

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Maladie de Pompe

Filières de Santé Maladies Rares

FILNEMUS et **G2M**



Groupement
Maladies Héréditaires du
Métabolisme

JUILLET 2016

TABLE DES MATIERES

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	page 08
I. Introduction	page 14
1. Objectifs	page 14
2. Méthode	page 14
3. Liens d'intérêt	page 14
II. La Maladie de Pompe	page 15
1. Diagnostic	page 16
<u>1.1. Professionnels impliqués</u>	page 16
<u>1.2. Tableau clinique</u>	page 16
a. Forme infantile classique	page 16
b. Forme juvénile	page 17
c. Forme adulte	page 17
- Atteinte musculaire	
- Atteinte respiratoire	
- Atteinte cardio-vasculaire	
- Atteinte pharyngée et gastroentérologique	
<u>1.3. Bilan diagnostique et examens paracliniques</u>	page 19
1.3.1. Biologie	page 19
a. Biologie non spécifique	page 19
b. Biologie spécifique	page 19
c. Diagnostic génétique	page 20
d. GLC4 : biomarqueur de la MP	page 20
e. Détermination du statut CRIM	page 20
1.3.2. Electroneuromyographie	page 20
1.3.3. Imagerie musculaire	page 21
1.3.4. Biopsie musculaire	page 21
<u>1.4. Diagnostics différentiels</u>	page 21

2. Evaluation initiale	page 22
<u>2.1. Objectifs</u>	page 22
<u>2.2. Forme infantile classique</u>	page 22
a. Bilan cardiologique	page 22
b. Bilan respiratoire	page 23
c. Bilan neuromusculaire	page 23
d. Croissance et alimentation	page 23
e. Bilan ORL	page 24
<u>2.3. Forme juvénile</u>	page 24
a. Bilan cardiologique	page 24
b. Bilan respiratoire	page 24
c. Bilan neuromusculaire	page 24
d. Croissance et alimentation	page 24
e. Bilan ORL	page 25
<u>2.4. Forme adulte</u>	page 25
a. Evaluation musculaire	page 25
b. Evaluation respiratoire initiale	page 26
c. Autres évaluations	page 27
- Cardiologique	
- Psychologique	
- Anomalies vasculaires	
- ORL	
3. Annonce diagnostique	page 28
4. Prise en charge	page 29
<u>4.1. Objectifs</u>	page 29
<u>4.2. Professionnels impliqués</u>	page 29
<u>4.3. Traitement enzymatique substitutif</u>	page 30
a. Généralités	page 30
b. Indications	page 30
c. Modalités de mise en œuvre	page 31

d. Surveillance	page 32
e. Effets indésirables	page 33
f. Critères et modalités d'arrêt du TES	page 34
 4.4. <u>Place de l'immunosuppression</u>	page 35
 4.5. <u>Prise en charge symptomatique</u>	page 36
a. Cardiologique	page 36
b. Respiratoire	page 36
c. Kinésithérapie	page 37
d. Os et articulations	page 37
e. ORL	page 37
f. Nutrition et croissance	page 38
g. Ophtalmologie	page 38
 4.6. <u>Conseil génétique</u>	page 38
 4.7. <u>Education thérapeutique</u>	page 39
 4.8. <u>Situations particulières</u>	page 39
a. Grossesse	page 39
- Impact sur l'évolution de la MP	
- Impact de la MP sur la grossesse et parentalité	
- Prise en charge thérapeutique pendant la grossesse et l'allaitement	
b. Anesthésie	page 41
c. Vaccinations	page 41
d. Pathologies et traitements intercurrents	page 41
 5. Evolution et suivi	page 42
<u>5.1. Généralités</u>	page 42
 <u>5.2. Objectifs</u>	page 42
a. Pour les patients traités	page 42
b. Pour les patients non traités	page 42

5.3. Modalités de suivi

page 43

a. Forme infantile classique

page 43

- Suivi cardiologique
- Suivi respiratoire
- Suivi neuro-musculaire et cognitif
- Suivi osteo-articulaire
- Suivi ORL
- Suivi nutritionnel et croissance
- Surveillance biologique de l'efficacité du TES
- Suivi ophtalmologique
- Mode de vie

b. Forme juvénile

page 45

- Suivi cardiologique
- Suivi respiratoire
- Suivi neuro-musculaire et cognitif
- Suivi osteo-articulaire
- Suivi ORL
- Suivi nutritionnel et croissance
- Surveillance biologique de l'efficacité du TES
- Suivi ophtalmologique
- Mode de vie

c. Forme adulte

page 47

- Evaluation neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques
- Electroneuromyographie
- Imagerie musculaire quantitative
- Biologie
- Evaluation respiratoire
- Evaluation cardiologique
- Evaluation psychologique
- Evaluation auditive

6. Bibliographie	page 50
<u>6.1. Généralités et diagnostic</u>	page 50
<u>6.2. Evaluation</u>	page 52
<u>6.3. Prise en charge thérapeutique</u>	page 57
<u>6.4. Grossesse et allaitement</u>	page 61
<u>6.5. Modalités de traitement</u>	page 61
<u>6.6. Anticorps et Immunosuppression</u>	page 62
<u>6.7. Guidelines et réunions de consensus</u>	page 63
 7. Annexes	page 64
- <i>Annexe 1 : Liste des participants au groupe de travail</i>	page 64
- <i>Annexe 2 : Evaluation initiale et suivi évolutif</i>	page 65
- <i>Annexe 3 : Tests fonctionnels musculaires</i>	page 71
- <i>Annexe 4 : Préparation du myozyme</i>	page 77
- <i>Annexe 5 : Modalités de perfusion du myozyme</i>	page 78
- <i>Annexe 6 : fiche de surveillance proposée pour les perfusions de myozyme</i>	page 80
- <i>Annexe 7 : prise en charge des réactions au myozyme</i>	page 81
- <i>Annexe 8 : indications et modalités de ventilation</i>	page 83
- <i>Annexe 9 : échelles d'évaluation globale</i>	page 85
- <i>Annexe 10 : liste des laboratoires spécialisés référents</i>	page 89
- <i>Annexe 11 : liste des centres de référence et de compétence</i>	page 90
- <i>Annexe 12 : Adresses et sites web utiles</i>	page 93

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps
AESH	Accompagnant d'élèves en Situation de Handicap
ALD	Affection Longue Durée
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CETP	Comité d'Evaluation Thérapeutique de la maladie de Pompe
CPK	Créatine Phosphokinase
CPT	Capacité pulmonaire totale
CRIM	Cross Reactive Immune Material
CV	Capacité Vitale
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Explorations Fonctionnelles Respiratoires
ENMG	Electroneuromyographie
GAA	Alpha-glucosidase acide
Glc4	Tetraglucose urinaire
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MFM	Mesure de la Fonction Motrice
MP	Maladie de Pompe
PI	Pression inspiratoire
PE	Pression expiratoire
RAP	Réaction Associée à la Perfusion
TES	Traitement Enzymatique Substitutif
TOGD	Transit Oeso-Gastro-Duodenal
VCN	Vitesse de Conduction Nerveuse
VNI	Ventilation Non Invasive

SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT

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

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

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

FORME PEDIATRIQUE

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

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

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

FORME ADULTE

1. Présentation clinique :

1.1. Circonstances de découverte :

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

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

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

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

1.2. Phase d'état :

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

2. Diagnostic positif :

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

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

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

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

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

3. Diagnostics différentiels :

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

4. Prise en charge thérapeutique :

Toute MP invalidante ou nécessitant un traitement relève de l'exonération du ticket modérateur. La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

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

4.1. Traitement par TES :

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

4.2. Kinésithérapie :

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

4.3. Prise en charge respiratoire :

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

4.4. Situations particulières :

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

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

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

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

5. Suivi

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

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

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

6. Arrêt du traitement :

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

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

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

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

7. Informations utiles :

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

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

<http://www.orphanet.net/> rubrique maladie de POMPE

et le PNDS lui-même sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)

I. Introduction

1. Objectif

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de la Maladie de Pompe.

Le protocole a pour but de donner les outils permettant :

- D'évoquer et de confirmer le diagnostic de Maladie de Pompe.
- De préciser la sévérité de la maladie.
- De poser les indications thérapeutiques
- De définir les modalités et l'organisation du suivi.

Il s'agit d'un outil pratique, auquel le médecin peut se référer pour la prise en charge de cette maladie, notamment au moment d'établir le protocole de soins avec le médecin-conseil et le patient. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, et tous les protocoles de soins hospitaliers ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2. Méthode

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon le guide méthodologique établissant la méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins (HAS 2012). La bibliographie sera présentée sous forme thématique.

Le contenu du PNDS a été rédigé et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Les propositions de ce groupe ont été soumises à un groupe de relecture. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe d'experts multidisciplinaire lors de 6 conférences téléphoniques et 4 conférences présentielles.

