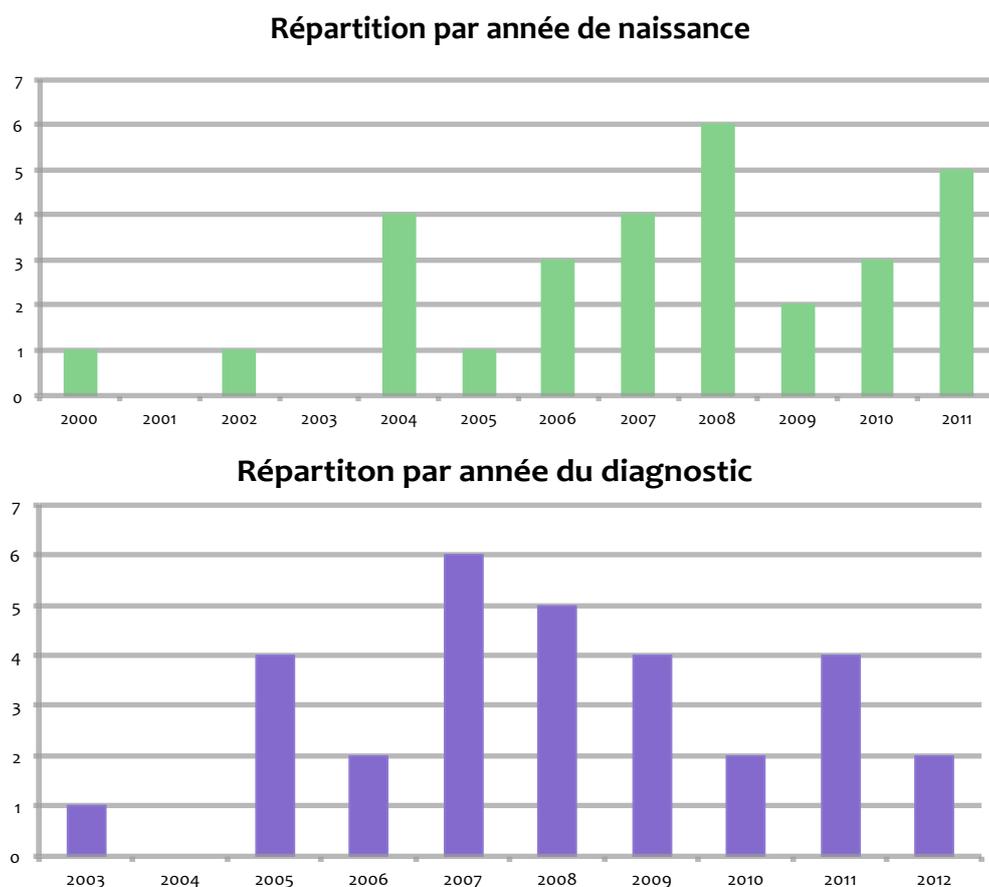
#### ***III.5. Analyse et présentation des données***

Les données concernant le diagnostic et l'évolution ont été regroupées par groupes phénotypiques (forme infantile classique, atypique et juvénile) et présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type, médiane [min-max] ou nombre de patients (%), d'une manière adaptée à chaque donnée. Afin d'évaluer l'efficacité de l'ETS, la réponse au traitement pour chacun des symptômes a été classée en « bon répondeur », c'est à dire avec une amélioration franche et durable du symptôme, « répondeur transitoire ou partiel », c'est à dire ayant initialement présenté une amélioration du symptôme mais avec dans un second temps une stagnation ou une réaggravation du symptôme, ou « non répondeur », c'est à dire sans amélioration du symptôme et avec poursuite de l'aggravation. Le rôle des facteurs pronostiques de réponse au traitement (sexe, âge au diagnostic, taux d'anticorps, ...) a été exploré par des tests de corrélation de Pearson. Une valeur de  $p < 0.05$  a été retenue comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel informatique GraphPad Prism® version 4.0 (GraphPad® Software, San Diego, CA, USA).

## IV. RESULTATS

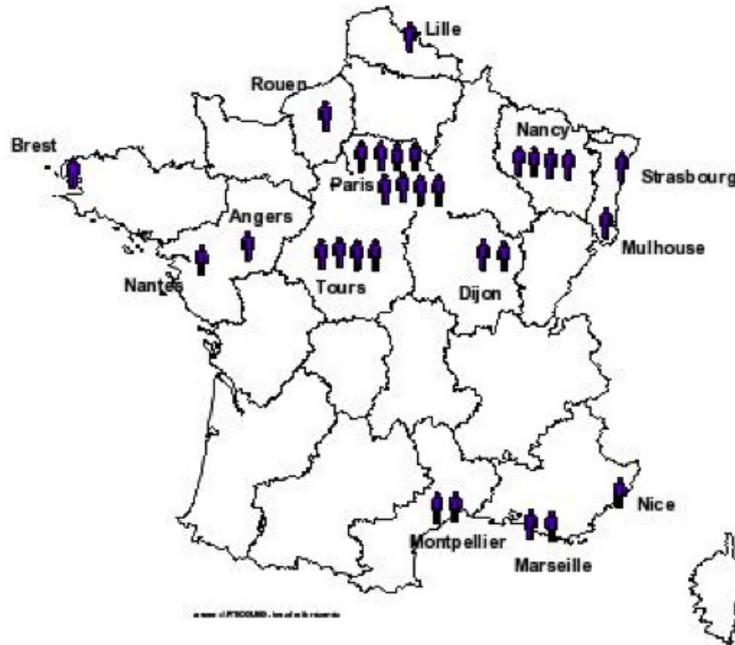
### IV.1. Description des patients

Nous avons identifié 33 enfants atteints de maladie de Pompe et diagnostiqués en France depuis 2004. Les données concernant 3 patients ne nous ont pas encore été communiquées. Notre étude a donc porté sur 30 enfants, répartis en 12 filles et 18 garçons. La répartition par année de naissance et par année du diagnostic est rapportée dans la Figure 1. La répartition n'est pas homogène avec un pic de naissances pour l'année 2008 et un nombre de diagnostics plus important pour les années 2007 et 2008. Les enfants étaient suivis dans les Centres de Référence ou de Compétences de France métropolitaine (Figure 2). Il s'agissait d'une étude rétrospective et nous avons utilisé les données envoyées par les médecins référents des enfants, ainsi que les données à disposition du CETPompe. Nous n'avons pas encore reçu de réponse de tous les Centres (Bordeaux, Nancy, Lyon) et cette étude n'est donc malheureusement pas exhaustive.



**Figure 1 : répartition des cas pédiatriques de maladie de Pompe en France, par année de naissance (en haut) et par année de diagnostic (en bas)**

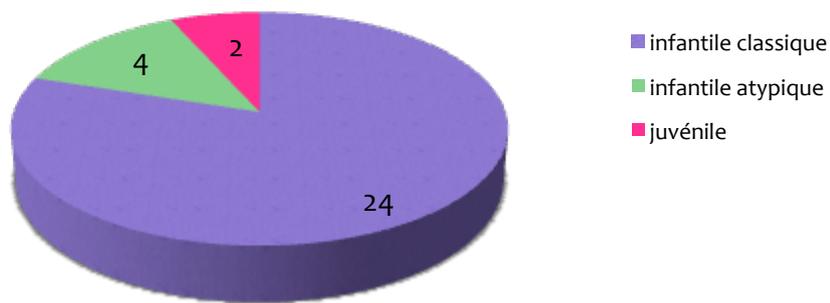
### Enfants inclus dans l'étude



**Figure 2 : Répartition géographique des cas de maladie de Pompe inclus dans l'étude (n=30).**

Pour les enfants étudiés, une notion de consanguinité était retrouvée dans 11 cas (44%) et un antécédent familial de maladie de Pompe dans 3 cas (10%). Les grossesses étaient de déroulement normal, et l'adaptation à la vie extra utérine était correcte en dehors d'un cas de détresse respiratoire sévère ayant révélé le diagnostic. Le terme médian de naissance était de 39+7 SA [36+1-41+3]. Trois nouveaux-nés étaient hypotrophes et 1 nouveau-né était macrosome (4 données manquantes).

