

# La maladie de Pompe

*Glycogénose de type 2*

*Déficit en alpha-glucosidase acide*

*Déficit en maltase acide*

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur la maladie de Pompe. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

## La maladie

### ● Qu'est-ce que la maladie de Pompe ?

La maladie de Pompe (ou glycogénose de type 2, ou déficit en alpha glucosidase acide, ou déficit en maltase acide), est une maladie génétique héréditaire qui touche principalement les muscles. Elle entraîne une faiblesse musculaire progressive (myopathie) et des difficultés respiratoires. Chez le nourrisson, atteint de la forme grave, le muscle du cœur (myocarde) est aussi touché, ce qui entraîne des troubles cardiaques sévères.

La maladie de Pompe est très variable d'un malade à l'autre. Plus la maladie apparaît tôt, plus elle est sévère. On distingue la forme infantile sévère du nourrisson (avant l'âge de six mois), qui touche le cœur, des formes tardives de l'enfant, de l'adolescent (forme tardive juvénile) et de l'adulte (forme tardive adulte) qui n'ont généralement pas de manifestations cardiaques.

### ● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence de la maladie (nombre de malades dans une population donnée à un moment précis) est très difficile à estimer du fait de la grande variabilité de l'espérance de vie des personnes, notamment selon l'âge auquel elles sont atteintes. Néanmoins, on peut dire qu'elle est très variable d'un pays à l'autre.

Selon une étude réalisée aux Pays-Bas, la prévalence à la naissance y est estimée à un sur 138 000 naissances pour la forme infantile. Selon la même source, l'incidence vie durant (nombre de personnes qui auront la maladie au cours de leur vie) des formes tardives est estimée à un sur 57 000.

### ● Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout en France et dans le monde ?

La maladie peut se révéler à tout âge et touche aussi bien les filles que les garçons.

## ● A quoi est-elle due ?

La maladie de Pompe est d'origine génétique. Elle est due à l'altération (mutation) du gène *GAA* localisé sur le chromosome 17. Le gène contient le « code » qui donne les instructions pour produire la protéine alpha-glucosidase acide (autrefois appelée maltase acide). Les protéines ont des fonctions très variées : elles contribuent au fonctionnement normal de chaque cellule, et plus globalement, de l'organisme. La protéine alpha-glucosidase acide est une enzyme, c'est-à-dire qu'elle est chargée d'accélérer la transformation d'une substance particulière en une autre substance. Elle accélère la transformation d'un sucre, le glycogène, en un autre sucre, le glucose qui est l'énergie utilisable par les muscles. Le glycogène est la forme de stockage des sucres que nous mangeons : il se fait essentiellement dans les cellules musculaires et le foie.

L'alpha-glucosidase exerce sa fonction dans des compartiments particuliers de la cellule, les lysosomes. Les lysosomes sont des petits sacs, pleins d'enzymes, qui fonctionnent comme des usines de transformation qui éliminent ou recyclent les substances de la cellule.

Des mutations du gène *GAA* provoquent l'absence ou le fonctionnement anormal de l'alpha-glucosidase acide. Le glycogène n'est plus transformé et il s'accumule dans les lysosomes (*figure 1*), c'est pourquoi on dit que la maladie de Pompe est une maladie de « surcharge » lysosomale. Cette surcharge des lysosomes devient toxique pour les cellules. Le nom de la maladie, glycogénose, signifie « surcharge en glycogène ».

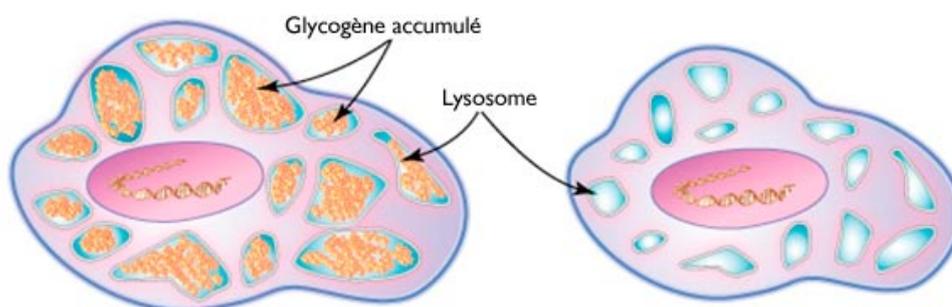


Figure 1 :

*A gauche, une cellule malade dont les lysosomes sont chargés de glycogène accumulé. A droite, une cellule normale au sein de laquelle la dégradation et l'évacuation du glycogène se fait correctement.*

L'anomalie génétique est présente dans toutes les cellules, mais son effet est plus important dans les cellules musculaires. Plus de 150 mutations différentes du gène *GAA* ont été recensées comme responsables de la maladie de Pompe, ce qui explique la grande variabilité des manifestations d'une personne à l'autre.

## ● Est-elle contagieuse ?

Non, la maladie de Pompe est une maladie génétique et n'est donc pas contagieuse.

## ● Quelles en sont les manifestations ?

La maladie de Pompe touche les muscles du squelette, en particulier les muscles respiratoires (principalement le diaphragme et les muscles intercostaux) et, dans les formes les plus graves, elle touche le muscle du cœur (myocarde). Cela entraîne des troubles moteurs, respiratoires et, pour les formes les plus sévères, des troubles cardiaques. Tous les malades ne développent pas les mêmes symptômes au même moment et la progression diffère. On distingue la forme infantile sévère du nourrisson (avant l'âge de six mois), qui touche le

cœur, des formes tardives de l'enfant, de l'adolescent (forme tardive juvénile) et de l'adulte (forme tardive adulte).

### La forme infantile

L'enfant est normal à la naissance. Les premières manifestations de la maladie apparaissent généralement chez le nourrisson de un à deux mois.

#### - Les troubles moteurs

La maladie se manifeste par une diminution du tonus musculaire (hypotonie, l'enfant paraît mou) et une faiblesse musculaire qui se traduit par un déficit des acquisitions au plan moteur : il a, par exemple, une difficulté à maintenir la tête, à se retourner, puis à s'asseoir.

#### - L'atteinte respiratoire

Les muscles respiratoires, peuvent être touchés. Les bronches sont alors encombrées et le nourrisson peut beaucoup tousser. Cette atteinte respiratoire conduit rapidement à ce que les poumons ne remplissent plus leur fonction correctement (insuffisance respiratoire), qui s'accompagne souvent d'infections des poumons.

#### - Les troubles de l'alimentation

Les muscles de la bouche et de la gorge peuvent être touchés. Cela peut empêcher le nourrisson de téter (suction) et d'avaler (déglutition) correctement. Ces troubles rendent la croissance du nourrisson difficile, sa prise de poids est retardée par rapport à la moyenne, même lorsqu'il est nourri par sonde (*voir « Le traitement, la prise en charge, la prévention »*).

#### - L'atteinte cardiaque

La sévérité de la forme infantile classique est due au fait que le muscle du cœur (myocarde) est touché (cardiomyopathie). Le volume du cœur augmente (cardiomégalie) car ses parois s'épaississent (cardiomyopathie hypertrophique), ce qui obstrue progressivement le ventricule cardiaque gauche et l'empêche de fonctionner correctement (il envoie normalement le sang à tout le reste de l'organisme). Ce dysfonctionnement progresse rapidement vers l'insuffisance cardiaque et entraîne d'autres anomalies cardiaques comme des troubles du rythme cardiaque (arythmies) avec un risque de mort subite.

#### - Les autres manifestations

L'audition peut être affectée.

Une variante de la forme infantile peut apparaître dans la première année du nourrisson (c'est la *forme infantile non classique*). Les troubles sont les mêmes que pour la forme classique mais le cœur est moins touché. Une augmentation du volume du foie (hépatomégalie) ou de la langue (macroglossie) peuvent apparaître mais elles n'ont pas de conséquences.