3. Liens d'intérêt

La plupart des membres ont en tant qu'experts de la MP des relations avec l'industrie pharmaceutique mais aucun d'entre eux n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés. Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

II. La Maladie de Pompe

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

La MP comporte un large spectre clinique allant de la forme pédiatrique débutant dans les premiers mois de la vie (dite infantile) caractérisée par une atteinte musculaire et cardiaque sévère jusqu'à des formes de l'adulte pouvant débuter à tout âge habituellement sans atteinte cardiaque. La prévalence de la maladie est estimée à 1 pour 40000, mais elle varie suivant les populations. Le sex ratio (H/F) est équilibré. La forme de l'adulte débute en général à partir de la troisième décennie.

Une classification a été établie sur la présentation clinique et la sévérité du phénotype. Cette distinction est en réalité assez théorique, et la maladie de Pompe correspond à un continuum de formes plus ou moins sévères.

On distingue :

- **Les formes précoces :**

La forme infantile classique, 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, parfois associés à des troubles respiratoires et de déglutition, et avec une atteinte cardiaque rare (<5% des cas) et modérée.

La forme adulte, surtout marquée par une myopathie et une insuffisance respiratoire progressive. Il n'y a habituellement pas d'atteinte cardiaque. Cette forme débute le plus souvent après l'âge de 20 ans.

Pour toutes ces formes cliniques il existe actuellement un traitement spécifique de la MP, le traitement par enzymothérapie substitutive (TES).

D'autres traitements sont en cours d'évaluation.

1. Diagnostic

1.1. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant une MP est multidisciplinaire, et coordonnée par un médecin hospitalier.

Elle est réalisée par :

- ❖ **Les centres de référence ou de compétences** de maladies neuromusculaires, ou de maladies métaboliques (Annexe 11).

Les spécialistes les plus souvent impliqués sont : les neurologues spécialisés en pathologie neuromusculaire, les pédiatres, les cardiologues, les pneumologues, les internistes, les kinésithérapeutes, les médecins de médecine physique et réadaptation, les généticiens, les biochimistes, les assistantes sociales, les psychologues et les infirmiers.

- ❖ Le médecin traitant.
- ❖ Tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique ou de la gravité : ORL, rhumatologue, rééducateur, radiologue, gastro-entérologue.

Quel que soit le praticien évoquant le diagnostic, sa confirmation et la décision thérapeutique doivent être réalisées dans un centre de référence ou de compétence labellisé.

Ce point est fondamental afin de coordonner l'information et la prise en charge, et de satisfaire à l'obligation d'inscrire les patients dans un registre de suivi.

1.2. Tableau clinique

a. Forme infantile classique

Le diagnostic de forme infantile classique est fait entre 0 et 9 mois devant une insuffisance respiratoire, une cardiomégalie (cardiomyopathie hypertrophique, parfois de début anténatal)

ou une hypotonie. L'évaluation initiale peut également retrouver des antécédents d'infections respiratoires à répétition, d'une hypo mobilité et de difficultés alimentaires dès les premières semaines de vie, un retard de croissance, une absence de réflexes ostéotendineux, des signes de surcharge (hépatomégalie, macroglossie).

Dans les formes infantiles atypiques, le diagnostic est plus tardif, l'atteinte cardiaque est plus modérée et l'atteinte musculaire est au premier plan.

b. Forme juvénile

Les signes cliniques apparaissent plus tardivement que dans la forme infantile, et l'âge au diagnostic est très variable, au-delà de un an et jusqu'à l'âge adulte.

Le motif de consultation est principalement celui d'une faiblesse musculaire, prédominant sur les ceintures ou la découverte fortuite d'une élévation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase, CPK).

L'examen clinique recherche une fatigabilité ou des myalgies, une faiblesse des ceintures, des réflexes ostéo tendineux diminués ou abolis, un retard des acquisitions motrices sans atteinte cognitive. Des troubles respiratoires (dyspnée, apnées du sommeil, infections récidivantes) et des troubles de la déglutition sont généralement présents. Les signes de surcharge sont plus modérés et moins fréquents que dans la forme infantile. L'atteinte cardiaque est quasi inexistante (< 5 % des patients) et très modérée.

c. Forme adulte

Les principaux modes de révélation de la maladie chez l'adulte sont les suivants :

- **une atteinte musculaire**
 - > Faiblesse proximale des ceintures prédominant à la ceinture pelvienne, se traduisant initialement par des difficultés à la marche, pour se relever d'un siège ou monter les escaliers.
 - > Faiblesse de la musculature axiale fréquente et précoce, se manifestant par une hyperlordose.
 - > Plus rarement : intolérance à l'effort et/ ou myalgies.
- **une atteinte respiratoire** sous forme d'insuffisance respiratoire restrictive parfois aigue en l'absence même de toute atteinte musculaire cliniquement patente.
- **une élévation isolée du taux de CPK**
- **dans le cadre d'une enquête familiale** dans une famille dont un des membres est atteint.

Certains patients, diagnostiqués dans le cadre d'une enquête familiale, peuvent rester asymptomatiques durant de nombreuses années.

- *L'atteinte musculaire*

Plaintes fonctionnelles fréquentes :

- Difficultés à monter les escaliers, à se relever d'une chaise, problèmes pour courir ou faire du sport.

Atteinte musculaire typique :

- Déficit des ceintures plus marqué au niveau de la ceinture pelvienne que de la ceinture scapulaire
- Démarche dandinante avec hyperlordose.
- Décollement des omoplates parfois asymétrique.
- Amyotrophie et faiblesse précoce de la musculature axiale atteignant les fléchisseurs de nuque, les érecteurs du rachis, les abdominaux.
- Atteinte diaphragmatique et des muscles intercostaux responsables d'une insuffisance respiratoire.

Plus rarement :

- Rétractions musculaires essentiellement au niveau des triceps suraux ou des muscles paravertébraux et cervicaux (syndrome de la colonne raide).
- Ptosis uni ou bilatéral.
- Dysarthrie et/ ou dysphagie en rapport avec une faiblesse de la langue ou une macroglossie.

Bien que la faiblesse musculaire soit au premier plan chez la majeure partie des patients, des douleurs à type de myalgies, crampes, ou lombalgies, ainsi que la fatigue sont des manifestations fréquentes. Chez certains patients, elles peuvent précéder de plusieurs années l'apparition de la faiblesse musculaire.

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

- *L'atteinte respiratoire*

Elle peut être au premier plan ou précéder l'atteinte motrice.

Les signes cliniques sont d'apparition progressive et doivent être recherchés de façon systématique :

- Dyspnée de repos ou d'effort.
- Orthopnée de primo décubitus évocatrice d'une atteinte du diaphragme.
- Signes de fragmentation du sommeil ou d'hypercapnie : sommeil de mauvaise qualité, non réparateur, fatigue diurne, troubles cognitifs, somnolence diurne ou céphalées matinales.

Autres symptômes :

Ils sont souvent non spécifiques et ne conduisent pas isolément au diagnostic.

- Atteinte cardio-vasculaire

L'atteinte cardiaque est rare et peu sévère chez l'adulte: cardiomyopathie hypertrophique (hypertrophie ventriculaire gauche concentrique modérée, non obstructive), troubles conductifs le plus souvent modérés.

Des cas d'anévrysmes du tronc basilaire et d'aspects de dilatation des vaisseaux cérébraux (dolichoectasie) ont été rapportés.

- Atteinte pharyngée et gastro-enterologique

Signes oro-pharyngés : dysphagie oro-pharyngée, faiblesse des muscles de la langue.

Signes digestifs : reflux gastro-œsophagien, diarrhée chronique, incontinence fécale, météorisme, constipation.

Leur fréquence est mal estimée mais leur dépistage est important au vu de l'important retentissement fonctionnel sur la vie quotidienne.

1.3. Bilan diagnostique et examens paracliniques

1.3.1. Biologie

a. Biologie non spécifique

Le taux de CPK est dans la majorité des cas inférieur à 5 fois les valeurs normales et peut être normal dans 20 % des cas (données issues du registre Français). Un dosage normal des CPK n'élimine donc pas le diagnostic.

Le bilan hépatique peut révéler une augmentation des transaminases d'origine musculaire (sans autre perturbation du bilan hépatique), proportionnelle au taux de CPK.

b. Biologie spécifique

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence d'un déficit en GAA ou maltase acide. Cette mesure d'activité doit être réalisée dans un laboratoire spécialisé, engagé dans une démarche de contrôle de qualité (Annexe 10).

Ce test est réalisé soit sur taches de sang déposées sur papier buvard, soit sur lymphocytes (ou éventuellement leucocytes) isolés à partir d'un prélèvement sanguin. La mesure de l'activité maltase acide est réalisée à l'aide d'un substrat synthétique couplé à un composé fluorescent en présence soit d'acarbose (composé capable d'inhiber la maltase glucoamylase qui peut interférer dans la réaction), soit d'anticorps spécifiques anti-maltase (pour la mesure dans les lymphocytes en particulier). Dans les cas difficiles, tels que les sujets hétérozygotes ayant une activité enzymatique basse, d'autres tissus pourront être utilisés : mesure d'activité sur fibroblastes cultivés, ou plus rarement sur biopsie de muscle.