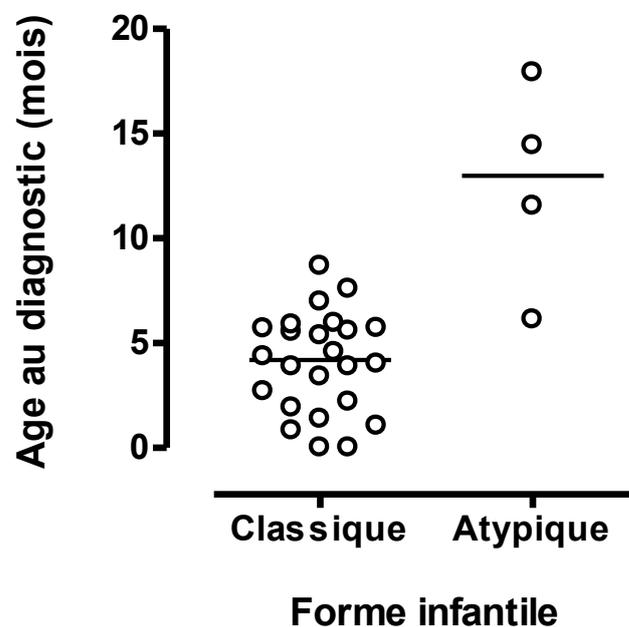
En fonction du phénotype initial, les 30 patients se répartissaient en 24 formes infantiles classiques (symptomatologie précoce, atteinte cardiaque importante), 4 formes infantiles atypiques (symptomatologie dans les deux premières années de vie, avec des manifestations cardiaques souvent moins marquées) et 2 formes juvéniles (symptomatologie plus modérée et apparaissant après l'âge de 2 ans) (cf. Figure 3).



**Figure 3 : Répartition des cas pédiatriques de maladie de Pompe inclus dans l'étude.**

***IV.2. Données concernant le diagnostic***

L'âge médian du diagnostic était de 4,2 mois [0-8,7] (un cas diagnostiqué en antenatal) pour les formes infantiles classiques, de 12,9 mois [6,1-17,9] pour les formes infantiles atypiques (Cf figure 4). Les 2 enfants atteints de formes juvéniles étaient âgés respectivement de 2 ans 7 mois et 7 ans 11 mois.



**Figure 4 : Répartition de l'âge au diagnostic des formes infantiles classiques et atypiques.**  
Chaque rond représente un cas, la barre la valeur médiane.

#### ***IV.2.1. Formes infantiles classiques***

Les signes évocateurs du diagnostic (Tableau 1) pour les formes infantiles étaient principalement respiratoires (10 cas, soit 50%) avec lors de la consultation découverte d'une hypotonie (pour 4 enfants, 30%) et/ou d'une atteinte cardiaque (souffle systolique ou cardiomégalie à la radiographie de thorax chez 8 des enfants, 40%). Le deuxième point d'appel retrouvé était d'origine cardiaque (4 cas, 25%), principalement un souffle systolique, seul signe clinique évocateur (2 cas, 13%), ou associé à des difficultés alimentaires (1 cas, 6%) ou des infections respiratoires récidivantes (1 cas, 6%). L'hypotonie était le motif de consultation pour 2 des enfants (13%) et l'exploration d'un malaise pour 1 autre cas (6%). Enfin 2 enfants ont été hospitalisés pour décompensation cardio-respiratoire initiale (13%), et un autre enfant (6%) à été diagnostiqué en prénatal puis confirmé en période néonatale en raison des antécédents familiaux (2 aînés décédés de maladie de Pompe).

<i>Symptômes révélateurs</i>	<i>Résultats</i>
Respiratoires	10 (50%)
Cardiaques	4 (25%)
Hypotonie	2 (13%)
Décompensation cardio-respiratoire	2 (13%)
Malaise	1 (6%)
Histoire familiale	1 (6%)

**Tableau 1 : Symptômes ayant fait suspecter le diagnostic pour les formes infantiles classiques.**

Lors de l'évaluation au moment du diagnostic (cf. Tableau 2), les 24 patients avaient une cardiomyopathie hypertrophique. Chez 14 d'entre eux, elle était associée à une dysfonction cardiaque (insuffisance cardiaque, obstruction du ventricule gauche) avec nécessité d'un traitement médicamenteux. La cardiomégalie n'était pas retrouvée chez 1 seul des 19 patients

ayant eu une radiographie pulmonaire. L'aspect de l'ECG montrait un PR court dans 9 cas (64%) et était normal dans 1 cas (7%). Les anomalies les plus fréquemment retrouvées étaient des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche, des QRS hypervoltés et des troubles de la repolarisation. Deux enfants en décompensation cardio-respiratoire présentaient des signes cliniques d'insuffisance cardiaque (8%) ; 13 enfants avaient une hépatomégalie (57%).

Sur le plan respiratoire, 6 enfants (29%) avaient nécessité le recours à un support ventilatoire : 1 par CPAP continue (5%) et 5 par une ventilation invasive (24%). Cette assistance respiratoire a été transitoire, sauf chez 1 des patients qui n'a pu être sevré de sa ventilation invasive.

L'examen neurologique retrouvait une hypotonie chez 22 patients (92%), 21 patients avaient une hypotonie axiale dont 4 une hypotonie axiale isolée, et 17 une hypotonie généralisée axiale et périphérique. Cette hypotonie était discrète dans 4 cas (18%), modérée dans 10 cas (45%) et majeure dans 8 cas (36%). L'hypotonie périphérique, retrouvée chez 18 patients (82%), était isolée dans 1 cas. La grande majorité (87%) des enfants présentaient une hypotonie périphérique globale, 2 (13%) enfants présentaient une hypotonie périphérique proximale. L'hypotonie périphérique était majeure dans 5 cas (26%). Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis chez 6 patients (40%).

L'évaluation ORL retrouvait une macroglossie et/ou une protrusion linguale pour 8 patients (50%) ainsi qu'1 cas d'hypertrophie gingivale (7%). Cinq enfants étaient décrits avec des troubles de la déglutition, et 8 présentaient des difficultés alimentaires. La mise en place d'une nutrition entérale a été nécessaire dans 8 cas (dont 5 pour cause d'intubation oro-trachéale). Un seul enfant présentait un retard de croissance pondérale (- 4 déviations standard par rapport à la taille).

Les transaminases étaient augmentées avec des valeurs médianes pour les ASAT de 233 UI/l [119-571] et pour les ALAT de 147 UI/l [64-246]. Une élévation des CPK était également constatée avec pour valeur médiane 694 UI/l [489-1528].