Les enfants traités par enzymothérapie substitutive (*voir le chapitre « Le traitement, la prise en charge, la prévention »*) vivent plus longtemps et semblent avoir un développement intellectuel normal, mais il est encore trop tôt pour évaluer le développement sur le long terme.

### La forme tardive juvénile

La forme tardive juvénile se déclare avant vingt ans, parfois chez le jeune enfant. Cette forme se caractérise surtout par une faiblesse musculaire et des troubles de la marche (troubles moteurs) et une atteinte respiratoire. Les troubles moteurs précèdent le plus souvent

l'atteinte respiratoire. Le cœur n'est généralement pas touché.

- *Les troubles moteurs et orthopédiques*

La faiblesse musculaire touche essentiellement les muscles qui servent à relier les membres au tronc (les muscles dits « des ceintures »). Elle se manifeste d'abord par une atteinte des muscles des hanches et du bassin et entraîne des difficultés à marcher, à monter des escaliers ou à se lever d'une chaise. Une fatigue ou des crampes peuvent aussi être les premières manifestations de la maladie. En évoluant, le malade peut avoir besoin de cannes ou d'un fauteuil roulant pour se déplacer.

Les muscles qui maintiennent les vertèbres sont souvent atteints, ce qui peut entraîner une déviation de la colonne vertébrale en forme de « S » (scoliose), en forme de bosse dans le dos (cyphose) ou d'une cambrure exagérée du bas du dos (lordose). De plus, si les troubles moteurs ne sont pas pris en charge, cela peut entraîner la rétraction de certains muscles des hanches, des jambes, des pieds, des coudes et des mains, et une certaine raideur des articulations. A terme, cela limite encore plus certains mouvements.

- *L'atteinte respiratoire*

L'insuffisance respiratoire, due à la faiblesse des muscles respiratoires, est fréquente mais pas constante. Elle apparaît après la faiblesse musculaire des membres, rarement avant. Elle évolue avec le temps. L'enfant ou l'adolescent peut s'essouffler rapidement (dyspnée), surtout lors d'un effort, mais parfois aussi en position allongée, et avoir des pauses respiratoires (apnées) pendant le sommeil. Ceci s'accompagne de fréquentes infections respiratoires.

- *Les autres manifestations*

L'atteinte musculaire, si elle touche les muscles de la gorge, peut entraîner des problèmes pour avaler (troubles de la déglutition). Certains aliments, surtout lorsqu'ils sont solides, peuvent avoir du mal à passer (dysphagie), ou ne pas suivre le bon chemin (fausses routes). Outre la gêne directe engendrée comme la fatigue et/ou l'appréhension à manger, cette atteinte peut gêner la prise de poids : l'enfant ou l'adolescent n'arrive pas à maintenir son poids et, si l'atteinte se manifeste avant l'adolescence, elle peut entraîner un retard de croissance. De plus, les fausses routes peuvent favoriser l'apparition d'infections respiratoires et représentent donc une complication supplémentaire.

Une atteinte des muscles de la gorge peut également provoquer une gêne pour parler (troubles de l'élocution) ou une légère modification de la voix.

L'augmentation du volume du foie (hépatomégalie) et de la langue (macroglossie) peuvent s'observer chez ces personnes.

A cela peut s'ajouter, notamment au niveau du cerveau, une malformation de la paroi de certains vaisseaux sanguins, appelée anévrisme qui, s'il se rompt (rupture d'anévrisme), peut mettre la vie en péril. Cela reste néanmoins exceptionnel.

Enfin, une atteinte cardiaque est parfois possible, mais elle est beaucoup moins sévère que celle des formes infantiles. Dans ce cas, une augmentation du volume du cœur (cardiomégalie) peut survenir mais le mauvais fonctionnement du cœur (cardiomyopathie hypertrophique) reste modéré et peut se traiter si besoin est.

### **La forme tardive adulte**

Elle se déclare après 20 ans (généralement autour de 30-40 ans). En fait, il n'est pas rare que les personnes atteintes d'une forme tardive diagnostiquée à l'âge adulte, aient déjà

eu des manifestations de la maladie pendant l'enfance (notamment une scoliose, ou des difficultés dans la pratique du sport, voir plus haut).

#### - *Les troubles moteurs*

Les premiers symptômes de la maladie chez les adultes sont souvent ceux de la myopathie qui touche les membres inférieurs (notamment les muscles des ceintures, *voir plus haut*) : les personnes éprouvent des difficultés à marcher, à monter des escaliers ou à se lever d'une chaise. Avec l'évolution de la maladie, les personnes peuvent avoir besoin de cannes ou d'un fauteuil roulant pour se déplacer. Les adultes ne présentent généralement pas de troubles articulaires.

#### - *L'atteinte respiratoire*

Les personnes peuvent éprouver une difficulté à respirer (dyspnée), notamment en position couchée, des maux de têtes (céphalées) matinaux et une fatigue (asthénie) avec des phases de somnolence pendant la journée. Les malades peuvent s'essouffler rapidement et avoir des pauses respiratoires (apnées) pendant le sommeil. Chez ces personnes, la toux peut être moins efficace (lorsque les muscles respiratoires sont plus faibles) : elle ne permet pas d'expulser correctement les sécrétions produites par l'appareil respiratoire ce qui favorise les fréquentes infections respiratoires. L'atteinte respiratoire évolue souvent vers l'insuffisance respiratoire (les poumons ne remplissent plus leur fonction correctement) qui est la première cause de décès. De brusques dégradations de la capacité respiratoire peuvent survenir (insuffisance respiratoire aiguë), ce qui constitue un risque supplémentaire pour la vie de la personne.

## ● **Quelle est son évolution ?**

Plus la maladie se déclare tôt, plus elle est sévère et évolue rapidement.

### **La forme infantile**

C'est la forme la plus sévère. Sans traitement spécifique, l'espérance de vie est très courte, inférieure à deux ans dans la plupart des cas. Dans la forme infantile classique, la cardiomyopathie évolue vers une insuffisance cardiaque, c'est-à-dire que le cœur ne remplit plus sa fonction de pompe, ce qui cause le décès. Parfois, c'est une insuffisance combinée cardio-respiratoire à évolution rapide qui entraîne le décès (forme infantile non classique, voir le chapitre « *Quelles en sont les manifestations ?* »).

Le traitement par enzymothérapie substitutive (TES, voir le chapitre « *Le traitement, la prise en charge, la prévention* ») a modifié cette histoire naturelle de la maladie et donne de bons résultats chez certains bébés, pour lesquels il permet une amélioration de la qualité de la vie et un allongement de l'espérance de vie. Dès lors, les médecins observent une augmentation de la fréquence de certains symptômes, jusque là rares, tels que des problèmes d'audition ou l'apparition d'une déminéralisation des os (ostéopénie et ostéoporose). L'ostéoporose rend les os plus fragiles et augmente le risque de fracture.

### **La forme tardive juvénile**

Elle progresse plus lentement. L'espérance de vie des enfants et adolescents est très variable et il est difficile de donner une estimation. Toutefois, un enfant touché entre l'âge de deux et 20 ans peut vivre longtemps si les troubles respiratoires sont pris en charge. La ventilation assistée est souvent nécessaire (voir « *Quelles sont les autres modalités de prise en charge ?* ») et le décès peut survenir prématurément à cause de l'insuffisance res-

piratoire. La maladie conduit souvent à l'utilisation du fauteuil roulant. Le traitement par enzymothérapie modifie cette évolution en améliorant la qualité et l'espérance de vie.

### La forme tardive adulte

Les formes tardives progressent plus lentement. L'espérance de vie est très variable, car elle dépend de la sévérité de l'atteinte pulmonaire, et il est difficile de donner une estimation. L'insuffisance respiratoire est la première cause de décès chez ces personnes et diminue de fait leur espérance de vie. Les adultes peuvent continuer longtemps à se déplacer sans aide mais il arrive souvent qu'il soit nécessaire d'utiliser des cannes ou un fauteuil roulant au bout d'un certain temps. La ventilation assistée est souvent nécessaire (*voir « Quelles sont les autres modalités de prise en charge ? »*).