Quel que soit le test initial utilisé (buvard, sang veineux, biopsie musculaire, fibroblastes en culture), il devra être confirmé sur un 2^o prélèvement.

Chez l'enfant le résultat doit être obtenu en quelques jours.

c. Diagnostic génétique

Cette recherche est recommandée chez tous les patients. Le diagnostic de la MP pourra être confirmé par le séquençage du gène GAA codant l'alpha-glucosidase acide, situé sur le chromosome 17 en position q25.2, et comportant 20 exons.

Les patients sont porteurs de deux mutations sur le gène GAA (maladie récessive autosomique). Ces mutations peuvent être identiques ou différentes (hétérozygotie composite le plus souvent). Une corrélation phénotype/génotype est difficile à établir. En France, 85% des patients adultes sont porteurs de la mutation c.-32-13T>G (mutation commune) sur un allèle.

d. GLC4 : biomarqueur de la MP

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

e. Détermination du statut CRIM

La détermination du statut CRIM (Cross Reactive Immune Material) n'est justifiée que pour la forme infantile classique puisqu'il est attendu que toutes les formes tardives de la maladie aient une activité enzymatique résiduelle et donc un statut CRIM+. La détermination du statut CRIM consiste à dépister les formes les plus sévères de la maladie pour lesquelles on ne détecte

aucune protéine enzymatique résiduelle (statut CRIM négatif ou CRIM(-)). Le génotypage permet habituellement de prédire le statut CRIM. Sa détermination en urgence est préconisée avant toute prise en charge, ayant un intérêt pronostique et pouvant conditionner les indications thérapeutiques (traitement immunosuppresseur transitoire, cf infra).

1.3.2. Electroneuromyographie

Les vitesses de conduction nerveuses (VCN) motrices et sensitives sont normales. L'ENMG peut montrer au repos des activités d'insertion à type de décharges répétitives complexes ou de décharges myotoniques, le plus fréquemment dans les muscles paravertébraux. Des potentiels de fibrillations peuvent également être enregistrés. En contraction volontaire, on peut enregistrer des tracés de type myogène dans les muscles proximaux et axiaux. Cet examen est important pour l'exclusion de diagnostics différentiels (en particulier les atteintes neurogènes ou du motoneurone) La mise en évidence d'anomalies en détection peut également aider à guider le siège de la biopsie musculaire chez l'adulte. Concernant l'enfant, à l'EMG de détection, au repos, la présence de potentiels de fasciculations (en plus des activités spontanées de dénervation) associée, à la contraction volontaire, à un tracé neurogène (tracé accéléré fait de potentiels de hauts voltages) met en évidence une atteinte de la corne antérieure associée.

1.3.3. Imagerie musculaire chez l'enfant plus grand et l'adulte

La réalisation d'une imagerie musculaire initiale est recommandée, si possible une IRM, étudiant les ceintures et la musculature axiale en plus des cuisses et des mollets, ou en cas de contre-indication à l'IRM, un scanner avec des coupes au niveau des ceintures de la musculature axiale et des membres. L'IRM musculaire corps entier, maintenant disponible dans les centres spécialisés en imagerie musculaire, peut guider le diagnostic. Les anomalies observées à l'imagerie musculaire peuvent également aider à choisir le site de la biopsie musculaire dans les situations où celle-ci est requise.

1.3.4. Biopsie musculaire

L'étude anatomopathologique de la biopsie musculaire montre dans environ deux tiers des cas une myopathie vacuolaire avec surcharge en glycogène se traduisant par une forte positivité à la coloration PAS (acide périodique de Schiff). Cependant, une biopsie normale (environ 1/3 des patients) ne permet pas d'exclure le diagnostic. La biopsie musculaire n'est donc pas un examen de choix pour porter le diagnostic, mais elle est essentielle pour l'exclusion de diagnostics différentiels. Elle n'est habituellement pas réalisée dans les formes infantiles.

1.4. Diagnostics différentiels

Les principaux diagnostics différentiels de la forme infantile de la MP sont l'amyotrophie spinale infantile de type 1, la glycogénose de type III ou IV, la maladie de Danon, les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale, le déficit en carnitine, les déficits de la bêta oxydation des acides gras, la cardiomyopathie hypertrophique idiopathique et la myocardite.

Devant l'atteinte musculaire progressive, les principaux diagnostics différentiels sont le syndrome de la colonne vertébrale raide, la dystrophie musculaire de Becker/Duchenne chez le garçon, les dystrophies musculaires des ceintures, l'amyotrophie spinale de type 2, la myasthénie auto-immune, les glycogénoses de type IIIa, IV, V et VIII, les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale.

La forme tardive de la maladie de Pompe est marquée par une grande hétérogénéité clinique.

Le syndrome myogène n'est pas spécifique et peut mimer un grand nombre d'autres maladies neuromusculaires :

- Myopathies acquises, toxiques (statines et autres), endocriniennes (en particulier par dysthyroïdie) et surtout inflammatoires (myosites et myopathies nécrosantes auto-immunes).
- Myopathies génétiques : dystrophies musculaires des ceintures.

Le tableau est très différent des myopathies métaboliques avec intolérance à l'effort au premier plan (par exemple McArdle, déficit en enzyme débranchante), des cytopathies mitochondriales ou des troubles du métabolisme des lipides.

Le syndrome restrictif respiratoire n'est pas non plus spécifique et le diagnostic peut donc être également évoqué devant une atteinte respiratoire restrictive ou une insuffisance diaphragmatique d'étiologie indéterminée.

Aussi, le manque de spécificité clinique du tableau de Maladie de Pompe, en particulier à son début, doit conduire à évoquer le diagnostic devant toute atteinte myopathique des ceintures d'évolution plutôt progressive, qu'il y ait ou non une atteinte respiratoire associée.

2. Evaluation initiale

2.1. Objectifs

- Evaluer le degré d'atteinte et de handicap fonctionnel.
- Disposer d'arguments cliniques et paracliniques pour poser l'indication thérapeutique.
- Disposer d'éléments cliniques et paracliniques de référence pour assurer le suivi.

2.2. Forme infantile classique

a. Bilan cardiologique

- La radiographie thoracique objective une cardiomégalie chez presque tous les patients.
- L'électrocardiogramme (ECG) montre un espace PR court, des complexes QRS hypervoltés, et des anomalies de la repolarisation avec risque d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire.
- Un enregistrement ECG par holter évalue le risque de troubles du rythme ventriculaire et de mort subite.
- L'échographie cardiaque évalue la cardiomyopathie hypertrophique. La fonction cardiaque est le plus souvent conservée. La défaillance cardiaque est la phase ultime de la maladie, et peut s'accompagner d'une dilatation secondaire du ventricule gauche.
- Le dosage du BNP ou du NT-ProBNP est une aide pour le suivi de l'insuffisance cardiaque.

b. Bilan respiratoire

- La radiographie thoracique de face recherche un trouble de ventilation, en lien avec l'insuffisance respiratoire ou parfois par compression d'une bronche par la cardiomégalie.
- L'évaluation de la fonction respiratoire doit être réalisée par des gaz du sang capillaires, une oxymétrie nocturne et/ou une capnométrie nocturne ou au mieux une polysomnographie pour rechercher une hypoventilation, une hypercapnie, et des apnées obstructives du sommeil.

c. Bilan neuromusculaire

- Le bilan moteur réalisé par un kinésithérapeute entraîné permet de mieux évaluer l'atteinte musculaire et sa répartition, et servira de base pour le suivi ultérieur. L'atteinte musculaire est habituellement généralisée, sévère et symétrique. Le test préconisé est la Mesure de la Fonction Motrice (MFM) 20 pour les moins de 6 ans ou MFM-32 pour les plus de 6 ans.
- L'ENMG et la mesure des VCN sont recommandés au diagnostic et dans le suivi, afin de détecter une atteinte de la corne antérieure de la moelle.
- Il n'y a pas d'indication systématique de l'IRM cérébrale ou musculaire, ni de la biopsie musculaire dans la forme infantile de la maladie de Pompe.

d. Croissance et alimentation

Les troubles de déglutition, l'insuffisance respiratoire et cardiaque et les infections à répétition sont fréquemment responsables d'un ralentissement de la croissance staturo-pondérale. Il est

donc important d'évaluer la croissance (poids, taille, indice de masse corporelle) au moment du diagnostic. La dénutrition participe à la sévérité du tableau initial.

e. Bilan ORL

En cas de suspicion de troubles de déglutition, l'évaluation initiale peut être complétée par une étude de la déglutition en radio-cinéma, ou sous endoscopie ORL. Une audiométrie à la recherche d'une surdité de transmission ou rétro cochléaire est également proposée.