*Symptômes présents au diagnostic*

*Résultats*

<i>CARDIAQUES :</i>	
Cardiomégalie	18 (95%)
Cardiomyopathie hypertrophique	24 (100%)
Dysfonction cardiaque	14 (58%)
Anomalies ECG	13 (93%)
Hépatomégalie	13 (57%)
<i>RESPIRATOIRES :</i>	
Assistance respiratoire	6 (29%)
Dont ventilation invasive	5 (24%)
<i>NEURO-MUSCULAIRES :</i>	
Hypotonie axiale et périphérique	17 (71%)
Hypotonie axiale isolée	4 (17%)
Hypotonie périphérique isolée	1 (4%)
ROT absents	6 (40%)
<i>NUTRITION</i>	
Difficultés d'alimentation	8 (42%)
Nutrition entérale	8 (35%)
<i>ORL</i>	
Macroglossie, protrusion linguale	8 (50%)
Trouble de la déglutition	5 (26%)
<i>BIOLOGIE</i>	
ASAT (UI/l, 17 données)	233 [119-571]
ALAT (UI/l, 18 données)	147 [64-246]
CPK (UI/l, 17 données)	694 [489-1528]

**Tableau 2 : Symptômes présents au moment du diagnostic pour les formes infantiles classiques**

*ECG : électrocardiogramme, ROT : réflexes ostéo-tendineux, ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase, CPK : créatine phosphokinase.*

#### ***IV.2.2. Formes infantiles atypiques***

Pour les formes infantiles atypiques, le point d'appel était l'hypotonie dans tous les cas, avec une atteinte cardiaque associée dans 1 des cas.

Lors de l'évaluation au diagnostic, les signes cardiaques étaient modérés : une cardiomyopathie hypertrophique était présente chez les 4 patients, minime pour 3 d'entre eux et importante avec dilatation majeure du ventricule gauche dans 1 cas. Les 4 enfants avaient une hépatomégalie modérée. Une cardiomégalie n'était visible sur la radiographie thoracique que dans 1 cas, l'électrocardiogramme était anormal dans 1 seul cas (1 donnée manquante). Une assistance respiratoire n'avait été nécessaire que chez l'enfant avec une dysfonction cardiaque. Les signes neuro-musculaires étaient au premier plan avec une hypotonie globale et marquée, des réflexes ostéo-tendineux faibles ou abolis pour tous les enfants. Cette hypotonie s'accompagnait dans tous les cas d'un retard de développement moteur. Des difficultés d'alimentation étaient rapportées pour 2 des enfants et étaient associées à un retard de croissance pondérale (poids < à 2 déviations standard / taille) et avaient nécessité de recourir à une nutrition entérale. Ces deux enfants avec des difficultés d'alimentation avaient également une macroglossie et des troubles de la déglutition.

Le bilan biologique (3 données) montrait une élévation des transaminases avec une valeur médiane pour les ASAT 200 UI/l [177-228] et 177 UI/l [140-181] pour les ALAT. Le dosage des CPK était élevé pour 2 des patients et à la limite supérieure pour 1 des patients, valeur médiane 758 UI/l [165-1429].

*Symptômes présents au diagnostic**Résultats*

<i>CARDIAQUES :</i>	
Cardiomégalie	1 (33%)
Cardiomyopathie hypertrophique	4 (100%)
Dysfonction cardiaque	1 (25%)
Anomalies ECG	1 (33%)
Hépatomégalie	4 (100%)
<i>RESPIRATOIRES :</i>	
Assistance respiratoire	1 (25%)
Dont ventilation invasive	1 (25%)
<i>NEURO-MUSCULAIRES :</i>	
Hypotonie axiale et périphérique	4 (100%)
ROT absents ou faibles	4 (100%)
Retard de développement	4 (100%)
<i>NUTRITION et CROISSANCE</i>	
Difficultés d'alimentation	2 (50%)
Nutrition entérale	2 (50%)
Retard pondéral	2 (50%)
<i>ORL</i>	
Macroglossie, protrusion linguale	2 (50%)
Trouble de la déglutition	2 (50%)
<i>BIOLOGIE (pour 3 cas)</i>	
ASAT (UI/l)	200 [177-228]
ALAT (UI/l)	177 [140-181]
CPK (UI/l)	758 [165-1429]

**Tableau 3 : Symptômes présents au diagnostic des formes infantiles atypiques.**

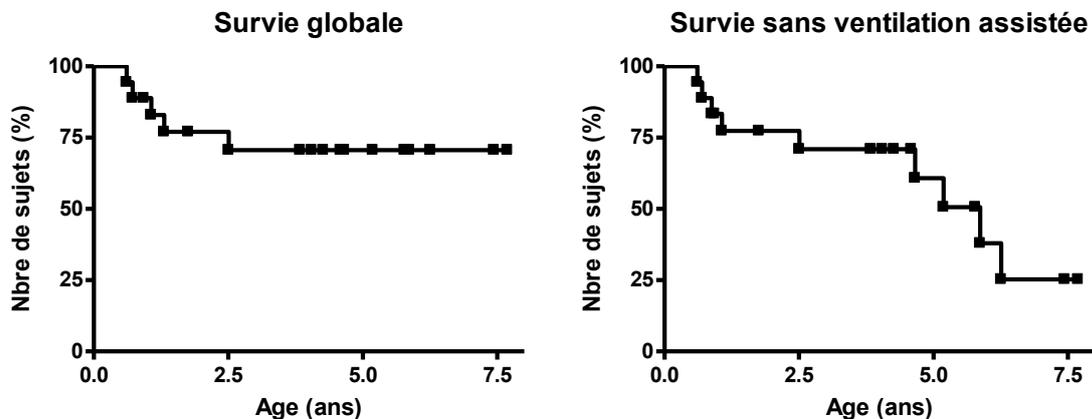
*ECG* : électrocardiogramme, *ROT* : réflexes ostéo-tendineux, *ASAT* : aspartate aminotransférase, *ALAT* : alanine aminotransférase, *CPK* : créatine phosphokinase

### IV.3. Données concernant l'évolution

#### IV.3.1. Formes infantiles classiques

Parmi les 24 enfants atteints de forme classique de la maladie de Pompe, 6 n'ont pas été traités par ETS et sont décédés. L'âge médian de décès était de 6,5 mois [5,9-9,5] et survenait après une durée médiane de 1,3 mois [0,2-2,2] après le diagnostic.

Parmi les 18 enfants ayant reçu une ETS, 5 sont décédés (âge médian de décès 12,9 mois [7,4-30,2]) après une durée médiane d'ETS de 9,9 mois [2,0-22,6]. Parmi ces 5 enfants, 4 n'avaient pas répondu au traitement sur le plan cardiaque, 1 n'a pu être sevré de sa ventilation assistée et pour 3 autres les parents et/ou l'équipe médicale ont refusé un acharnement thérapeutique. Deux de ces patients n'avaient également pas répondu au niveau du tonus musculaire. Le 5ème enfant avait été trachéotomisé à l'âge de 12 mois lors d'un épisode de détresse respiratoire aiguë, puis s'était progressivement dégradé sur le plan respiratoire et du tonus (patient transitoirement répondeur). La survie globale et la survie sans recours à une assistance respiratoire sont représentées sur la figure 5.