Là encore, le traitement par enzymothérapie substitutive modifie l'évolution de la maladie, améliore la qualité de vie et allonge l'espérance de vie.

## ● Comment expliquer les manifestations ?

Le déficit total ou partiel de la protéine alpha-glucosidase acide est responsable de la maladie. Il provoque l'accumulation de glycogène dans les lysosomes. Cette accumulation entraîne une augmentation du volume et du nombre des lysosomes. Les mécanismes par lesquels l'accumulation de glycogène entraîne un dysfonctionnement des muscles ne sont pas entièrement compris. Les lysosomes, trop nombreux et trop gros à l'intérieur d'une cellule, pourraient se rompre et libérer leur contenu ce qui dégraderait le tissu musculaire. Une autre hypothèse est que tous ces lysosomes trop gros constitueraient des zones peu contractiles dans les muscles, ce qui réduirait la force musculaire.

La différence de sévérité entre la forme infantile et les formes tardives (*voir « Quelles en sont les manifestations ? »*) est due au fait que dans la forme infantile, le déficit de l'enzyme alpha-glucosidase acide est presque total (il en reste moins de 1 % qui fonctionne normalement) alors que dans les formes tardives, le déficit est moindre (il reste moins de 30 % de protéine fonctionnant normalement).

## Le diagnostic

### ● Comment fait-on le diagnostic de la maladie de Pompe ?

Le diagnostic est évoqué à partir des manifestations qui sont différentes en fonction de l'âge : atteintes cardiaques, respiratoires et musculaires pour la forme infantile, atteintes musculaires et/ou respiratoires pour les formes tardives. La confirmation du diagnostic se fait par la mesure de l'activité enzymatique de l'alpha-glucosidase acide, le plus souvent, et le plus simplement, sur un prélèvement de sang, mais il peut aussi se faire sur un prélèvement d'échantillons de peau (biopsie cutanée) ou de muscle (biopsie musculaire), et par une analyse génétique pour confirmer le diagnostic. A priori, les biopsies, quand elles ne sont pas nécessaires, sont évitées, notamment chez l'enfant.

La *prise de sang* permet de prélever des globules blancs (les leucocytes) où l'activité enzymatique peut être mesurée. Quelques millilitres ou, parfois même, seulement quelques gouttes de sang, déposées sur un papier buvard, suffisent pour faire l'analyse. Ce test est de plus en plus fiable.

Lorsque cela est nécessaire, la *biopsie cutanée* est utilisée, surtout chez l'adulte, pour

confirmer le résultat obtenu à partir du prélèvement sanguin. Elle est simple à réaliser, sans aucun danger et ne laisse qu'une cicatrice minime. Elle se fait sous anesthésie locale. La plupart du temps elle se fait à l'aide d'un « punch », petit cylindre creux de quatre à cinq mm qui traverse la peau pour extraire une petite quantité de l'épaisseur cutanée. Les cellules prélevées sont « mises en culture » (culture de fibroblastes) mais il faut attendre de quatre à six semaines pour connaître le résultat de la mesure de l'activité enzymatique dans les cellules.

La *biopsie musculaire* consiste à prélever sous anesthésie un petit fragment de muscle qui est ensuite analysé pour rechercher une surcharge en glycogène des lysosomes et mesurer l'activité enzymatique de la protéine alpha-glucosidase acide dans ce fragment. Toutefois, l'augmentation de la quantité de glycogène n'est pas toujours visible dans le cas d'une forme tardive, et le diagnostic n'est donc pas toujours posé après l'analyse d'une biopsie musculaire. La biopsie musculaire est une méthode invasive, c'est-à-dire qu'il est nécessaire de pénétrer dans l'organisme, ce geste nécessite une anesthésie locale chez l'adulte. Chez les quelques enfants sur lesquels elle est réalisée, elle peut s'avérer particulièrement délicate et nécessite une anesthésie générale.

Si les examens biologiques montrent une disparition ou une diminution de l'activité de la protéine alpha-glucosidase acide, l'analyse génétique est toujours pratiquée pour confirmer le diagnostic. Le test se fait sur un échantillon sanguin duquel on extrait l'ADN des cellules pour analyser les mutations du gène *GAA*.

## ● Quels sont les autres examens complémentaires ? A quoi vont-ils servir ?

Devant la gravité des symptômes chez le nourrisson, le diagnostic sera évoqué et confirmé rapidement par la mesure de l'activité enzymatique et/ou le test génétique. Néanmoins, des examens complémentaires sont pratiqués, notamment pour évaluer la cardiomyopathie :

- ♦ une *radiographie du thorax* qui permet de voir l'augmentation du volume du cœur.
- ♦ un *électrocardiogramme (ECG)* qui enregistre l'activité cardiaque à l'aide d'électrodes posées sur les poignets. L'ECG est réalisé très facilement en quelques minutes en position allongée. Il permet de mettre en évidence des signes d'augmentation du volume du ventricule droit du cœur (dont le volume augmente en raison du sang qui s'accumule en amont des poumons).
- ♦ une *échocardiographie* qui permet de visualiser la structure du cœur et les éventuelles anomalies à l'aide d'ultrasons. Cet examen est indolore et ne présente aucun danger.

Dans les formes tardives, le diagnostic peut s'avérer plus difficile, et il n'est pas rare que d'autres examens soient réalisés pour éliminer d'autres maladies avant de suspecter la maladie de Pompe :

- si une myopathie est suspectée, les examens qui peuvent être pratiqués sont :

- ♦ un *électromyogramme (EMG)* ou une *imagerie par résonance magnétique (IRM)* pour évaluer l'atteinte des muscles. Un EMG mesure l'activité électrique des muscles qui leur est nécessaire pour bien fonctionner durant leur contraction. Cette mesure se fait à l'aide de petites aiguilles (électrodes) mises en contact avec les différents muscles. L'IRM est un examen qui permet d'obtenir des ima-

ges précises d'organes, en plaçant le malade dans un appareil produisant un champ magnétique. C'est un examen indolore et non invasif (aucun dispositif n'est introduit dans l'organisme).

♦ des analyses biologiques. La quantité dans le sang d'une enzyme, la créatine kinase (CK) est mesurée car elle augmente lorsque des muscles sont abîmés, mais cette mesure n'est pas spécifique (elle peut augmenter après un exercice important par exemple).

- l'évaluation de l'atteinte respiratoire se fait grâce :

♦ aux *explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)* qui visent à déterminer les différents paramètres qui reflètent le fonctionnement du poumon. Elles consistent à analyser les capacités pulmonaires (par spirométrie) et les gaz du sang. La spirométrie est un test simple (réalisé en soufflant dans un tuyau l'air contenu dans les poumons) qui permet d'évaluer plusieurs paramètres de la fonction respiratoire comme la quantité d'air entrant (inspiration) et sortant (expiration) des poumons. L'analyse des gaz du sang mesure le taux d'oxygène dans le sang (pression artérielle en oxygène, PaO<sub>2</sub>) et la saturation du sang en oxygène (SaO<sub>2</sub>). Ceci permet de voir si l'altération du fonctionnement des poumons entraîne une insuffisance respiratoire. Cette analyse est effectuée grâce à un prélèvement capillaire (on pique avec une petite aiguille une zone riche en petits vaisseaux sanguins, un doigt par exemple).

♦ et à la polysomnographie (ou polygraphie du sommeil) qui vise à déterminer certains troubles du sommeil, dont les apnées. Cet examen enregistre, pendant le sommeil, plusieurs paramètres comme le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, l'activité du cerveau (électroencéphalogramme ou EEG), l'activité des muscles des bras et des jambes (grâce à un EMG). Pour cela, la personne est hospitalisée pour une nuit durant laquelle des électrodes - ou capteurs métalliques - sont attachés à différentes parties du corps (tête, poitrine, jambes...) afin d'enregistrer différents signaux pendant son sommeil.