2.3. Forme juvénile

a. Bilan cardiologique

Il n'y a habituellement pas d'atteinte cardiaque dans la forme juvénile. La réalisation d'une échographie cardiaque, d'un ECG et d'un holter ECG restent justifiés en raison de rares cas de valvulopathies minimes ou de troubles du rythme (notamment syndrome de Wolf-Parkinson-White).

b. Bilan respiratoire

Les symptômes respiratoires sont souvent présents au moment du diagnostic. L'atteinte diaphragmatique est précoce et le pronostic est fortement lié à l'atteinte respiratoire. Le déclin de la capacité vitale fonctionnelle a été estimé à 5% par an en l'absence de traitement. Le bilan respiratoire est identique à celui de la forme infantile, avec une polysomnographie systématique en raison du risque élevé d'apnées du sommeil et d'hypoventilation.

c. Bilan neuro musculaire

L'évaluation motrice est primordiale dans la forme juvénile. L'utilisation de la MFM-20 avant 6 ans, MFM-32 après 6 ans est recommandée.

La réalisation d'un EMG (tracé myogène et également neurogène) et d'une biopsie musculaire (myopathie vacuolaire lysosomale avec accumulation de glycogène) se discutent au cas par cas, même si ces examens ne sont pas indispensables au diagnostic.

L'IRM musculaire corps entier initiale permet de juger de l'extension de l'atteinte musculaire et de suivre son évolution mais ne doit pas être systématique dans la forme juvénile, le risque d'une

anesthésie générale devant être pris en compte. Elle peut être proposée chez les patients plus âgés.

d. Croissance et alimentation

Des troubles de déglutition et de la croissance peuvent également être retrouvés dans les formes juvéniles mais leur évaluation ne présente pas de particularité par rapport à la forme infantile.

e. Bilan ORL

Une évaluation de l'audition est recommandée mais la surdité est moins fréquente dans les formes juvéniles.

2.4. Forme adulte

a. Evaluation musculaire

Elle repose avant tout sur l'examen clinique mais peut faire également appel de façon régulière à l'imagerie (Annexe 2).

L'examen clinique recherchera les signes suivants :

- Troubles de la marche caractéristiques d'une atteinte myopathique avec marche dandinante, hyperlordose, bras rejetés en arrière lors de la marche.
- Décollement des omoplates, symétrique ou asymétrique.
- Faiblesse des muscles fixateurs des omoplates.
- Faiblesse des muscles de la ceinture pelvienne (psoas, adducteurs et ischio-jambiers plus que quadriceps).
- Faiblesse axiale : scoliose, faiblesse abdominale avec difficultés pour se relever de la position allongée.
- Ptosis asymétrique (généralement asymptomatique).
- Signes négatifs : absence de fasciculation, d'anomalie des ROT, de rétraction musculaire au premier plan, d'atteinte des muscles oculomoteurs, de trouble sensitif.

Différentes évaluations musculaires et échelles permettant de quantifier le déficit moteur doivent être réalisées (Annexe 3) :

- Test de marche de 6 minutes
- Tests fonctionnels chronométrés :
 - Temps de marche sur 10 mètres
 - Temps pour monter 4 marches

- Temps pour se relever de la position couchée
- Temps pour se lever de la position assise
- Temps de maintien des manœuvres de Barré et Mingazzini
- Echelle de mesure de la fonction motrice (échelle MFM)
- Echelle de Brooke et Vignos
- Evaluation de la force musculaire avec cotation par testing manuel (score MRC).

Les muscles à coter sont au minimum les extenseurs et fléchisseurs de nuque, les abducteurs de l'épaule, les fléchisseurs et extenseurs de coude, de hanche, de genou, et les abducteurs de hanche.

Des échelles évaluant le degré du handicap : l'échelle R-PAct (Rasch-built Pompe-specific activity scale), l'échelle de Handicap à 9 niveaux de Rotterdam

b. Evaluation respiratoire initiale

Elle est systématique lors du bilan initial.

Recherche de signes fonctionnels respiratoires :

- Dyspnée (effort, parole, repos).
- Orthopnée.
- Signes de fragmentation du sommeil ou d'hypercapnie : nycturie, réveils nocturnes, asthénie matinale, céphalées matinales, somnolence diurne excessive,...

Examen clinique :

- Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires.
- Fréquence respiratoire.
- Respiration abdominale paradoxale en position allongée.
- Une inefficacité clinique de la toux doit systématiquement être recherchée.

Les EFR réalisées en position assise et couchée.

Elles comprennent :

- La Capacité pulmonaire totale (CPT).
- La Capacité vitale (CV) mesurée en position assise et couchée.
- Les P_{lmax}, P_E_{max} et SNIP (Sniff test).
- Le Débit expiratoire de pointe à la toux (DEP toux).

Elles recherchent un syndrome restrictif prédominant sur les volumes mobilisables. Le syndrome restrictif vrai (CPT<80%) est tardif par rapport à l'altération des volumes mobilisables (CV< 80%).

Les arguments en faveur d'une atteinte respiratoire neuromusculaire sont :

- CV<80% en position assise.

- Chute de la CV de plus de 25% en décubitus en faveur d'une dysfonction diaphragmatique.
- P_lmax <80 cmH₂O (homme), <60 cm d'H₂O (femme), SNIP<60% des théoriques.
- DEP toux< 240 l/min : nécessité de techniques de toux assistée ; < 180 l/min : nécessité de techniques de toux assistée mécanique.

Les gaz du sang :

Ils sont systématiques lors du premier bilan à la recherche d'une hypercapnie :

Une PaCO₂>45 mmHg signe une hypoventilation alvéolaire diurne, critère d'indication de ventilation.

Les explorations respiratoires nocturnes ne sont pas systématiques si le bilan respiratoire est normal. Elles sont indiquées en cas de signes de dysomnie ou d'anomalies de la fonction respiratoire ou des gaz du sang.

- Oxymétrie nocturne associée si possible à une capnographie transcutanée nocturne.
- Polysomnographie en cas de suspicion d'apnées obstructives du sommeil.

L'imagerie pulmonaire n'a pas d'intérêt en dehors de la recherche de complications pulmonaires ou thoraciques associées.

L'échographie et l'IRM diaphragmatiques sont en cours d'évaluation mais ne sont pas des outils encore utilisés en routine.

c. Autres évaluations

- Cardiologique

Le bilan cardiologique comportera au minimum un ECG et une échocardiographie pour le dépistage d'une cardiomyopathie hypertrophique et de troubles de la conduction. En cas de malaises, de palpitations, de troubles conductifs à l'ECG et/ou d'apnées du sommeil, ce bilan initial devra être complété par un Holter ECG.

- Psychologique

La MP est une maladie chronique et évolutive qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles et l'espérance de vie du patient. Elle est à l'origine d'un handicap moteur avec un impact sur toutes les dimensions de la vie : professionnelle, familiale, sociale. Le traitement va générer ses propres contraintes (hospitalisations itératives, éventuels effets secondaires). Il

convient donc dès le bilan initial d'apprécier l'état psychologique du patient afin d'adapter au mieux la prise en charge.

- Anomalies vasculaires

La recherche systématique d'anomalies vasculaires n'est pas recommandée actuellement, en l'absence d'une connaissance précise de la fréquence des altérations parenchymateuses et vasculaires intracrâniennes, sauf si le patient venait à présenter des symptômes ou signes évocateurs d'une complication vasculaire cérébrale.

- ORL

Un audiogramme de référence est réalisé en cas de plainte auditive afin de suivre son évolution car il a été décrit des majorations de troubles auditifs sous traitement.

3. Annonce diagnostique

Comme dans l'ensemble des maladies chroniques invalidantes et des pathologies à traitement contraignant, la qualité de l'information initiale est déterminante pour le vécu du patient, pour sa motivation à se soigner et pour l'acceptabilité du traitement.

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre de référence ou de compétences pour les Maladies héréditaires du Métabolisme, ou pour les maladies lysosomales ou les maladies neuromusculaires afin de livrer une information juste, éclairée, sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites. En fonction du cheminement du patient, elle pourra se dérouler en plusieurs temps.

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et les objectifs thérapeutiques,
- La planification du suivi et du traitement s'il est indiqué,
- Les possibilités de prise en charge psychologique,
- Les possibilités de prise en charge de conseil génétique,
- Les demandes de consentement pour le génotypage,
- La demande de consentement pour l'inclusion du patient dans le registre national et international de la maladie,
- La demande de consentement pour la participation à la collection biologique nationale,
- L'information de l'existence des associations de patients : l'Association Francophone des Glycogénoses (AFG), Association « Vaincre les Maladies Lysosomales » (VML) et l'

Association Française contre les Myopathies (AFM). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération l'échange, le dialogue, voire le soutien entre les patients, les associations de patients et les soignants (Annexe 12).

Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi.