**Figure 5 : Courbes de survie des formes infantiles classiques de maladie de Pompe traitées par ETS.**

Pour les 18 enfants traités par enzymothérapie : 11 ont bien répondu sur le plan de la cardiomyopathie hypertrophique (enfants répondeurs, c'est à dire avec une amélioration franche et durable du symptôme), tandis que 3 ont répondu transitoirement (enfants transitoirement répondeurs c'est à dire ayant initialement présenté une amélioration du symptôme mais avec dans un second temps une stagnation ou une réaggravation du symptôme). La cardiomyopathie ne s'est pas améliorée chez 4 enfants (non répondeurs c'est à

dire sans amélioration du symptôme malgré l'ETS). Un traitement médicamenteux cardiologique étaient toujours nécessaire en août 2012 pour 4 des patients (22 %). Du point de vue respiratoire, 9 enfants (50%) étaient en ventilation spontanée dont 2 enfants avec de l'oxygène nasal (11%), 1 enfant avait recours à une ventilation non invasive (6%), 5 enfants avaient du être trachéotomisés (28%) et 3 intubés pour décompensation cardio-respiratoire (17%), dont 1 préalablement au début de l'enzymothérapie (6%). Le délai médian du recours à une trachéotomie était de 22,5 mois [4,0-56,9] après le début de l'ETS. L'évolution du tonus de ces enfants était favorable chez 5 enfants (enfants répondeurs 31%) mais un échappement au traitement était survenu pour 8 des enfants (répondeurs transitoires 50%) responsable d'une aggravation secondaire avec régression motrice. Trois des enfants n'avaient pas répondu (non répondeur 19%) et avaient gardé une hypotonie majeure. En ce qui concerne le développement, la position assise avait été acquise pour 11 enfants (73%) à l'âge médian de 10 mois [6-53]. La marche autonome n'avait pu être acquise que par 7 des enfants atteints (47%). L'âge médian de la marche était de 18 mois [13-30].

Un retard de langage était constaté chez 6 des enfants (55%), une surdité chez 5 enfants (7 données manquantes), dont 2 étaient appareillés. La mise en place d'une nutrition entérale avait été nécessaire chez 10 des enfants (56%).

<i>Symptômes</i>	<i>Nombre de patients</i>
<b>Cardiaques:</b>	
Répondeur :	11 (61%)
Transitoirement répondeur :	3 (17%)
Non répondeur :	4 (22%)
<b>Respiratoires:</b>	
Ventilation spontanée:	9 (50%)
Ventilation non invasive:	1 (6%)
Ventilation invasive :	8 (44%)
<b>Tonus :</b>	
Répondeur :	5 (31%)
Transitoirement répondeur :	8 (50%)
Non répondeur :	3 (19%)
<b>Nombre de décès</b>	5 (28%)

**Tableau 4 : Réponse à l'enzymothérapie des formes infantiles traitées.**

Une réaction de type anaphylactique avait été observée pour 7 enfants (64%). Cinq enfants avaient développé des anticorps dirigés contre l'enzyme recombinante (50%), 2 enfants avaient bénéficié d'une immunosuppression. Un premier enfant avait bénéficié d'une immunosuppression après une perte d'efficacité du traitement et élévation du taux d'anticorps à 1/51 200, 23 mois après le début de l'ETS. Le taux d'anticorps était abaissé à 1/800 6 mois après le début de l'immunosuppression et stable depuis. Un cas d'immunomodulation préthérapeutique après détermination d'un statut CRIM négatif a été retrouvé dans cette étude. Les dosages d'anticorps de ce patient restent négatifs après 18 mois d'ETS.

La posologie des perfusions d'enzyme recombinante avait été augmentée chez 3 enfants, soit par augmentation de la fréquence des perfusions pour l'un d'entre eux (20 mg/kg/semaine), soit par augmentation de la dose (30/mg/kg /2 semaines) pour les 2 autres, sans amélioration franche de la symptomatologie.

#### ***IV.3.2 : Formes infantiles atypiques***

Tous les enfants ont reçu un traitement par ETS qui avait été débutée à l'âge médian de 14,6 mois [6,4-18,2]. Un des 4 enfants est décédé à l'âge de 32,2 mois, soit 20,4 mois après le début de l'ETS.

Les 4 enfants avaient normalisé ou quasi normalisé l'épaisseur de leur paroi myocardique et aucun d'entre eux ne suivait un traitement cardiologique. Ils étaient tous en ventilation spontanée. Les résultats sur le tonus musculaire étaient plus mitigés : 2 enfants étaient répondeurs transitoires et 2 autres étaient bons répondeurs. Néanmoins 1 des enfants répondeurs l'était de façon progressive avec un retard des acquisitions motrices qui restait très important. Trois de ces enfants avaient acquis la station assise aux âges de 9, 13 et 15 mois (1 donnée manquante), la marche autonome était acquise pour 2 de ces enfants à 36 et 46 mois, et 1 autre ne l'avait pas acquise à l'âge de 32 mois. Un retard de langage était présent dans 3 cas, l'information manquait pour le dernier cas.

Les perfusions étaient bien tolérées par 2 des enfants qui n'avaient pas manifesté de réaction, l'information n'était pas disponible pour les deux autres cas. Deux enfants avaient développé des anticorps anti enzyme recombinante à un taux maximum de 1/1600 et 1/3200.

<i>Symptômes</i>	<i>Nombre de patients</i>
<b>Cardiaques :</b>	
Répondeur :	4 (100%)
<b>Tonus :</b>	
Répondeur :	2 (50%)
Transitoirement répondeur :	2 (50%)
<b>Nombre de décès</b>	1 (25%)

**Tableau 5 : Réponse à l'enzymothérapie pour les formes infantiles atypiques.**

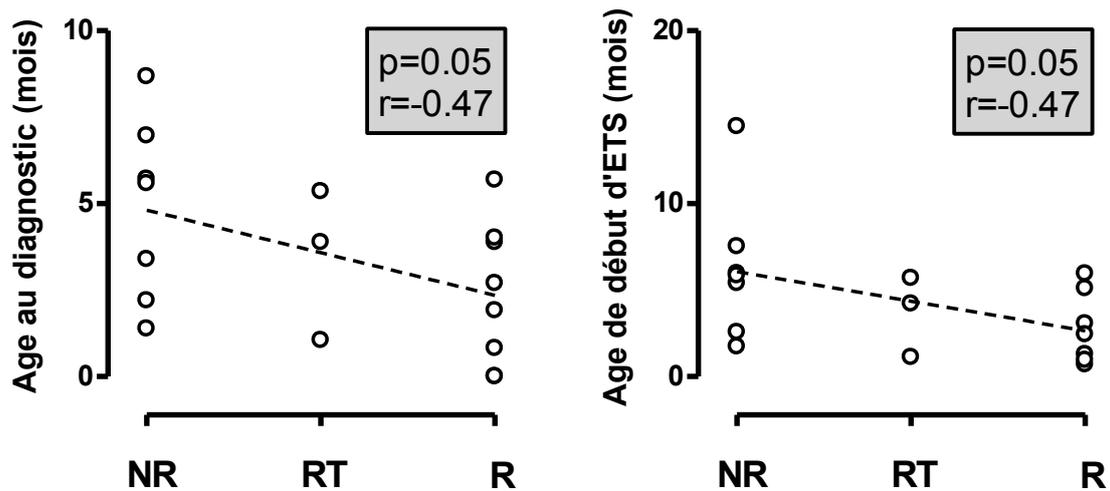
#### *IV.4. Données concernant les formes juvéniles*

Deux patients avec une forme juvénile ont été retrouvés dans notre étude. Le premier avait été inclus dans les données du CETL en 2008, il s'agissait d'un enfant de sexe féminin diagnostiqué à l'âge de 7 ans 11 mois. Son développement psychomoteur était normal (marche autonome acquise à 12 mois, pas de retard de langage, QD évalué à 96). L'échographie cardiaque montrait un cœur de morphologie et de fonction normales. Les épreuves fonctionnelles respiratoires étaient à la limite inférieures de la normales. L'ETS a été débutée 8 mois après le diagnostic. Nous n'avons pas obtenu d'informations récentes sur ce patient.