- les examens cardiaques (radiographie du thorax, ECG et échocardiographie) sont pratiqués pour vérifier le fonctionnement du cœur, normal le plus souvent.

## ● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

La maladie de Pompe affectant les muscles, le système respiratoire et parfois le cœur, il est possible de la confondre avec d'autres maladies.

La **forme infantile** peut être confondue avec une cardiomyopathie hypertrophique idiopathique, qui n'est pas associée à une faiblesse musculaire, ou avec la maladie de Werdnig-Hoffmann (ou amyotrophie spinale proximale type 1), qui, elle, n'affecte pas le cœur (pour en savoir plus sur cette maladie, consulter l'article tout public sur [l'amyotrophie spinale proximale](#)).

La **forme tardive chez l'enfant** peut être confondue avec :

- la maladie de Danon, qui est également une maladie de surcharge lysosomale et qui apparaît pendant l'enfance. Elle se distingue de la maladie de Pompe car l'enfant malade a une atteinte cardiaque sévère et un retard mental.

- la glycogénose de type 3 qui entraîne une faiblesse musculaire souvent modérée mais elle s'accompagne d'une atteinte hépatique avec un gros foie et une baisse de la quantité de

glucose dans le sang (hypoglycémie).

Les **formes tardives (chez l'enfant et l'adulte)** peuvent être confondues avec d'autres causes de myopathie (comme, par exemple, la dystrophie des ceintures). Mais les manifestations respiratoires de la maladie de Pompe permettent d'écarter de nombreuses maladies.

Dans tous les cas, le dosage de l'activité enzymatique (sur un prélèvement sanguin ou sur une biopsie) permet de poser le diagnostic correctement.

## ● **Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?**

Oui, il est possible de dépister cette maladie chez les personnes à risque (frères et sœurs du malade) avant qu'elle ne se déclare. Dans la grande majorité des cas, ce diagnostic, réalisé avant l'apparition des symptômes (test pré-symptomatique), se fait grâce au dosage enzymatique (voir plus haut). Il est recommandé de le faire, même chez les mineurs, afin de permettre le meilleur traitement possible avant d'avoir des manifestations trop sévères.

Dans certains cas, ce diagnostic repose sur l'analyse génétique. Elle permet d'identifier dans la famille du malade les porteurs sains et les personnes atteintes de la maladie qui n'auraient pas encore développé les manifestations (frères et sœurs du malade). A cause de ses implications psychologiques (avec ce test, une personne peut apprendre qu'elle est atteinte de la maladie sans pour autant se sentir malade), le dépistage ne doit se faire qu'en respectant un certain nombre de principes. Le candidat doit être adulte et donner un consentement éclairé, c'est-à-dire donner son accord après avoir reçu toutes les informations nécessaires sur le déroulement du test et ses conséquences. Si la personne concernée est mineure, ce sont les parents (ou représentants de l'autorité parentale) qui doivent donner leur consentement. Les résultats doivent être confidentiels et n'être communiqués qu'à l'intéressé. Le dépistage ne peut être réalisé que dans le cadre de consultations pluridisciplinaires regroupant des généticiens, des neurologues, des psychiatres et des psychologues. Le candidat doit attendre un certain temps avant d'avoir le résultat et peut à chaque étape renoncer à connaître ce résultat.

Pour les mineurs, le recours à l'analyse génétique reste exceptionnel, bien que la loi le prévoit étant donné qu'il existe un traitement qui apporte des bénéfices aux personnes atteintes (le traitement enzymatique substitutif). C'est en effet le dosage enzymatique qui est préféré.

## Les aspects génétiques

### ● **Quels sont les risques de transmission aux enfants ?**

La maladie de Pompe est due à une anomalie génétique héréditaire : une mutation du gène *GAA*. La transmission de la maladie de Pompe se fait de façon autosomique récessive. Le terme « autosomique » signifie que le gène en cause dans la maladie n'est pas situé sur les chromosomes sexuels (les chromosomes X et Y). La maladie peut donc apparaître aussi bien chez un garçon que chez une fille. Nous portons tous deux copies de chaque gène (dont le gène *GAA* impliqué dans la maladie de Pompe) : une copie est héritée de la mère et une copie est héritée du père. Le terme « récessif » signifie que les deux copies du gène doivent être mutées pour que la maladie apparaisse. Ainsi, les parents d'un enfant atteint de la maladie ne sont pas malades eux mêmes, mais ils sont tous les deux porteurs d'un

exemplaire du gène muté (figure 2). Ils sont hétérozygotes. Seuls les enfants ayant reçu le gène muté, à la fois de leur père et de leur mère, sont atteints. Ils sont homozygotes. Le risque d'avoir un enfant atteint de la maladie de Pompe est de un sur quatre à chaque grossesse lorsque les deux parents sont porteurs de la mutation.

Un adulte atteint de la maladie, s'il choisit de fonder une famille, transmet l'une des deux copies anormales du gène *GAA* à son enfant. Celui-ci est malade seulement s'il reçoit une autre copie anormale de son autre parent.

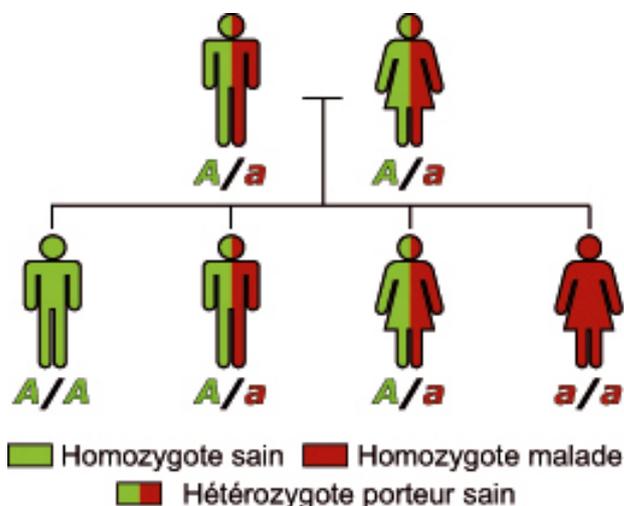


Figure 2 : Illustration de la transmission autosomique récessive.

Les deux parents portent le gène muté (« a »), mais ils ne sont pas malades (on dit qu'ils sont hétérozygotes). L'enfant a/a a reçu les deux gènes mutés de son père et de sa mère : il est atteint de la maladie de Pompe (on dit qu'il est homozygote). Les enfants A/a ne sont pas malades mais sont porteurs du gène muté et risquent de le transmettre à leur descendance. L'enfant A/A n'a hérité d'aucun gène muté, ni celui de sa mère, ni celui de son père : il n'est pas malade et ne risque pas de transmettre la maladie.

Source : Orphanet school. <http://www.orpha.net/orphaschool/formations/transmission/Ressources/2-AR/ARO.png>

## ● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si un couple a déjà eu un enfant atteint de la maladie de Pompe, il est possible de faire un diagnostic prénatal pour les grossesses ultérieures. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est atteint ou non de la maladie. Il consiste à rechercher l'absence ou la diminution de l'activité de l'alpha-glucosidase acide (dosage enzymatique) ou la mutation génétique (si elle est identifiée au préalable chez l'enfant atteint) grâce à un prélèvement au niveau du futur placenta (choriocentèse) ou du liquide amniotique (amniocentèse) chez la mère, en début de grossesse.

La choriocentèse permet le prélèvement de cellules du futur placenta (prélèvement de villosités chorales ou biopsie du trophoblaste). Cet examen a l'avantage de se pratiquer tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le prélèvement se fait par voie vaginale (un « tube » est introduit dans le vagin, comme lors d'un frottis) ou à travers la paroi abdominale de la mère, selon la position du placenta. Le test est généralement réalisé vers la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles). C'est le moyen privilégié pour le dosage enzymatique.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide entourant le fœtus (liquide amniotique). Le prélèvement se fait à travers la paroi abdominale de la mère. Cet examen est proposé vers la 15<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Ce moyen est moins fiable pour la mesure de l'activité enzymatique, on préfère donc réaliser l'analyse génétique à ce stade.