4. Prise en charge

Toute MP invalidante ou nécessitant un traitement relève de l'exonération du ticket modérateur

4.1. Objectifs

- Identifier les patients à traiter pour limiter les complications liées à la MP.
- Prendre la décision d'instaurer un traitement spécifique par enzymothérapie substitutive.
- Envisager des traitements complémentaires non spécifiques (kinésithérapie, ventilation, etc...).
- Prendre en charge les complications.

4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge est multidisciplinaire. Elle est réalisée et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires d'une part, et avec le médecin traitant d'autre part. Ce médecin coordonnateur fera appel aux différents spécialistes et structures qui lui sembleront nécessaires en fonction de l'évolution clinique.

Les spécialistes les plus souvent impliqués : Pédiatre, neurologue.

Tout autre professionnel de santé dont l'avis est nécessaire en fonction du tableau clinique :

➤ **Personnel médical :**

- Anesthésiste
- Biologiste
- Cardiologue
- Chirurgien orthopédiste
- Généticien
- Médecin de médecine physique et de réadaptation
- Oto-rhino-laryngologiste
- Pneumologue

- Radiologue
- Personnel paramédical :
 - Diététicienne
 - Kinésithérapeute
 - Ergothérapeute
 - Orthophoniste
 - Orthoprothésiste
 - Psychologue
 - Neuropsychologue
 - Psychomotricien
- Travailleurs sociaux :
 - Assistante sociale

4.3. Traitement enzymatique substitutif

a. Généralités

Le traitement spécifique de la MP repose sur le TES: alglucosidase alfa (Myozyme®) au long cours. Ce traitement permet de limiter l'accumulation de glycogène lysosomal, et de limiter l'évolution de la maladie. L'efficacité à long terme et la fréquence des effets indésirables restent en cours d'évaluation.

Les objectifs du traitement sont les suivants compte-tenu des connaissances actuelles :

- Améliorer ou stabiliser l'hypertrophie et la fonction cardiaques en cas d'atteinte initiale (formes infantiles).
- Stabiliser ou ralentir la dégradation de la faiblesse musculaire, et éviter ou retarder la perte de la marche.
- Stabiliser ou ralentir la dégradation de la fonction respiratoire, et éviter ou retarder le recours à la ventilation assistée.

b. Indications

Il doit être débuté le plus précocement possible chez tout enfant ayant un diagnostic confirmé de forme infantile de MP. L'indication doit être validée par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de cette pathologie et travaillant dans un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques. Une immunosuppression préventive initiale doit être discutée au cas par cas pour les patients CRIM(-). Une abstention thérapeutique peut être

discutée selon la sévérité clinique au diagnostic, notamment en cas de nécessité d'une ventilation invasive, et aboutir à une prise en charge palliative. Cette décision doit être collégiale, éventuellement aidée par un avis d'un centre de référence ou de compétences ou des membres du CETP, et doit être expliquée à la famille.

Chez l'adulte le TES est indiqué pour tout patient atteint de Maladie de Pompe confirmée ET symptomatique.

La maladie est considérée comme étant symptomatique s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants :

- Faiblesse musculaire axiale et/ou de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne cliniquement détectable
- Insuffisance respiratoire clinique et/ ou altération des EFR (CV assise < 80 %) en rapport avec la maladie.

L'instauration d'un TES doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence/compétences labellisé.

Pour tout patient ne présentant pas les critères ci-dessus, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire. Les cas difficiles peuvent être analysés par les experts du CETP.

Mais même s'il ne reçoit pas de traitement spécifique (par exemple : patient asymptomatique diagnostiqué dans le cadre d'une enquête familiale, élévation isolée du taux de CPK, anomalies musculaires radiologiques sans traduction clinique, etc.) le patient doit bénéficier d'une surveillance régulière, idéalement annuelle.

c. Modalités de mise en œuvre

➤ Posologie et mode d'administration

La posologie est de 20 mg/kg /14 jours, par perfusion intraveineuse d'au moins deux heures. Les premières perfusions d'enzymothérapie sont administrées sous la surveillance d'un médecin et d'une équipe soignante formée spécifiquement à la prise en charge de la maladie et à l'administration du traitement.

Exceptionnellement, dans certains cas de formes infantiles, peut se discuter une augmentation de la posologie sous réserve de l'avis favorable du CETP. Le cas échéant, il convient d'anticiper les absences prolongées du patient (déplacements professionnels ou privés) afin d'organiser au mieux la poursuite du traitement enzymatique substitutif.

➤ Contre-indication

Hypersensibilité au médicament à la substance active ou à l'un des excipients.

➤ Administration

Les perfusions sont réalisées en milieu hospitalier. Le traitement et sa surveillance doivent être réalisés par une équipe paramédicale spécifiquement formée à la préparation et à l'utilisation du produit ainsi qu'aux mesures à prendre en cas d'effet indésirable.

Il convient de vérifier l'absence de pathologie aiguë intercurrente, notamment pathologie infectieuse fébrile, avant de débiter la perfusion en raison de l'augmentation du risque de réaction indésirable dans ces conditions. La voie d'accès peut être une voie veineuse périphérique, cependant en raison de la fréquence des perfusions, l'utilisation d'une voie veineuse centrale est généralement proposée

Le protocole de perfusion est décrit dans la fiche produit éditée par le laboratoire Genzyme. Les modalités particulières de reconstitution et de dilution du produit sont reprises dans l'annexe 4. Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction indésirable jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h. Ce débit pourra être adapté à chaque patient en fonction de la tolérance des perfusions précédentes (cf annexe 5).

Des perfusions pourraient être réalisées à domicile dans certaines conditions, dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (aujourd'hui traitement non rétrocéderable):

- Chez des patients volontaires, ayant une bonne compréhension de leur maladie et des modalités de la prise en charge.
- Sur proposition du médecin en charge du patient.
- Après 2 ans de traitement hospitalier sans survenue d'événement indésirable.
- Avec la poursuite d'un suivi hospitalier semestriel.
- En présence d'une tierce personne au domicile pouvant intervenir en cas d'urgence (appel du Centre 15).
- Avec la tenue d'un dossier de soins (date des perfusions, étiquettes de traçabilité, événement intercurrent).
- En cas d'antécédent d'effet indésirable évocateur d'hypersensibilité, un kit d'adrénaline doit être disponible lors des perfusions. Les patients et la tierce personne présente pendant la perfusion doivent être informés qu'en cas de survenue de symptômes évocateurs d'hypersensibilité (urticaire, angio-oedème, prurit, rash, gêne respiratoire...), il conviendra d'interrompre leur perfusion et de contacter un médecin.

d. Surveillance

Il convient d'accorder une attention particulière à l'état clinique du patient préalablement à l'administration du produit, ainsi que d'expliquer la procédure au patient et au soignant.

Le patient doit être étroitement surveillé tout au long de la perfusion de Myozyme™.

Les paramètres vitaux (TA, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire et saturation avec oxymètre de pouls) sont enregistrés immédiatement avant la perfusion, à chaque modification du rythme de la perfusion (au minimum toutes les 30 minutes), jusqu'à ce que le rythme maximal soit atteint et jusqu'à 2h après la fin de la perfusion. Un exemple de feuille de surveillance pour l'enfant de chaque perfusion est présenté en annexe 6.

Les patients doivent être surveillés après chaque perfusion afin de détecter l'apparition éventuelle d'effets indésirables. La durée appropriée de surveillance doit être déterminée par le médecin traitant en fonction de l'état clinique du patient et des perfusions antérieures. Les patients atteints d'une pathologie intercurrente aiguë (fièvre, infection...), semblent présenter un risque plus élevé de RAP (réactions associées à la perfusion).

e. Effets indésirables

Le traitement est généralement bien toléré mais les patients traités par Myozyme™ peuvent développer des RAP, définies comme tout événement indésirable survenant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion. Certaines peuvent être sévères.

Environ la moitié des patients traités par Myozyme® dans le cadre d'études cliniques portant sur la forme infantile de la maladie ont présenté des RAP : accès de tachycardie, bouffées vasomotrices, toux, tachypnée, vomissements, urticaire ou autre éruption cutanée, fièvre et baisse de la saturation en oxygène. Des réactions anaphylactiques ont été observées chez quelques patients. Comme pour tout produit protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité mineures, modérées ou sévères sont possibles. Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital ont été rapportées.

La conduite à tenir sera donc adaptée en fonction de leur gravité, des mesures médicales d'urgence appropriées doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme™ est administré (cf Annexe 7).

En cas d'effet indésirable, une déclaration doit être faite auprès de la pharmacovigilance et du fabricant de l'enzyme. Afin de préciser le mécanisme de survenue de cet effet indésirable, il est conseillé de réaliser dans l'heure suivant l'effet indésirable un dosage des anticorps sanguins anti-Myozyme avec recherche d'IgE spécifiques. Un dosage d'histamine sanguine (dans les 30 min suivant l'effet indésirable) et de l'activité tryptase sérique et du complément (1 heure après le début de l'effet indésirable, à répéter 2 à 3 jours plus tard) peut être utile.