Le deuxième cas est celui d'un garçon diagnostiqué à l'âge de 31 mois, à son arrivée en France métropolitaine, devant une hypotonie et un antécédent de maladie de Pompe chez le frère. L'examen clinique retrouvait une hypotonie globale, une hépatomégalie, une cassure de la courbe de croissance pondérale depuis 3 mois, une absence de signes d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, ainsi qu'un retard des acquisitions motrices et verbales. Les examens complémentaires avaient montré l'absence de cardiomyopathie hypertrophique, une élévation des transaminases, des CPK et des CPK-MB, une audiométrie normale. L'enzymothérapie a été débutée 1 mois après le diagnostic, permettant l'amélioration du tonus musculaire. Actuellement après 60 mois d'ETS : l'échographie cardiaque est normale, il n'a pas recours à une assistance respiratoire, il peut monter les escaliers et fait de la natation, mais il persiste un retard de langage avec une scolarisation en grande section de maternelle à 6 ans, ainsi que des difficultés alimentaires sans retentissement sur la croissance.

#### IV.5. Facteurs pronostiques de réponse au traitement

Les facteurs pronostiques de réponse au traitement n'ont pu être étudiés que pour les formes infantiles classiques, en raison du faible nombre de patients avec une forme infantile atypique ou juvénile. Pour cela, nous avons réalisé des tests de corrélation entre le type de réponse (sujet répondeur, répondeur transitoire ou non répondeur) cardiaque, respiratoire, sur le tonus ou globale, et différents facteurs pronostiques potentiels : sexe, âge au diagnostic, âge au début du traitement, délai entre diagnostic et traitement, durée du traitement. La seule corrélation significative identifiée était un lien entre la réponse respiratoire et l'âge au diagnostic ( $p=0.05$ ,  $r=-0.47$ , Figure 6) et l'âge de début de l'ETS ( $p=0.05$ ,  $r=-0.47$ ). Le rôle potentiel du statut CRIM ou du taux d'anticorps n'a pu être testé en raison du faible nombre de données.



**Figure 6 : Corrélation entre la réponse respiratoire à l'ETS et l'âge au diagnostic et de début de traitement dans les formes infantiles classiques de maladie de Pompe.**

NR : non répondeur, RT : répondeur transitoire ou partiel, R : répondeur. Test de corrélation de Pearson

## V. DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons souhaité identifier l'ensemble des patients diagnostiqués en France depuis 2004 pour une forme pédiatrique de maladie de Pompe, et décrire leur évolution. Ce travail avait pour but de mettre à jour la cohorte de patients français sous l'égide du CET-Pompe, à un moment où de nombreuses questions se posent sur l'utilisation de l'ETS dans cette indication. Ce travail rétrospectif devrait permettre d'initier un suivi prospectif afin de déterminer l'efficacité réelle de l'ETS dans cette indication et de préciser si possible les facteurs pronostiques de réponse au traitement, dans le but ultime de pouvoir guider au mieux les cliniciens dans leurs choix thérapeutiques adaptés à chaque patient. Notre étude s'est limitée aux patients diagnostiqués depuis 2004, date à partir de laquelle l'ETS par Myozyme® a été disponible en France, initialement sous ATU, puis grâce à une AMM obtenue le 29 mars 2006.

### *V.1. Description des patients*

Nous avons ainsi identifié 30 patients répartis en 24 formes infantiles classiques, 4 formes infantiles atypiques et 2 formes juvéniles. Ce chiffre est faible et inférieur au chiffre attendu si on se base sur l'incidence de la maladie décrite dans les autres pays européens. Ainsi, en prenant un nombre moyen de naissances par an en France de 788 717 (moyenne calculée à partir du nombre de naissances déclarées de 2004 à 2011, consultable sur [www.insee.fr](http://www.insee.fr)), le nombre de cas attendus serait de 5 à 6 cas/an de maladie de Pompe infantile classique (incidence 1:138 000 naissances) et 14 cas/an pour les autres formes (incidence 1:57 000 naissances). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer le faible nombre de patients identifiés. Tout d'abord, notre étude n'était sans doute pas exhaustive, puisque certains Centres de soins n'ont pas répondu malgré plusieurs relances. De plus, seuls les Centres de Référence et de Compétences pour les maladies métaboliques ont été contactés, et on ne peut pas exclure que certains patients aient été identifiés dans d'autres centres hospitaliers, ou qu'ils aient été pris en charge dans d'autres services spécialisés, tels que les services de cardiopédiatrie ou de neuropédiatrie. Afin d'évaluer l'exhaustivité de notre étude, il serait intéressant de croiser notre base de données avec celles des laboratoires de diagnostic français. Une deuxième hypothèse est que l'incidence ait été sous évaluée par absence de diagnostic, ce qui inciterait à renforcer l'information sur la maladie de Pompe, notamment auprès des cardiopédiatres et neuropédiatres. Enfin, on ne peut exclure que l'incidence de la maladie de Pompe ne soit plus faible en France que dans les autres pays européens. La répartition des patients sur le territoire

français montre clairement une nette prédominance des patients dans la moitié nord de la France (21/26, soit 80%) et dans le pourtour méditerranéen. Ceci s'explique en grande partie par l'absence de réponse des Centres du Sud Ouest et de la région Rhône Alpes.

## ***V.2. Signes au diagnostic***

Dans notre étude, l'âge au diagnostic et les signes cliniques présents étaient semblables à ceux rapportés dans la littérature (Kishnani et al 2006a, van den Hout et al 2003). Ainsi pour les formes infantiles classiques, le diagnostic était porté avant l'âge de 9 mois pour l'ensemble des patients (valeur médiane 4,2 mois). Les symptômes initiaux ayant mené au diagnostic étaient la constatation d'une hypotonie ou d'une cardiomégalie sur la radiographie thoracique, avec très souvent une aggravation déclenchée par un épisode infectieux dans plus du tiers des cas. Néanmoins, la révélation de la maladie par des difficultés alimentaires et/ou d'un retard de croissance était faible dans notre série (6% des cas), alors qu'elle est rapportée dans environ la moitié des cas dans les autres séries de la littérature (van den Hout et al 2003, et van der Ploeg, communication orale SSIEM 2012). Ce symptôme était peut être sous-estimé dans notre enquête, car non au premier plan dans la plupart des cas.

Les données clinico-biologiques de l'examen initial étaient en accord avec la littérature (Kishnani et al 2006a, van den Hout et al 2003). La totalité des enfants avait une cardiomyopathie hypertrophique (87,5% dans la série de Kishnani et 100% dans la série de Van Den Hout), et 95% avaient une cardiomégalie (92% et 99% dans les séries respectives de Kishnani et Van Den Hout). L'hypotonie était quasi-constante, concernant 92% des enfants dans notre série contre 88% et 95% pour Kishnani et Van Den Hout. Dans un cas de notre série où l'hypotonie n'était pas rapportée, l'enfant avait été diagnostiqué sur une décompensation cardio-respiratoire sévère nécessitant une ventilation invasive et une sédation rendant difficile l'appréciation du tonus. (Cf tableau 6).