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter en consultation de diagnostic prénatal au préalable. Ils sont réalisés sous échographie et aucun prélèvement n'est réalisé directement sur le fœtus. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et s'il s'avère que le fœtus est porteur de la maladie, les parents qui le souhaitent peuvent demander une interruption médicale de grossesse (IMG).

## ● **Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

Si un enfant est atteint de la maladie de Pompe, cela signifie que ses deux parents sont porteurs d'une copie anormale du gène *GAA*. Le risque pour chacun des frères et sœurs du malade d'être également atteint de la maladie de Pompe est de un sur quatre. Ils ont un risque de un sur deux d'être porteurs de la mutation (hétérozygotes sains). Ce statut peut être déterminé par la recherche de la (ou des) mutation(s) identifiée(s) chez l'enfant atteint et ses parents. Chacun d'entre eux peut donc vouloir connaître la nature des copies du gène *GAA* qu'il porte et demander à faire un test génétique pré-symptomatique, s'il (elle) est adulte. Cette demande doit être discutée en consultation de génétique.

## Le traitement, la prise en charge, la prévention

### ● **Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?**

A côté des traitements symptomatiques (traitements qui consistent à soulager au mieux les manifestations de la maladie, voir « *Quelles sont les autres modalités de prise en charge de cette maladie ?* »), un traitement de remplacement (substitution) de l'enzyme ou thérapie enzymatique substitutive (TES, ou enzymothérapie substitutive) est disponible : l'alpha-glucosidase alfa a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe et aux Etats-Unis en 2006. Au départ, elle a été utilisée seulement chez les nourrissons atteints de la forme infantile, mais elle est aujourd'hui utilisée pour traiter toutes les formes de la maladie. Cette thérapie vise à remplacer l'enzyme alpha-glucosidase acide altérée dans les cellules de la personne malade, par une enzyme de substitution qui, elle, fonctionne bien. Le remplacement se fait en injectant dans une veine (perfusion) une solution contenant l'enzyme de substitution. Comme la durée de vie de la protéine est courte dans l'organisme (elle reste peu de temps intègre dans l'organisme), la perfusion est répétée toutes les deux semaines.

### ● **Quels bénéfices attendre du traitement ?**

L'enzymothérapie substitutive permet une amélioration très importante de l'état du malade chez environ un nourrisson sur trois, et probablement une stabilisation de la maladie dans la forme de l'adulte. Cependant, si ce traitement est interrompu, la maladie progresse à nouveau. Les études ont montré que le traitement substitutif améliore considérablement les fonctions cardiaque, motrice et respiratoire, la survie, ainsi que la croissance chez un tiers des enfants atteints de la forme infantile. De plus, le traitement améliore la distance de marche et semble stabiliser l'atteinte respiratoire des personnes atteintes d'une forme tardive. Etant donnée l'AMM (autorisation de mise sur le marché) relativement récente du médicament, il est encore trop tôt pour connaître le bénéfice sur l'espérance de vie des personnes traitées.

## ● Quels sont les risques du traitement ?

Environ 40 % des personnes traitées par l'enzymothérapie substitutive ont développé des réactions indésirables. Ces réactions sont essentiellement dues au mode d'administration par perfusion et sont, la plupart du temps, légères ou modérées. Les personnes peuvent avoir des vomissements, nausées, maux de tête, toux et de l'agitation. Néanmoins, certaines réactions plus sévères ont été signalées (urticaire, éruption cutanée, fièvre). En conséquence, les malades sont étroitement surveillés pendant et après la perfusion. Le risque est plus important à un stade avancé de la maladie.

Certaines personnes, surtout des nourrissons atteints de la forme infantile, développent une réaction immunitaire au cours des trois premiers mois de traitement. Le système immunitaire est un système de défense de l'organisme pour protéger celui-ci des agressions extérieures. Dans ce système, des molécules (anticorps) sont fabriquées pour reconnaître spécifiquement des substances étrangères et ainsi actionner le système de défense afin de les éliminer. Il semble que lorsque le traitement commence, la plupart des personnes fabriquent des anticorps contre la protéine alpha-glucosidase acide comme si c'était un agresseur pour leur organisme. Celles qui fabriquent beaucoup d'anticorps pourraient devenir moins sensibles au traitement qui perdrait de son efficacité sur la fonction motrice. Ces personnes sont donc surveillées attentivement.

## ● Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?

Le traitement substitutif s'administre par perfusion toutes les deux semaines. Il est classé dans la catégorie « médicaments à usage hospitalier » : sa prescription et son administration ne se font pratiquement qu'en milieu hospitalier (des possibilités de traitement dans le cadre d'une hospitalisation à domicile - HAD - sont parfois envisageables) ; une hospitalisation dite « de jour » est donc nécessaire. Chaque séance dure de quatre à cinq heures.

## ● Quelles sont les autres modalités de traitement de la maladie de Pompe ?

De nombreuses mesures dites symptomatiques peuvent être mises en place pour traiter les différents symptômes. Elles restent très importantes malgré la généralisation de l'enzymothérapie substitutive. Dans leur principe et leurs objectifs, ces mesures sont les mêmes pour toutes les formes de la maladie. Toutefois, la sévérité étant liée à l'âge d'apparition la maladie, les modalités de prise en charge sont adaptées à l'âge du malade.

### Modalités spécifiques aux nourrissons (forme infantile)

- *Prise en charge de l'atteinte cardiaque*

Cette prise en charge repose avant tout sur le suivi de l'atteinte cardiaque afin d'assurer le meilleur traitement symptomatique possible. Le suivi comporte plusieurs examens, comme la radiographie du thorax, l'électrocardiogramme (ECG), ou l'échocardiographie (voir le chapitre « *Le diagnostic* »). Ces examens permettent, par exemple, d'évaluer l'augmentation de volume du cœur, ou de détecter des anomalies du rythme cardiaque. Des traitements spécifiques peuvent être prescrits, Ils sont adaptés aux troubles cardiaques diagnostiqués. Les plus courants sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-arythmiques et les diurétiques.

#### - *Prise en charge de l'atteinte respiratoire*

Lorsque les muscles respiratoires sont trop faibles pour assurer une oxygénation suffisante de l'organisme, il est nécessaire de mettre en place une assistance respiratoire. Chez le nourrisson, elle commence par une « ventilation non invasive » : elle consiste à insuffler de l'air par l'intermédiaire d'embouts placés dans les narines. En cas d'infection pulmonaire aggravant les difficultés respiratoires, un tube glissé par le nez dans la trachée (intubation) et relié à un respirateur peut être utilisé de façon provisoire en attendant la guérison de l'infection.

Lorsque ces moyens de ventilation ne sont plus assez efficaces ou lorsque les séances de ventilation sont de plus en plus longues, une trachéotomie peut être effectuée. Il s'agit d'une ouverture faite par chirurgie dans la trachée, au niveau du cou, permettant le passage d'un tube (canule) qui, relié au respirateur, assurera l'assistance respiratoire. Les sécrétions bronchiques (qui évitent le dessèchement des bronches) peuvent être directement aspirées par l'orifice de la trachéotomie. La mise en place d'une trachéotomie doit relever d'une discussion entre l'équipe médicale et les parents de l'enfant malade. Il s'agit en effet d'une ventilation « invasive », qui peut marquer une étape de la maladie qui est d'autant mieux acceptée qu'elle aura été bien préparée. Cette intervention est réversible et lorsque cette assistance ventilatoire n'est plus nécessaire : l'orifice de trachéotomie se referme rapidement après que l'on enlève la canule.

Des séances de kinésithérapie respiratoire, véritable toilette des poumons destinée à « drainer » les sécrétions bronchiques, doivent être mises en place. Elles sont réalisées au début par un kinésithérapeute.