Lors de la survenue d'un effet indésirable peu sévère, il est proposé de revenir au palier de dose précédente et de maintenir ce palier pendant au moins 30 minutes après la disparition des symptômes avant de reprendre l'augmentation de dose. L'utilisation d'antihistaminiques (par exemple Polaramine® injectable, ½ à 1 ampoule intraveineuse lente) permet souvent de réduire l'intensité et/ou la durée des symptômes. En cas de survenue d'une réaction sévère, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et une prise en charge médicale spécifique doit être débutée. La contre-indication ultérieure du Myozyme® doit être discutée.

Les patients qui ont présenté des RAP et notamment une réaction anaphylactique, doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration de Myozyme®. Une réduction du débit de la perfusion, une interruption temporaire de la perfusion ou un traitement préalable, généralement sous forme d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques oraux et/ou de corticostéroïdes, ont permis de gérer efficacement la plupart de ces réactions.

f. Critères et modalités d'arrêt du TES

Pour la forme adulte, comme chez l'enfant, dans la prise en charge de cette maladie chronique, le plus souvent évolutive, peut se poser la question de l'arrêt du traitement. Cette question peut être le fait :

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

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

➤ Arrêt du fait du patient :

Il convient d'analyser avec le patient (et éventuellement son entourage) ses motivations : contraintes liées aux modalités d'administration, sentiment d'inefficacité, mauvaise tolérance, lassitude en rapport avec la maladie, comorbidité... Parallèlement à l'analyse objective des évaluations standardisées, l'aide d'un psychologue est alors souhaitable pour mieux cerner la situation et conseiller au mieux le patient en fonction de la perception objective des bénéfices ou non du traitement. Si le patient maintient sa décision, il convient de lui proposer de poursuivre un suivi clinique régulier rapproché (semestriel) afin d'objectiver au plus tôt la dégradation clinique et rediscuter à ce moment de sa décision.

➤ Arrêt lié à un effet secondaire du traitement :

Il s'agit d'effets secondaires graves et inévitables. Le principal effet secondaire justifiant un arrêt de traitement est l'allergie grave. Néanmoins une réintroduction avec un protocole de désensibilisation peut être envisagée en milieu spécialisé. S'il s'agit de RAP, on peut proposer des mesures préventives afin de limiter ces réactions.

➤ Arrêt du fait d'une aggravation de l'état de santé du patient

- *Apparition d'une comorbidité :*

L'arrêt du traitement ne sera proposé que si la comorbidité affecte à court terme le pronostic vital et que si la poursuite du TES conduit à une altération majeure de la qualité de vie. Cette décision de suspension du traitement devra faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire associant les praticiens ayant à prendre en charge la comorbidité, le médecin traitant, le médecin du Centre de Référence ou de Compétences.

- *Absence d'efficacité :*

L'évaluation d'un manque d'efficacité est difficile car l'histoire naturelle de la maladie n'est pas connue pour un patient donné. L'analyse de la littérature internationale ne permet pas non plus de définir clairement des critères devant conduire à l'arrêt du traitement. En cas de dégradation rapide, une comorbidité devra être recherchée. En l'absence de comorbidité, la discussion de la poursuite ou de l'arrêt du traitement devra faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant les praticiens ayant en charge le patient et l'équipe du Centre de Référence/Compétences afin de confronter l'ensemble des données techniques mais aussi éthiques nécessaires et soumise au CETP. Il conviendra de recueillir également l'avis du patient. En cas de décision d'arrêt ou de suspension du TES le patient devra être surveillé de manière régulière afin de réadapter la décision thérapeutique.

Pour la forme infantile, malgré le TES, certains patients ont une évolution défavorable (patients non répondeurs), parfois après une phase d'amélioration (patients répondeurs transitoires). Certaines situations doivent conduire l'équipe médicale pédiatrique à s'interroger sur l'arrêt de l'enzymothérapie, en tenant compte de la balance bénéfices/risques et de la qualité de vie du patient. Les situations de mauvais pronostic sont une insuffisance respiratoire sévère, une dépendance continue à une ventilation invasive, un état grabataire en lien avec une dégradation musculaire sévère, des réactions anaphylactiques graves aux perfusions. Cette décision doit être collégiale, appuyée par un centre de compétences ou de référence ou si besoin par le CETP. Elle doit être clairement expliquée à la famille. Des soins palliatifs et un accompagnement de fin de vie doivent impérativement être mis en place dans ce type de situation.

4.4. Place de l'immunosuppression

Ce chapitre ne concerne que la forme infantile précoce puisque ce n'est que dans cette forme que la plupart des patients développe des anticorps contre l'enzyme recombinante. Le suivi régulier de ce taux d'anticorps fait partie de la surveillance systématique (cf. paragraphe correspondant). Plusieurs études ont rapporté un pronostic défavorable avec perte d'efficacité du traitement chez les patients ayant des taux élevés d'anticorps. Dans ce contexte, certaines équipes proposent une immunosuppression soit préventive et transitoire avant introduction de l'enzymothérapie (patients CRIM(-)), soit curative prolongée (patients ayant développé des taux élevés d'anticorps). Cette attitude doit être discutée au cas par cas, éventuellement guidée par un avis éclairé d'un centre de référence ou de compétences ou des membres du CETP.

4.5. Prise en charge symptomatique

a. Cardiologique

Pour la forme infantile classique la prise en charge par un cardiopédiatre ayant l'expérience de la maladie de Pompe est recommandée. L'utilisation des traitements médicamenteux est à adapter individuellement selon l'évolution et le stade de la pathologie. La prévention des situations à risque d'arythmie et de mort subite est indispensable. Chez l'adulte, il n'y a pas de prise en charge spécifique en l'absence de manifestation particulière.

b. Respiratoire

La prise en charge respiratoire doit être rigoureuse et régulière. Ses modalités ne présentent pas de particularité par rapport aux autres maladies neuromusculaires.

La prise en charge symptomatique fait appel à :

- La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique, manuelle ou avec assistance technique doit être réalisée ainsi qu'un travail inspiratoire. L'utilisation de bronchodilatateurs avant la séance de kinésithérapie respiratoire ou l'utilisation d'appareils d'aide à la toux (Cough-Assist® ou clearway) peut permettre une meilleure expectoration.
- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont fortement conseillées. La prévention des bronchiolites liées au virus respiratoire syncytial (VRS) par anticorps monoclonaux (Synagis®) est également conseillée dans les deux premières années de vie. Pour les patients les plus fragiles, la mise en collectivité est à éviter durant les périodes épidémiques hivernales. Les infections respiratoires doivent être traitées efficacement et de façon agressive.

- Et/ ou à la ventilation mécanique, invasive ou non.

La décision d'une ventilation assistée (ventilation en pression positive continue, ventilation non invasive, ventilation invasive sur trachéotomie) repose sur un certain nombre de critères définis en annexe 8). A cette étape, une réévaluation du projet de soins au long cours doit être réalisée, la perte d'autonomie ventilatoire n'étant pas réversible.

c. Kinésithérapie

La kinésithérapie fait partie intégrante du traitement de la MP à l'instar de la plupart des myopathies :

➤ **Prise en charge de l'atteinte motrice :**

La pratique régulière d'une activité physique douce, mobilisation active et passive permettant un entretien des amplitudes articulaires, prévention des rétractions, massages à visée antalgique sont recommandés. Les techniques de renforcement musculaires et la stimulation musculaire électrique ne sont pas recommandées, en l'absence de données suffisantes permettant d'attester de leur effet bénéfique.

➤ **Prise en charge de l'atteinte respiratoire :**

Conserver une ampliation pulmonaire et de prévenir les surinfections bronchiques et appliquer les techniques de désencombrement si nécessaire (Annexe 8).

d. Os et articulations

Une prévention de l'ostéopénie par une supplémentation calcique et en vitamine D pour prévenir les carences doit être proposée en cas de diminution de la mobilité. Il n'y a pas de recommandation sur l'utilisation des biphosphonates à ce jour dans la forme infantile de la maladie de Pompe, leur efficacité et leur innocuité étant incertaines. En cas d'atteinte articulaire sévère ou majorant l'impotence fonctionnelle une chirurgie orthopédique peut être nécessaire (scoliose, hanches...).

e. ORL

Surtout chez l'enfant, l'association d'une hypomimie, d'une macroglossie et d'une insuffisance vélaire est responsable de troubles de la déglutition et du langage. Une rééducation par orthophonie doit être proposée, avec un travail sur l'oralité, l'adaptation des textures, et la prévention des fausses routes. Une prise en charge chirurgicale symptomatique doit être réalisée (aérateurs transtympaniques, ablations des végétations) en cas d'encombrement

chronique ORL avec conséquences sur l'audition et/ou la respiration (apnées). En cas de surdité, une prise en charge symptomatique adaptée est à proposer (aérateurs transtympaniques, appareillage auditif).

f. Nutrition et croissance

Le maintien d'un bon état nutritionnel permet d'optimiser la force musculaire et le développement psychomoteur. A l'inverse un surpoids risque d'aggraver le déficit moteur. Il n'y a pas d'indication à un régime spécifique mais des compléments alimentaires oraux et/ou une nutrition entérale doivent être prescrits en cas de prise alimentaire insuffisante. La nutrition entérale se fait généralement sur une sonde nasogastrique. Une gastrostomie peut être proposée, mais le risque anesthésique doit être pris en compte. Une intervention chirurgicale de type Nissen n'est pas systématique en raison des mauvais résultats chez ces patients ayant une forte hypotonie et du risque anesthésique.

g. Ophtalmologie

Le devenir ophtalmologique est peu connu, mais certaines atteintes ont été décrites (ptosis, strabisme, myopie, astigmatisme...). Une prise en charge symptomatique est recommandée.