	Van den Hout 2003	Kishnani 2006	France 2012
Age médian	5, 3 [0,6-9,3]	4,7 [0-4,2]	4,2 [0-8,68]
Présentation respiratoire	40%	-	50%
Présentation par difficultés alimentaire	55%	-	6%
Cardiomyopathie hypertrophique	100%	87,5%	100%
Cardiomégalie	99%	92%	95%
Hypotonie	95%	88%	92%

**Tableau 6 : Comparaison des signes au moment du diagnostic des formes infantiles classiques entre notre étude et deux études historiques (d'après les références (Kishnani et al 2006a, van den Hout et al 2003).**

Dans les formes infantiles atypiques, le mode de révélation était également identique à celui décrit précédemment par d'autres auteurs, avec un tableau de myopathie. Le diagnostic était plus tardif que pour les formes classiques (mais avant l'âge de 2 ans), avec une hypotonie franche et une atteinte cardiaque modérée (Slonim et al 2000).

### ***V.3. Evolution***

L'évolution des formes infantiles classiques de la cohorte française est comparable à celle des cohortes rapportées dans la littérature et résumée dans le tableau 7 (d'après une communication orale du Pr van der Ploeg, SSIEM 2012). Après 58 mois [6-88] d'ETS, 72% des cas sont encore vivants, et 44% sont vivants sans assistance respiratoire. Ces résultats sont moins bons que ceux des études initiales sur les effets de l'ETS, mais ces études avaient un faible recul. Par exemple, dans l'étude de Kishnani *et al.*, il est rapporté 99% d'enfants vivants et 88% vivants sans support ventilatoire après 13 mois d'ETS (Kishnani et al 2007). Par la suite, le suivi de cette cohorte a confirmé le déclin de ces enfants avec seulement 67% de patients vivants sans support ventilatoire à 2 ans et 49% à 3 ans (Kishnani et al 2010). Nos

résultats confirment une évolution moins favorable sur le moyen terme que celle espérée initialement. La cohorte française de formes infantiles évolue donc vers le phénotype décrit pour les enfants traités par ETS, avec une bonne évolution sur le plan cardiaque (61% d'enfants répondeurs) mais une évolution secondairement défavorable sur le plan neuromusculaire (31% seulement d'enfants répondeurs), associée à une dégradation progressive de la fonction respiratoire. Les troubles de la sphère ORL deviennent également prépondérants avec des troubles de déglutition potentiellement responsables d'une aggravation de la fonction respiratoire. La déglutition a été récemment explorée chez ces enfants montrant une insuffisance vélopharyngée qui, associée à l'hypomimie faciale, entraîne également un retard de langage (retrouvé dans 50% des cas dans notre étude). Une prise en charge orthophonique est donc primordiale chez ces enfants (van Gelder et al 2012). Notre étude montre donc que, même si la plupart des patients semble initialement répondre favorablement au traitement par ETS, les effets paraissent s'épuiser à moyen ou long terme pour un certain nombre de patients, avec notamment nécessité d'une assistance respiratoire au bout de quelques années. Cette « perte d'efficacité » sur le long terme s'explique potentiellement par une atteinte lentement progressive du système nerveux central, milieu dans lequel diffuse excessivement mal l'ETS en raison du faible passage de la barrière hémato-méningée par l'enzyme recombinante (DeRuisseau et al 2009). Ainsi, une atteinte progressive de la corne antérieure ou du tronc cérébral pourrait expliquer l'évolution progressive vers une hypotonie, une insuffisance respiratoire et une amimie avec troubles de déglutition. Ces atteintes étaient probablement méconnues avant l'ETS car les patients décédaient de l'atteinte périphérique dans la première année de vie. L'apparition de signes d'atteintes du système nerveux central doit nous mener à réfléchir à de nouvelles stratégies thérapeutiques sur le long terme : perfusions intrathécales d'enzyme recombinante ? allogreffe de moëlle ? ETS « 2<sup>ème</sup> génération » avec un passage hémato-méningé facilité ? ou autres approches thérapeutiques telles que la thérapie génique. Dans d'autres maladies lysosomales, ces nouvelles approches thérapeutiques sont déjà réalisées. Dans les mucopolysaccharidoses de type I (MPSI) une allogreffe de moëlle (donneur vivant ou sang de cordon) est proposée si le diagnostic est précoce, le bénéfice sur le devenir cognitif des patients ayant été démontré. Certaines équipes associent une greffe de moëlle avec poursuite de l'ETS ce qui semble donner de meilleurs résultats. D'autres études ont montré le bénéfice de perfusions intrathécales d'ETS dans des modèles animaux de MPSI ce qui a pu conduire à une étude de phase 1 (Dickson and Chen 2011). Dans la maladie de Pompe la thérapie génique semble prometteuse (Byrne et al 2011)

ainsi que l'utilisation de molécules chaperonnes (Khanna et al 2012), mais les études sont encore au stade du modèle animal.

	<b>AGLU1602 n=18</b>	<b>DUTCH n= 16</b>	<b>UK n=20</b>	<b>FRANCE n=18</b>
<b>Age de début de l'enzymothérapie</b>	5,3 [1,2-6,1]	3 [0,1-8, 3]	6,5 [0,5-32]	4,2 [0,7-14,5]
<b>Survie</b>	12/18	13/16	13/20	13/18
<b>Survie sans ventilation</b>	9/18	10/16	6/20	8/18
<b>Age de décès (mois)</b>	20-44 (n=6)	6-48 (n=3)	6-15 (n=7)	7,4-30,2 (n=5)
<b>Nombre d'enfants ayant acquis la marche</b>	10	9/14	4/10	7/13
<b>Age des enfants vivants (années)</b>	1,3 -3,5	0,8-14	3,8 [0,6-9]	4,7 [0,9-4,7]

**Tableau 7 : Comparaison de l'évolution des formes infantiles traitées des séries historiques, néerlandaise, anglaise et française (d'après la référence (van der Ploeg, communication orale SSIEM 2012)).**

L'évolution des formes infantiles atypiques semble un peu plus favorable dans notre étude, avec 1 enfant décédé sur 4, les 3 autres étant vivants sans support ventilatoire. Comme précédemment, l'évolution cardiaque est favorable mais il persiste des difficultés neuromusculaires. Ainsi, 2 patients de notre étude sont considérés comme répondeurs transitoires (dont celui décédé), et les 2 autres ont acquis la marche avec retard (36 et 46 mois). Les troubles ORL sont également présents avec un retard de langage pour 3 enfants (1 donnée manquante). Il est important de pondérer cette impression d'évolution moins sévère devant le petit nombre d'enfants inclus et devant un recul moins important, les formes infantiles atypiques de notre étude ayant bénéficié au moment du recueil d'une durée médiane de 36 mois [20-100] d'ETS.