#### - *Entretien de la fonction musculaire et prise en charge orthopédique*

L'enfant atteint doit bénéficier d'une kinésithérapie « motrice » régulière, mise en place dès le diagnostic : elle aide à garder l'amplitude des mouvements, à éviter l'enraidissement des articulations et des muscles. Une assistance avec un appareillage et adaptée est mise en place : les bébés ne tenant pas assis sont placés dans des coques moulées en plastique permettant la station assise le plus tôt possible. Après l'âge d'un an, le port d'un corset avec ou sans minerve permet de maintenir le tronc.

#### - *Prise en charge de la nutrition*

La plupart des bébés ont besoin d'une assistance pour leur permettre de s'alimenter suffisamment durant les premiers mois de la vie.

Deux méthodes permettent d'apporter des aliments liquides directement dans l'estomac (nutrition entérale). L'une des techniques consiste à faire passer les aliments par une sonde introduite dans le nez (sonde nasogastrique). La deuxième nécessite une petite intervention chirurgicale : il s'agit d'une gastrostomie. Cette intervention consiste à poser un petit tuyau plastique (ou « bouton ») reliant directement l'estomac à la paroi du ventre (*figure 3*). Une sonde branchée à ce petit bouton permettra d'introduire des aliments liquides directement dans l'estomac.

Si cette intervention peut paraître impressionnante, en réalité elle apporte un confort à l'enfant et l'assurance qu'il prenne la quantité d'aliments nécessaire à sa croissance. Même si une gastrostomie est mise en place, il est important de maintenir en parallèle une alimentation par la bouche, tant que celle-ci est possible, pour préserver le plaisir de manger et offrir à l'enfant les aliments qu'il aime. Cela permet aussi de préserver sa capacité à parler. L'alimentation normale est maintenue par petites quantités et surtout en adaptant tant que possible les textures des aliments pour la faciliter.

En complément, une kinésithérapie doit être mise en place pour débarrasser le pharynx (partie supérieure des voies respiratoires et du tube digestif) des sécrétions du nez et de la bouche (sécrétions nasales et buccales) .

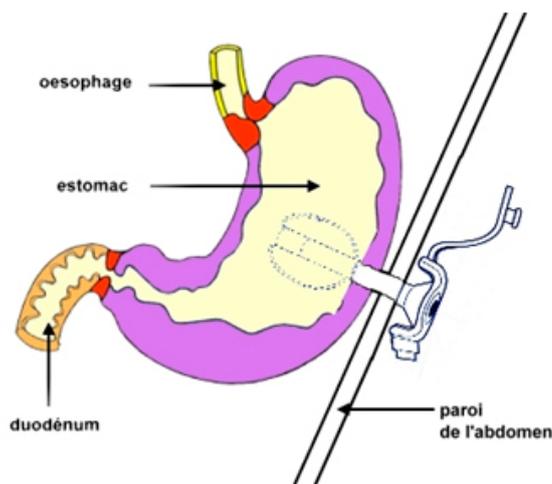


Figure 3: Schéma d'une gastrostomie : un tuyau plastique relie directement l'estomac à la paroi du ventre.  
Source : Association française de l'atrésie de l'œsophage (AFAO) - La gastrostomie  
<http://www.afao.asso.fr/operations/gastro.htm>

### Modalités spécifiques à la forme tardive juvénile

- *Entretien de la fonction musculaire et prise en charge orthopédique*

Il est important que l'enfant soit suivi par un kinésithérapeute afin d'éviter tout risque de déformation du squelette, notamment de scoliose. De plus, l'enfant doit bénéficier d'une aide à l'autonomie, comme des cannes ou un déambulateur servant d'appui lors de la marche. Les personnes qui ne marchent peu ou pas ont besoin d'un fauteuil roulant, le plus souvent électrique.

L'ergothérapie peut aider les personnes à apprendre de nouvelles façons de réaliser les tâches quotidiennes. Ce mode de rééducation est fondé sur l'exercice d'une activité. L'objectif de l'ergothérapie est de permettre aux personnes de récupérer ou d'acquérir une meilleure autonomie individuelle, sociale et professionnelle.

Après avoir analysé le handicap de la personne, l'ergothérapeute apporte les aides techniques nécessaires à son autonomie : aménagement du mobilier, communication, habillage, hygiène, alimentation... Pour cela, il peut utiliser des mises en situation d'activité ou de travail proches de la vie quotidienne. Il peut aussi concevoir et réaliser l'appareillage qui facilitera l'accès à l'autonomie de la personne.

- *Prise en charge nutritionnelle et digestive*

Sur le plan diététique, de nombreux enfants et adolescents ont du mal à garder un poids normal en raison de leurs difficultés à s'alimenter. Leur régime alimentaire peut être surveillé voire enrichi (un régime riche en protéines) mais cela n'apporte pas toujours de résultats satisfaisants.

Une position assise confortable facilite le trajet des aliments. Des séances d'orthophonie aident l'enfant à préserver la mastication et à avaler ses aliments sans risque. À terme, une alimentation mixée et l'épaississement des liquides peuvent être nécessaires pour éviter les fausses routes (passage des aliments dans les voies respiratoires). Les parents peuvent apprendre certaines techniques permettant de limiter les fausses routes (positionnement adapté de la tête de l'enfant, de la cuillère, de la tasse...) auprès de l'équipe soignante.

Si l'enfant ou l'adolescent ne peut plus se nourrir seul, on a alors recours à l'utilisation d'une sonde naso-gastrique, voire à une gastrostomie, comme chez le nourrisson (voir plus haut).

- *Prise en charge de l'atteinte respiratoire*

La kinésithérapie respiratoire permet une bonne prise en charge de l'atteinte respiratoire, au moins dans les premiers temps. Si la toux n'est pas efficace, un kinésithérapeute peut apprendre au malade, ainsi qu'à son entourage, à pratiquer la toux assistée afin de permettre l'évacuation efficace des voies respiratoires. Cette prise en charge peut être complétée par un « drainage bronchique », réalisé par un kinésithérapeute.

Selon l'évolution de la maladie, les personnes peuvent rester plusieurs années sans avoir besoin d'une assistance respiratoire ou alors avec une assistance seulement la nuit. Une ventilation non invasive (VNI, qui ne pénètre pas dans l'organisme) est souvent utilisée en premier lieu : c'est une aide mécanique pour respirer qui consiste à insuffler de l'air dans les poumons. Généralement, elle se fait à l'aide d'un masque placé sur la bouche et le nez (ventilation au masque). En fonction du déficit respiratoire, la durée de ventilation peut être partielle (la nuit, quelques heures dans la journée) ou totale (24 heures sur 24). Lorsque l'insuffisance devient sévère, l'assistance nécessaire tend à être plus importante, et la réalisation d'une trachéotomie peut être envisagée (*voir plus haut*).

### **Modalités spécifiques à la forme tardive adulte**

- *Prise en charge de l'atteinte respiratoire*

La prise en charge est peu ou prou la même que pour un enfant ou un adolescent.

- *Entretien de la fonction musculaire*

Une rééducation régulière par kinésithérapie et le maintien d'une activité physique minimale aident à ralentir l'évolution de la maladie. Comme pour les enfants et adolescents, l'activité physique ne doit pas représenter un effort pour la personne, de façon à ne pas endommager les muscles. Quand la maladie évolue et rend certains déplacements difficiles, l'utilisation de cannes ou d'un fauteuil roulant peut aider.

### **Modalités communes à toutes les formes**

- *La prévention des infections*

La prévention des infections est un élément important de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe. Comme les malades ont, pour la plupart, une atteinte respiratoire, ils sont très sensibles aux infections pulmonaires (pneumonie ou bronchopneumonie) qui aggravent toutes l'insuffisance pulmonaire. Il est donc essentiel de traiter rapidement toute infection par des antibiotiques avant qu'elle ne devienne critique. Si une infection s'aggrave malgré les mesures visant à la contenir, une assistance respiratoire (si elle n'est pas déjà mise en place) est souvent nécessaire pour aider les patients à passer le cap de l'insuffisance respiratoire due à l'infection.