4.6. Conseil génétique

Le conseil génétique doit être effectué au cours d'une consultation de génétique clinique

Dans le cas d'un patient adulte, le conseil génétique aura pour objectif :

- D'informer le patient sur le caractère génétique de sa maladie.
- D'organiser l'information de sa fratrie du risque de développer la maladie et de la possibilité de se faire dépister conformément au décret du 20 Juin 2013, l'étude des apparentés pouvant révéler des homozygotes pré-symptomatiques.
- De rechercher un statut de porteur chez le conjoint en cas de projet de procréation (surtout utile en cas de consanguinité (risque d'avoir la même mutation du fait d'ancêtres communs). Cette recherche repose sur la recherche de la/des mutation(s) familiale(s). Le plus souvent le conjoint n'a aucun allèle muté et il n'y a pas de risque dans la descendance. Exceptionnellement, le conjoint est hétérozygote pour une mutation de la MP, et le risque de transmission à la descendance est de ½.

Dans le cas d'un patient enfant, le conseil génétique a pour objectifs d'informer les couples sur le mode d'hérédité, sur le risque de récurrence pour la prochaine grossesse, sur la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal. Le diagnostic prénatal est réalisé par étude enzymatique ou par

biologie moléculaire si les mutations du cas index et de ses 2 parents ont été préalablement identifiées pour cette dernière méthode. Le diagnostic prénatal est réalisé soit précocement par trophocentèse (biopsie de trophoblaste) à partir de 11 semaines d'aménorrhée, soit par amniocentèse (à partir de 15-16 semaines d'aménorrhée). Une interruption médicale de grossesse peut être demandée par la femme enceinte en cas d'atteinte fœtale.

4.7. Education thérapeutique

L'éducation thérapeutique est l'ensemble d'activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un maintien de ses activités quotidiennes.

Elle doit prendre en compte la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la MP et les connaissances dont le patient dispose.

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches des informations en rapport avec la maladie et sa prise en charge.

Au-delà de la prescription médicamenteuse spécifique ou aspécifique, comme dans toute maladie chronique, la maladie de Pompe impose d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Cette démarche nécessite de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Le mode de transmission de la maladie et l'importance du conseil génétique.
- Les modalités de délivrance et d'administration des traitements.
- La reconnaissance des effets indésirables des médicaments.
- L'importance de l'observance du traitement et des bilans annuels.
- Les modalités de suivi et l'évolution de la prise en charge symptomatique selon les besoins du patient.
- Les directives anticipées.
- La vie au quotidien (vie professionnelle, familiale, anticipation des voyages).
- Leurs droits (ALD, handicap, arrêt maladie, recours à un soutien psychologique).
- L'existence de sites internet institutionnels, d'Orphanet et d'associations de patients.

4.8. Situations particulières

a. Grossesse

Comme pour toute maladie chronique, les enjeux de la grossesse et de la parentalité doivent être évoqués avant la conception. Chez une insuffisante respiratoire, la grossesse peut conduire

à une décompensation et à des épisodes de désaturation, en particulier au troisième trimestre. Chez une femme atteinte d'une myopathie, la grossesse peut parfois s'accompagner d'une dégradation de la fonction motrice.

La phase pré-conceptionnelle et le suivi de la grossesse doivent être organisés de façon multidisciplinaire associant les spécialistes de la maladie de Pompe (principalement myologue et pneumologue) à ceux de l'équipe de périnatalité (en particulier obstétricien et anesthésiste).

Les enjeux de la grossesse peuvent être schématisés selon trois axes :

➤ Impact sur l'évolution de la MP

A court terme, les modifications anatomiques de la grossesse (prise de poids, augmentation du volume de l'abdomen) peuvent limiter les capacités motrices ou aggraver l'atteinte respiratoire. L'impact de la grossesse à moyen ou à long terme sur le cours évolutif de la maladie est inconnu. Dans les exceptionnelles formes juvéniles, une atteinte myocardique peut être aggravée par les modifications volémiques liées à la grossesse et au post-partum.

➤ Impact de la MP sur la grossesse et parentalité

Le risque de transmission à la descendance et l'éventuel dépistage d'hétérozygotie chez le conjoint nécessite une consultation dédiée de génétique. Le cas échéant, un diagnostic prénatal peut être organisé au premier trimestre de la grossesse.

En dehors du risque génétique, l'impact sur la grossesse et la parentalité est fonction du retentissement fonctionnel de la maladie.

Au plan respiratoire, il est vital de maintenir une oxygénation maternelle satisfaisante, si besoin à l'aide d'une VNI ou d'une ventilation invasive sur trachéotomie. La fréquence de la surveillance respiratoire doit être augmentée pendant la grossesse, et adaptée à l'atteinte respiratoire préexistante. L'éducation thérapeutique pneumologique doit être reprise.

L'accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué. L'anesthésie péridurale comporte probablement moins de risque, notamment respiratoire, que l'anesthésie générale. En cas d'atteinte des muscles respiratoires, une parfaite coordination est nécessaire entre les équipes pneumologiques et anesthésiques, notamment pour ce qui concerne les paramètres ventilatoires.

➤ Prise en charge thérapeutique pendant la grossesse et l'allaitement

Il n'y a pas d'argument de toxicité fœtale conduisant à interrompre le TES en cours de grossesse. Le rapport bénéfice/risque étant favorable, les experts recommandent la poursuite du TES pendant la grossesse.

L'allaitement n'est pas déconseillé, mais son interruption est recommandée dans les 24h qui suivent la perfusion.

b. Anesthésie

Comme dans d'autres myopathies, l'anesthésie chez un patient atteint de MP pose deux problèmes principaux : celui de l'emploi de certains curares et celui du risque de décompensation respiratoire.

Le risque de décompensation respiratoire doit être pris en compte avant toute chirurgie et la fonction respiratoire doit toujours être évaluée en pré opératoire.

Il est classique de privilégier les anesthésies locales et loco régionales aux anesthésies générales afin de limiter le risque de complication respiratoire à type de pneumopathie de déglutition, d'atélectasie ou d'infection bronchique et de décompensation respiratoire de la maladie surtout en cas de chirurgie thoracique ou abdominale. En cas de chirurgie abdominale sous anesthésie générale, on associera volontiers une anesthésie péridurale afin de prévenir les douleurs abdominales post opératoires qui pourraient favoriser une décompensation respiratoire en accentuant la parésie diaphragmatique. En cas d'anesthésie générale, on évitera les curares à demi-vie longue tels le pancuronium car ils semblent favoriser la survenue de complications respiratoires par rapport à ceux d'action plus courte (atracurium ou vecuronium). De même le rocuronium semble accroître le risque de décompensation respiratoire post opératoire.

Il n'y a pas de risque d'hyperthermie maligne per anesthésique. Par contre le suxamethonium chloride doit être évité à cause d'un risque potentiel d'hyperkaliémie et de rhabdomyolyse.

c. Vaccinations

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

d. Pathologies et traitements intercurrents

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

Il n'a pas été signalé d'interaction ni d'association médicamenteuse déconseillée avec l'enzymothérapie. Aucune étude d'interactions n'a été réalisée. L'α-glucosidase étant une

protéine recombinante humaine, elle est peu susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450.

La problématique posée par une pathologie intercurrente est celle de l'indication à poursuivre le TES.

5. Evolution et suivi

5.1. Généralités

Tous les patients bénéficiant d'un traitement doivent être suivis périodiquement dans un Centre de Référence /Compétences afin de garantir la qualité de l'évaluation clinique et du suivi de la tolérance du produit et de la collecte des données

En effet, compte-tenu de l'obligation réglementaire qui est faite au médecin d'évaluer régulièrement le bénéfice escompté du traitement, le renouvellement de la prescription est conditionné par la réalisation périodique du bilan de surveillance, adapté à l'état clinique du patient.

L'examen clinique de suivi est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. La fréquence des consultations est adaptée à l'évolutivité clinique. Un certain nombre d'exams complémentaires seront réalisés systématiquement.