#### ***V.4. Facteurs pronostiques et adaptation thérapeutique***

Indépendamment de la perte d'efficacité à long terme, la réponse à l'ETS est variable d'un patient à l'autre. Dans notre étude nous avons montré que la précocité du traitement était un

facteur pronostique de meilleure efficacité de l'ETS. Ceci peut potentiellement s'expliquer par une atteinte moins sévère au moment du début du traitement quand il est précoce, et donc plus facile à contrôler. Une autre explication possible est que les enfants traités plus précocement pourraient avoir une immunotolérance plus importante vis à vis de l'enzyme recombinante, les enfants traités plus tardivement semblant être ceux qui développent un taux d'anticorps plus élevé (van der Ploeg, communication orale SSIEM 2012). Ainsi, les facteurs de mauvais pronostic suggérés dans la littérature sont la sévérité de l'atteinte au moment du diagnostic, l'âge précoce d'apparition des symptômes, le recours à une ventilation assistée avant début de l'enzymothérapie, un statut CRIM négatif et un taux élevé d'anticorps contre l'enzyme recombinante (Kishnani et al 2010, Lacana et al 2012, Patel et al 2012, van der Ploeg and Reuser 2008). Les éléments recueillis dans notre étude n'étaient pas suffisamment complets pour clairement identifier le rôle de tous ces facteurs pronostiques de réponse au traitement. Dans notre étude, 6 enfants présentaient une atteinte sévère au moment du diagnostic et n'ont pas été traités après discussion entre l'équipe soignante, les médecins spécialistes et les parents. Cinq cas de décès sont survenus alors que les patients bénéficiaient de l'ETS, le diagnostic avait été fait à l'âge médian de 5,6 mois [1-7]. Le décès était survenu en médiane 10 mois après le début de l'ETS [2-23]. Une assistance respiratoire avait été débutée avant l'ETS pour 1 seul enfant qui n'a pu être sevré ultérieurement. Nos résultats sont en faveur d'une meilleure efficacité de l'ETS quand elle est débutée précocement, tout du moins pour l'efficacité sur l'atteinte respiratoire, et incitent à diagnostiquer ces enfants le plus tôt possible. Les données concernant les statuts CRIM et les taux d'anticorps contre l'enzyme recombinante de ces enfants n'ont pas pu être obtenus en nombre suffisant pour être exploitables. Chez les patients ventilés de façon invasive, le diagnostic avait été posé à l'âge médian de 3 mois, chez des enfants non ventilés au moment du début de l'ETS. Le statut CRIM de ces enfants n'était pas connu. Deux d'entre eux n'avaient pas développé d'anticorps, et 1 enfant avait des taux faiblement positifs (1/600 en 2007, 1/400 en 2012). Il semble donc que si ces facteurs pronostiques ont bien été identifiés, ils ne suffisent pas à présager de l'évolution sous ETS. Dans cette étude, nous avons rencontré des difficultés à récolter les données concernant le statut CRIM et les taux d'anticorps chez les patients alors que cette donnée est importante pour essayer d'approfondir nos connaissances sur l'évolution et les facteurs prédictifs de mauvaise évolution.

Dans notre étude, une augmentation de la posologie de l'ETS a été effectuée chez 3 enfants, soit par augmentation de la fréquence des perfusions (20mg/kg/semaine), soit par augmentation de la dose (30 mg/kg/14 jours). Il n'a pas été observé d'amélioration chez ces 4

patients. Dans les études initiales, il n'avait pas été montré d'amélioration de l'efficacité avec une posologie supérieure à 20mg/kg/14 jours mais les données actuelles de la littérature semblent montrer un bénéfice chez certains patients après majoration de la posologie. (van der Ploeg, communication orale SSEIM 2012).

Un des enfants de l'étude a été traité par immunosuppresseurs après élévation du taux d'IgG à 1/51 200, mauvaise tolérance des perfusions avec des réactions anaphylactiques majeures et régression des acquisitions motrices. Le traitement par methotrexate et rituximab a permis la diminution des anticorps à 1/800 en 6 mois, avec un taux toujours stable au dernier contrôle en novembre 2011. L'immunosuppression par rituximab a été arrêtée en mai 2011 (durée du traitement : 16 mois), puis le methotrexate en Août 2012 (durée du traitement : 31 mois). La diminution des anticorps n'a pas entraîné d'amélioration de la symptomatologie neuro-musculaire, avec un enfant continuant à se dégrader à l'inverse de ce qui a été décrit dans la littérature où la diminution du taux d'anticorps permettait une reprise d'efficacité de l'ETS (Lacana et al 2012, Mendelsohn et al 2009, Messinger et al 2012). Il vient d'être décidé récemment d'augmenter la posologie de l'ETS chez cet enfant. Le suivi du taux d'anticorps permettra de confirmer l'induction d'une tolérance une fois le traitement immunosuppresseur arrêté (Lacana et al 2012, Mendelsohn et al 2009).

Une immunomodulation préthérapeutique a été réalisée chez une enfant diagnostiquée en janvier 2011 et dont la détermination rapide du statut CRIM s'était avérée négative. Un traitement par methotrexate et rituximab a été administré pendant 1 mois. Après un recul de 18 mois d'ETS, l'évolution semble favorable avec un enfant répondeur sur le plan cardiaque et neuro-musculaire, et en ventilation spontanée. La marche autonome a été acquise à l'âge de 18 mois. Le dernier dosage des anticorps contre l'enzyme recombinante en mai 2012 était négatif. Les résultats chez cet enfant ainsi que pour les 2 cas d'immunomodulation préthérapeutique rapportés dans la littérature semblent prometteurs mais le recul est insuffisant pour conclure (Messinger et al 2012).

#### ***V.5. Limites de l'étude et perspectives***

Notre étude présente certaines limites, dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord, notre étude n'était pas exhaustive, et nous ne pouvons pas exclure que d'autres patients aient été diagnostiqués ou traités pendant la durée de l'étude, sans prise en charge dans des centres de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques. Afin d'améliorer l'exhaustivité de notre étude, il serait intéressant de croiser notre liste de patients

avec les données de diagnostic des différents laboratoires français, le nombre de ces derniers proposant un diagnostic enzymologique ou moléculaire étant limité. Nous n'avons pas pu obtenir de données pour 3 patients, mais cela est en cours, et certaines données sont manquantes pour d'autres. Il est donc capital dans l'avenir de compléter le registre de données, notamment en intégrant le génotype, le statut CRIM et les dosages d'anticorps anti-enzyme recombinante.

Malgré cela, beaucoup de questions persistent dans la prise en charge des enfants atteints de maladie de Pompe de forme précoce. La première question est celle d'initier un traitement ou non, en regard de l'évolution plus ou moins favorable et du coût du traitement. La question d'une immunomodulation se pose ensuite, en pré-thérapeutique pour les enfants CRIM négatifs, ou après apparition d'un fort taux d'anticorps et d'un échappement thérapeutique pour tous les enfants. L'efficacité de l'augmentation de la dose de l'ETS n'est pas établie, et ses modalités doivent être précisées : augmentation de la fréquence des injections ? De la posologie par perfusion ? Les deux ? Afin de pouvoir répondre à ces questions, il sera nécessaire de recueillir les données les plus complètes possibles, notamment concernant la biologie (dosage du tetraglucose urinaire, dosage des anticorps, ...). Nous avons également rencontré des difficultés pour comparer les données, chaque centre ayant des pratiques différentes notamment pour l'évaluation du tonus et de la force musculaire, ou pour les mesures réalisées en échographie cardiaque. Il nous semble donc primordial d'homogénéiser les pratiques pour le suivi de ces enfants (mesure systématique de la masse ventriculaire gauche, utilisation d'une échelle validée pour l'évaluation neuro-musculaire, ...) et de colliger ces données prospectivement. Ceci permettrait une meilleure analyse de la cohorte française, afin de mieux évaluer les pratiques actuelles et de les optimiser.