- *La prise en charge des troubles de l'audition*

Cette prise en charge passe par un suivi régulier de l'audition des personnes atteintes, notamment des enfants. Si une diminution de l'audition est constatée, des appareils auditifs peuvent être utilisés pour la compenser.

- *La prise en charge de l'ostéoporose*

Devant l'augmentation du nombre de personnes présentant une ostéoporose, les médecins

surveillent particulièrement les os et leur minéralisation. Cette surveillance régulière se fait à l'aide d'un examen radiographique. Si une déminéralisation est constatée, des compléments de calcium et de vitamine D (qui permet la fixation du calcium) peuvent alors être prescrits.

## ● **Un soutien psychologique est-il souhaitable ?**

Les personnes peuvent ressentir le besoin de trouver un soutien psychologique. En fonction de la sévérité de la maladie, les doutes et les moments d'angoisse ne seront pas les mêmes pour tous. De manière générale, l'annonce du diagnostic et la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie sans le savoir, est un moment très difficile pour les parents qui peuvent ressentir colère, détresse et isolement profond.

Ensuite, les soins médicaux lourds et continuels font que l'organisation de la vie quotidienne, les repères habituels, les priorités au sein de la famille sont bouleversés. Pour certains parents, il est difficile de préserver le couple, de consacrer suffisamment de temps aux autres enfants, et l'aide d'un professionnel peut être nécessaire pour favoriser la communication. Les soins médicaux lourds, les décisions concernant les traitements, le regard des autres et la dégradation de l'état de santé de son enfant sont également difficiles à supporter seuls.

Les enfants, même bébés, sont confrontés à de nombreuses frustrations du fait de ne pas réaliser des actions comme celles de pouvoir se lever et, plus tard, de ne pas pouvoir jouer comme les autres.

Pour les enfants et les adultes moins sévèrement touchés, une aide psychologique peut s'avérer utile pour favoriser l'intégration sociale, scolaire puis professionnelle. Il est en effet souvent difficile d'affronter une maladie chronique, et ce d'autant plus que son évolution oblige à une réadaptation régulière du rythme de vie.

Les frères et sœurs peuvent quant à eux ressentir de la culpabilité ou même de la jalousie, et une aide extérieure peut permettre d'améliorer la communication au sein de la famille.

## ● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ou soigner son enfant ?**

De manière générale, les enfants atteints de la forme infantile de la maladie sont particulièrement sensibles aux infections et il est nécessaire de soigner chaque infection, même minime, par des antibiotiques pour éviter qu'elle ne s'aggrave. Ainsi, il ne faut pas hésiter à consulter son médecin dès que l'enfant est plus encombré ou plus enrhumé que d'habitude.

Si une nutrition entérale est apportée à l'enfant, l'entretien de la sonde peut être effectué par les parents : celui-ci, relativement simple, est expliqué par l'équipe soignante et nécessite de respecter certaines règles d'hygiène. Par ailleurs, il faut déterminer la bonne vitesse pour faire passer le liquide nutritif car un débit trop rapide pourrait provoquer des nausées. Après quelques ajustements, la nutrition entérale apporte un soulagement à l'enfant et à sa famille car elle permet d'apporter une alimentation adaptée à la croissance de l'enfant.

Il est recommandé, comme dans toutes les maladies neuromusculaires, de lutter contre le surpoids et d'éviter l'immobilité. Un peu d'exercice physique, sans forcer est même encouragé : l'effort physique extrême est nocif pour les fibres musculaires surtout lorsqu'elles sont fragilisées par une affection neuromusculaire mais, à l'inverse, l'absence d'exercice est source de fonte musculaire (amyotrophie) et donc de baisse de performances motrices. Il

est donc conseillé de continuer à s'entretenir mais sans atteindre le stade de l'épuisement. Petit à petit, la personne apprend à connaître ses limites et à ne pas forcer. De même, Il faut éviter les séjours au lit prolongés qui augmentent la fonte musculaire en l'absence d'exercice (un muscle qui ne fonctionne pas maigrit).

En cas de fausse route, la toux permet, en général, d'éliminer les aliments (ou la salive) des voies aériennes. Bien souvent la personne est capable d'expulser elle-même le corps étranger.

Par contre, en cas de fausse route importante, si la personne s'étouffe et que l'air ne passe plus du tout, il ne faut pas s'affoler, et il faut alors que quelqu'un aide la personne à déloger ce qui est coincé dans sa gorge, d'abord en donnant des claques vigoureuses dans le dos, et, si cela est inefficace, grâce à une manœuvre simple, la manœuvre de Heimlich. Il est recommandé aux personnes de l'entourage d'apprendre à effectuer cette manœuvre auprès d'un professionnel.

Dans le cas où c'est un nourrisson qui s'étouffe, il faut d'abord le coucher (sa tête doit être plus basse que son buste) en évitant d'appuyer sur la gorge. Il faut là aussi essayer de déloger le corps étranger d'abord en donnant des claques dans le dos (entre les deux omoplates), puis en réalisant des « compressions thoraciques » : le nourrisson est allongé sur le dos, tête en bas, les compressions sont faites avec deux doigts, au milieu de la poitrine. Pour en savoir plus sur ces techniques, il est conseillé de consulter le « [référentiel national de compétences de sécurité civile - prévention et secours civiques de niveau 1](#) » édité par le ministère de la défense et de la sécurité civiles qui détaille les techniques de premiers secours.

## ● Comment se faire suivre ?

Le suivi dépend de l'âge et est toujours pluridisciplinaire. Les consultations pluridisciplinaires des centres de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires sont adaptées pour le suivi de ces malades. Tous les spécialistes nécessaires sont réunis au sein de ces consultations et un compte rendu faisant la synthèse de la consultation est établi à la fin. Les coordonnées des centres de référence et de compétence sont disponibles sur [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr).

Des examens réguliers sont nécessaires pour suivre l'évolution de la maladie. Leur fréquence est fixée par l'équipe médicale :

- *Forme infantile.*

Un électrocardiogramme (ECG) et une échocardiographie sont réalisés régulièrement pour surveiller le fonctionnement du cœur (voir le chapitre « *Le diagnostic* »).

- *Formes tardives de l'enfant et de l'adulte.*

Une appréciation régulière avec des mesures de la force musculaire et des tests chronométrés, et une imagerie par résonance magnétique (IRM) des muscles permettent d'évaluer l'atteinte des muscles.

Il est très important de suivre l'évolution de l'insuffisance respiratoire pour mettre en place le plus tôt possible, si nécessaire, une ventilation assistée qui permettra aux personnes de vivre plus longtemps. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) aideront à suivre cette évolution.

## ● Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?

Il est nécessaire, dans la mesure du possible, de programmer toute intervention chirurgicale et de signaler à l'anesthésiste que la personne est atteinte de la maladie de Pompe, notamment les nourrissons qui ont une cardiomyopathie. Des battements cardiaques irréguliers (arythmie cardiaque) peuvent en effet apparaître chez ces bébés.

## ● Peut-on prévenir cette maladie ?

Non, il n'est pas possible de prévenir la maladie. En revanche, il est possible de limiter les complications cardiaques et respiratoires en les dépistant et en les prenant en charge précocement.

## Vivre avec

## ● Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?

Là encore, selon la sévérité de la maladie, les conséquences sur la vie quotidienne peuvent varier considérablement. La description faite ici correspond surtout à celle de malades et leurs familles n'ayant pas bénéficié du traitement par enzymothérapie substitutive. Il est possible que l'enzymothérapie substitutive diminue les effets de la maladie sur la vie quotidienne.

Dans sa forme infantile, les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne sont généralement très lourdes. Dans ce cas, la maladie touche des enfants qui ne peuvent pas exprimer clairement ce qu'ils ressentent, au moins au début. Les parents sont soumis à un stress important, tant avant l'annonce du diagnostic qu'après, puisque le pronostic concernant le développement de l'enfant est compromis.

La vie des malades qui sont atteints d'une forme légère, notamment les adultes, pourra être presque normale. C'est-à-dire que ces personnes pourront travailler, avoir des enfants... Toutefois, leur qualité de vie sera affectée par des gestes routiniers rendus difficiles à cause de leur faiblesse musculaire. Les aggravations survenant pendant la vie active peuvent nécessiter une adaptation du lieu et/ou du temps de travail, une réorientation, voire parfois une cessation de l'activité professionnelle..

Tant que l'affection respiratoire est limitée, il est possible pour le malade de pratiquer une activité physique régulière de façon raisonnable. Lorsque l'insuffisance respiratoire devient trop importante, la pratique d'un sport, même ponctuellement, devient impossible.

### Sexualité et grossesse

Les malades peuvent avoir des enfants après avoir été informés du risque de transmission de la maladie à leurs enfants. La maladie de Pompe n'a aucune conséquence sur la fertilité des malades. Mais si l'un des partenaires est atteint d'une grande faiblesse musculaire, cela peut compliquer les rapports sexuels. Durant une grossesse, une femme atteinte est exposée à quelques risques pour sa santé. La prise de poids pendant la grossesse peut provoquer des difficultés supplémentaires à marcher. Le recours au fauteuil roulant peut s'avérer nécessaire. De même l'atteinte respiratoire peut s'accroître durant la grossesse. A cause de la faiblesse musculaire, il est possible que l'accouchement se fasse par césarienne plutôt que

par les voies naturelles. Enfin, la convalescence après l'accouchement peut être plus longue. Il est important que la malade soit suivie tout au long de la grossesse par le médecin qui la traite pour la maladie de Pompe.

### Scolarité

Les enfants qui ont une insuffisance respiratoire et une faiblesse musculaire modérées peuvent généralement suivre une scolarité avec les autres enfants, avec toutefois quelques aménagements. A la demande des parents, le chef d'établissement peut mettre en place un projet d'accueil individualisé (PAI) en concertation avec le médecin scolaire, l'équipe enseignante et le médecin de l'enfant. Il permet d'organiser l'accueil de l'enfant dans des bonnes conditions. Les aménagements peuvent par exemple être une dispense des activités physiques et/ou un soutien matériel ou humain spécifique pour certaines activités.

Pour les enfants reconnus « handicapés » par la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH) qui relève de la Maison Départementale des personnes handicapées (MDPH, voir « *Les prestations sociales en France* »), les parents peuvent faire une demande de Projet personnalisé de scolarisation (PPS). Les mesures supplémentaires nécessaires à la scolarisation de l'enfant (rendre les locaux accessibles, demander un accompagnement par un auxiliaire de vie scolaire...) sont alors définis par la MDPH.

Pour un enfant ou un adolescent atteint d'une forme plus sévère de la maladie, le handicap peut être trop important et d'autres solutions doivent être envisagées avec la MDPH pour sa scolarisation. Il peut être difficile pour ces enfants d'accepter leur état, de ne pas pouvoir partager les activités que font d'autres enfants.

## ● ● ● En savoir plus

### ● Où en est la recherche ?

La recherche vise actuellement à améliorer le traitement par enzymothérapie substitutive. En effet, la forme commercialisée donne de bons résultats concernant les problèmes cardiaques chez les enfants atteints de la forme infantile, mais il semble que l'atteinte des muscles autres que le cœur réponde moins au traitement, notamment chez l'adulte.

Une autre voie de recherche tient au fait que plusieurs des mutations du gène *GAA* responsables de la maladie empêchent l'alpha-glucosidase acide d'adopter facilement sa forme correcte (repliement correct) ce qui la rend instable et elle ne peut plus exercer sa fonction dans les lysosomes. Des chercheurs essaient de trouver une molécule qui permettrait d'aider l'enzyme à se replier correctement pour qu'elle puisse fonctionner. Ce type de molécule est appelé « chaperon ».

Un autre axe de recherche est le développement d'un traitement utilisant la thérapie génique. Cette thérapie consiste à introduire le gène codant l'enzyme dans des cellules afin de créer une source permanente de la forme normale de l'enzyme. Pour cela, le gène normal est inséré dans un virus modifié qui servira à le faire rentrer dans la cellule. Des essais sont en cours chez l'animal. Ce traitement pourrait remplacer l'enzymothérapie. Il pourrait également servir à réduire la réaction immunitaire contre l'enzyme de substitution (utilisée dans l'enzymothérapie substitutive) observée chez certains patients.

Comme la maladie est liée à l'accumulation de glycogène dans les lysosomes, une autre voie de recherche vise à trouver un moyen pour diminuer la production de glycogène et donc limiter son accumulation (thérapie par réduction de substrat).

## ● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux maladies neuromusculaires, aux maladies lysosomales ou aux glycoséoses. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 01 56 53 81 36 (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)).

## ● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, la maladie de Pompe, dans ses formes graves (forme infantile et formes tardives sévères), est prise en charge à 100 % par la Sécurité Sociale en ce qui concerne le remboursement des frais médicaux liés à la maladie. Le remboursement du traitement enzymatique substitutif qui a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) est pris en charge à 100 % au titre des Affections de Longue Durée (ALD).

En pratique, c'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100 %, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100 % d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie. C'est le médecin traitant qui demande un renouvellement au terme de cette durée.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations - aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule, ...-, demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, suivant leur état de santé, une Allocation adulte handicapé (AAH), une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) et une Prestation de compensation du handicap (PCH) peuvent être allouées aux personnes atteintes. Une carte d'invalidité permet aux personnes handicapées majeures ou mineures dont le taux d'incapacité dépasse 80 %, de bénéficier de certains avantages fiscaux ou de transports. La carte « station debout pénible » et le macaron permettant de se garer sur les places réservées aux personnes handicapées peuvent être obtenus en fonction de l'état de santé de la personne.

L'un des parents peut prétendre à une Allocation journalière de présence parentale (AJPP) si le médecin traitant juge que sa présence auprès de l'enfant est indispensable. La demande doit être faite auprès de la Caisse d'allocations familiales (CAF). Une demande d'hospitalisation à domicile ou encore d'une aide à domicile peut être faite. Les parents d'enfants scolarisés, peuvent solliciter un Projet personnalisé de scolarisation (PPS) (voir la rubrique « *Vivre avec* »). L'orientation vers les établissements spécialisés est sous le contrôle de la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), organisée

au sein de la MDPH.

Plusieurs demandes d'allocations peuvent être faites, mais, la plupart du temps, elles ne sont pas compatibles entre elles. Il est donc important de faire une demande adaptée à sa situation.

Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « *Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations* », qui compile toutes les informations sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

**POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE**

**CONTACTEZ**

**Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36**

**OU CONSULTEZ ORPHANET [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)**

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

**AVEC LA COLLABORATION DE :**

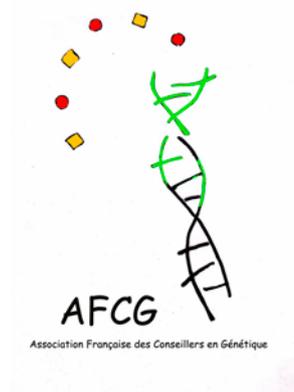
*Docteur Pascal Laforêt*

Centre de référence des maladies  
neuromusculaires  
Institut de myologie  
CHU Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

*Professeur Marc Nicolino*

Service d'endocrinologie pédiatrique,  
diabétologie et métabolisme  
CHU Lyon - Hôpital Femme Mère  
Enfant, Bron

*Association Française des Conseillers  
en Génétique*



Association Française contre la  
Myopathie  
(AFM)



Vaincre les Maladies Lysosomales  
(VML)



Association Francophone  
des Glycogénoses