## **VI. CONCLUSION**

Dans cette étude, nous avons pu montrer que les formes infantiles classiques de la maladie de Pompe se manifestent dès les premiers mois de vie par une atteinte cardiaque, respiratoire et musculaire. Le pronostic vital a été amélioré par l'ETS mais la morbidité reste sévère en particulier sur le plan respiratoire avec moins de la moitié des patients vivants sans assistance respiratoire. Une réaggravation des signes neurologiques musculaires, notamment concernant la mobilité et le tonus, est également fréquente à long terme. Deux paramètres semblent contribuer à cette évolution défavorable. A court et moyen terme, la réponse individuelle est variable. Certains facteurs pronostiques ont été décrits (précocité de l'ETS, statut CRIM, réponse immune, ...) mais ils ne semblent pas suffisants pour prévoir la réponse au traitement et restent donc à être identifier plus clairement afin de pouvoir adapter la prise en charge à chaque enfant (par exemple, place de l'immunothérapie pré- et post-ETS). A long terme, il existe une perte d'efficacité probablement liée à une atteinte du système nerveux central, ce qui incite à rechercher de nouvelles approches thérapeutiques ou à les combiner.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S et al (2012) Predicting cross-reactive immunological material (CRIM) status in Pompe disease using GAA mutations: lessons learned from 10 years of clinical laboratory testing experience. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160: 40-49.
- Bonnefoy R, Labarthe F, Paoli F et al (2008) Enzymothérapie substitutive chez un nourrisson atteint de maladie de Pompe : évolution cardiologique. *Arch Pediatr* 15(12):1760-4.
- Byrne BJ, Falk DJ, Pacak CA et al (2011) Pompe disease gene therapy. *Hum Mol Genet* 20(R1):R61-8.
- Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS (2012) Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160: 69-79.
- Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE (2010) Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inherit Metab Dis* 33: 747-750.
- DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K et al (2009) Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci* 106(23):9419-24.
- Dickson PI, Chen AH (2011) Intrathecal enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: translating success in animal models to patients. *Curr Pharm Biotechnol* 12(6):946-55.
- Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM et al (2012) Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology* 78: 1512-1518.
- Hers HG (1963) alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogenstorage disease (Pompe's disease). *Biochem J* 86: 11-16.
- Jack RM, Gordon C, Scott CR, Kishnani PS, Bali D (2006) The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med* 8: 307-312.
- Khanna R, Flanagan JJ, Feng J et al (2012) The Pharmacological Chaperone AT2220 Increases Recombinant Human Acid alpha-Glucosidase Uptake and Glycogen Reduction in a Mouse Model of Pompe Disease. *PLoS One* 7: e40776.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ (2012) The new era of Pompe disease: advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160: 1-7.
- Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M et al (2007) Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68: 99-109.
- Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL et al (2010) Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 99: 26-33.
- Kishnani PS, Howell RR (2004) Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 144: S35-43.
- Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D (2006a) A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 148: 671-676.

- Kishnani PS, Steiner RD, Bali D et al (2006b) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 8: 267-288.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, Michelakakis H et al (2012) Update of the pompe disease mutation database with 60 novel GAA sequence variants and additional studies on the functional effect of 34 previously reported variants. *Hum Mutat* 33: 1161-1165.
- Lacana E, Yao LP, Pariser AR, Rosenberg AS (2012) The role of immune tolerance induction in restoration of the efficacy of ERT in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160: 30-39.
- Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS (2009) Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med* 360: 194-195.
- Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W et al (2012) Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med* 14: 135-142.
- Patel TT, Banugaria SG, Case LE, Wenninger S, Schoser B, Kishnani PS (2012) The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review. *Mol Genet Metab* 106: 301-309.
- Raben N, Wong A, Ralston E, Myerowitz R (2012) Autophagy and mitochondria in Pompe disease: nothing is so new as what has long been forgotten. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160: 13-21.
- Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F (2000) Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 137: 283-285.
- van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HL, Reuser AJ, van der Ploeg AT (2010) Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis* 33: 597-602.
- van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT (2000) Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet* 356: 397-398.
- van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP et al (2003) The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 112: 332-340.
- van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D et al (2010) A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 362: 1396-1406.
- van der Ploeg AT, Reuser AJ (2008) Pompe's disease. *Lancet* 372: 1342-1353.
- van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ et al (2012) Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inherit Metab Dis* 35: 505-511.
- Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A et al (2008) Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 38: 1236-1245.
- Young SP, Piraud M, Goldstein JL et al (2012) Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160: 50-58.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
de la Faculté de médecine de TOURS**

**Résumé :**

**État des lieux des formes pédiatriques de maladie de Pompe en France en 2012.**

**Introduction :** La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale. Les formes infantiles se manifestent par une cardiomyopathie, une hypotonie et une atteinte respiratoire, menant au décès dans la première année de vie. Une enzymothérapie substitutive (ETS) est disponible depuis 2004 et a permis d'améliorer le pronostic. La réponse au traitement reste variable et les facteurs pronostiques de réponse au traitement ne sont pas encore clairement identifiés. Une étude de la cohorte française devrait permettre d'apporter une partie de ces réponses.

**Patients et Méthodes :** Nous avons recueillis rétrospectivement les données concernant le diagnostic, les signes cliniques, le traitement et l'évolution des enfants atteints de maladie de Pompe diagnostiqués depuis 2004, et suivis dans les centres de référence et de compétences français.

**Résultats :** Trente trois cas de maladie de Pompe pédiatrique ont été identifiés et des données ont pu être obtenues pour 30 d'entre eux. Il s'agissait de 24 formes infantiles classiques, 4 formes infantiles atypiques et 2 formes juvéniles. Dans les formes infantiles, les symptômes révélant la maladie étaient principalement une défaillance respiratoire (50%), cardiaque (25%) ou musculaire (13%). Au moment du diagnostic, tous les enfants avaient une cardiomyopathie hypertrophique, une hypotonie était présente dans 92% des cas, et 29% avaient une assistance respiratoire. Six enfants n'ont pas reçu d'ETS en raison de la sévérité initiale au diagnostic et sont décédés à l'âge médian de 6,5 mois [5,9–9,5]. Parmi les 18 enfants traités pour une forme infantile classique, 61% ont bien répondu sur la plan cardiaque, 50 % sont en ventilation spontanée, et seuls 31% ont bien répondu sur le plan du tonus avec un recul médian de 5 ans [0,5-7,6]. Cinq enfants (28%) sont décédés après une durée médiane d'ETS de 9,9 mois [2-22,6]. Les seuls facteurs pronostiques identifiés étaient la précocité du diagnostic et de la mise en œuvre de l'ETS qui étaient corrélées à l'efficacité sur l'atteinte respiratoire ( $p=0.05$ ,  $r=-0.47$ ).

**Conclusion :** Le traitement par ETS a permis d'améliorer le pronostic des enfants atteints de maladie de Pompe, et ce d'autant plus qu'il était débuté précocement. D'autres facteurs pronostiques sont en cours d'évaluation afin d'adapter au mieux la prise en charge de chaque enfant.

**Mots clés : Maladie de Pompe, formes infantiles, enzymothérapie substitutive, cardiomyopathie hypertrophique.**

**Jury :** Président : Monsieur le Professeur Alain CHANTEPIE  
Membres : Madame le Professeur Annick TOUTAIN  
Madame le Docteur Hélène OGIER DE BAULNY  
Monsieur le Professeur François LABARTHE

**Date de la soutenance :** 19 Octobre 2012