En ce qui concerne les patients non traités, un suivi annuel dans un centre de référence/compétences est recommandé.

5.2. Objectifs

a. Pour les patients traités

- Préciser l'évolution (progression ou régression d'une atteinte antérieurement connue, dépister une atteinte non encore connue).
- Rechercher l'apparition d'une comorbidité.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial et socio-professionnel de la maladie et du traitement.
- Réévaluer le traitement en termes de tolérance, d'observance, de posologie.
- Informer le patient des protocoles de recherche clinique et thérapeutiques en cours.
- Évaluer les connaissances du patient concernant sa maladie.
- Répondre aux questions posées par le patient.
- Prendre en compte les projets du patients (voyage, procréation, etc.)

b. Pour les patients non traités

Les modalités de suivi pluridisciplinaire sont les mêmes que celles des patients traités et des patients atteints de maladies neuromusculaires. A chaque visite annuelle, la possibilité de l'instauration du TES sera réévaluée avec le patient lors de chaque visite en fonction de l'évolution des symptômes.

5.3. Modalités de suivi

a. Forme infantile classique

La planification et le rythme des examens sont résumés dans le tableau 1 (Annexe 2).

➤ Suivi cardiologique

L'examen clinique recherche une dyspnée, notamment à la prise alimentaire, et des signes d'insuffisance cardiaque.

L'échographie cardiaque est à réaliser de façon rapprochée au début de la prise en charge : tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois, voir tous les ans après 3 ans ou selon l'évolution. L'aggravation de la fonction cardiaque est habituelle dans les premières semaines suivant le début de l'enzymothérapie, avant de s'améliorer (10-15 semaines).

Le holter ECG de 24h permet d'évaluer le risque de troubles du rythme. Il est à réaliser tous les 3 mois la première année puis tous les 6 à 12 mois.

Le dosage plasmatique du BNP ou de son dérivé (NT-ProBNP) est un marqueur très sensible de l'insuffisance cardiaque et permet de suivre l'évolution de la maladie. Il est habituellement très élevé au moment du diagnostic.

➤ Suivi respiratoire

Une évaluation clinique de la fonction respiratoire doit être réalisée à chaque consultation par la recherche de signes de dyspnée et de signes auscultatoires, l'évaluation de l'efficacité de la toux et du retentissement sur l'activité (fatigue, essoufflement ou difficulté de prise alimentaire chez les nourrissons) et la mesure de la saturation artérielle en oxygène par oxymétrie de pouls.

Une radiographie pulmonaire doit être facilement réalisée en cas de modification de l'état respiratoire.

Des gaz du sang capillaires permettent d'évaluer et de surveiller l'apparition d'une hypercapnie, notamment au réveil, la gazométrie artérielle n'est pas systématique.

Une polysomnographie permet idéalement de dépister les apnées du sommeil et/ou une hypoventilation. Si elle n'est pas réalisable, une oxymétrie nocturne et/ ou une capnographie nocturne peuvent aider au dépistage d'une hypoventilation ou d'une hypoxie.

La réalisation d'EFR permet d'évaluer la fonction respiratoire. Elles ne peuvent être réalisées que chez les enfants en âge de comprendre et sans ventilation invasive, et sont donc rarement possibles dans les formes infantiles.

➤ Suivi neuro-musculaire et cognitif

Une évaluation régulière de la force motrice, des amplitudes articulaires et du développement moteur doit être réalisée (MFM-20 avant 6 ans, MFM-32 après 6 ans). Une évaluation par un médecin de rééducation fonctionnelle permet de mieux guider la rééducation et d'adapter les aides techniques à mettre en place.

Un EMG doit être proposé afin de diagnostiquer une éventuelle atteinte de la corne antérieure.

La biopsie musculaire, l'IRM cérébrale et l'IRM musculaire ne font pas partie de l'évaluation de routine des patients atteints de maladie de Pompe infantile.

L'évaluation du quotient de développement doit être réalisée à intervalle régulier.

➤ Suivi ostéo-articulaire

Le dépistage de déformation orthopédique et d'enraidissement articulaire doit être systématique à chaque examen clinique. La réalisation de radiographies (rachis, hanches...) peut aider au suivi et à la prise de décisions thérapeutiques.

La recherche d'une ostéopénie se fait par la réalisation d'une ostéodensitométrie (réalisation difficile avant 6 ans) ou plus précocement par une étude de l'index cortico-diaphysaire (à partir de 18 mois). Le statut vitaminique en vitamine D ainsi qu'un bilan phosphocalcique sont à réaliser une fois par an.

➤ Suivi ORL

L'examen clinique du nasopharynx et de l'oropharynx recherche une obstruction pouvant entraîner des apnées du sommeil.

Une étude de la déglutition par vidéo déglutition ou un TOGD doit être proposée.

Une évaluation orthophonique des troubles du langage et de la déglutition doit être régulièrement effectuée pour guider la rééducation et juger de l'évolution.

Un contrôle de l'audition doit être réalisé une fois par an à l'aide d'un test adapté à l'âge et aux capacités de l'enfant (oto-émissions acoustiques, audiométrie tonale et vocale,

tympanogramme, potentiels évoqués auditifs...). Un appareillage auditif doit être utilisé en cas de surdité sévère et permanente.

➤ Suivi nutritionnel et croissance

L'évaluation des paramètres de croissance et de l'état nutritionnel doit être réalisée à chaque consultation. Une évaluation des ingestats et des apports calciques peut être réalisée par une diététicienne.

➤ Surveillance biologique efficacité du TES

La surveillance des taux d'anticorps anti-enzyme recombinante est recommandée pour tous les patients atteints de forme infantile tous les 3 mois.

Le dosage des IgE anti rhGAA est proposé en cas de réaction anaphylactique en lien avec le TES.

➤ Suivi ophtalmologique

Un examen ophtalmologique doit être réalisé régulièrement afin de dépister une anomalie de la vision et de proposer la prise en charge adaptée.

➤ Mode de vie

Une évaluation de la qualité de vie, ainsi qu'une réévaluation régulière des aides techniques et financières (ALD, dossier MDPH...) doivent être réalisées.

b. Forme juvénile

La planification et le rythme des examens sont résumés dans le tableau 2 (Annexe 2).

➤ Suivi cardiologique

Le suivi cardiologique (échographie cardiaque, holter ECG) peut être allégé par rapport à la forme infantile mais doit être maintenu car de rares cas d'anomalies cardiaques ou des troubles du rythme ont été décrits chez certains patients.

➤ Suivi respiratoire

Le suivi respiratoire est primordial dans les formes juvéniles car il détermine le pronostic. Les modalités sont semblables à celles de la forme infantile, passant par une évaluation clinique, une mesure de la saturation par oxymétrie de pouls, une mesure des gaz du sang et la réalisation d'une radiographie si besoin. Les EFR sont indispensables, avec calcul de la CV en

position assise et couchée (une diminution de 25% en position couchée traduit une insuffisance diaphragmatique) ainsi que la réalisation d'une polysomnographie au moins de façon annuelle.

➤ Suivi neuromusculaire et cognitif

La forme juvénile se présente comme une myopathie et le suivi neuromusculaire est donc indispensable. Il comprend notamment une évaluation de la force musculaire et du développement psychomoteur par des tests standardisés (MFM-20 avant 6 ans, MFM-32 après 6 ans), un test de marche de 6 minutes ou de la montée des escaliers quand l'état de l'enfant le permet, une évaluation par un médecin de rééducation fonctionnelle. Une évaluation cognitive doit être réalisée dans la mesure du possible, tous les ans.

Un EMG peut être proposé pour rechercher des signes de dénervation en faveur d'une atteinte de la corne antérieure.

Une IRM musculaire peut être proposée pour suivre la sévérité de l'atteinte musculaire si elle peut être réalisée sans anesthésie générale.

La biopsie musculaire est souvent réalisée dans le bilan initial. Il n'est pas nécessaire de la renouveler de façon systématique, mais elle peut être envisagée, notamment au moment d'une anesthésie.

L'IRM cérébrale n'est pas systématique, mais peut être proposée, notamment en cas de signe clinique évocateur d'une atteinte du système nerveux central.

➤ Suivi ostéo-articulaire

Comme dans les formes infantiles, la réalisation d'une ostéodensitométrie est également conseillée au minimum tous les deux ans. Le statut vitaminique en vitamine D ainsi qu'un bilan phosphocalcique peuvent être réalisés une fois par an.

La surveillance des déformations orthopédiques dépend de la sévérité de l'atteinte musculaire, mais ne doit pas être omise.

➤ Suivi ORL

Sans particularité par rapport aux formes infantiles, avec un dépistage de la surdité tous les 2 ans.

➤ Suivi nutritionnel et croissance

Sans particularité par rapport aux formes infantiles.

➤ Surveillance biologique efficacité du TES

La surveillance des taux d'anticorps est recommandée pour tous les patients atteints de forme juvénile traités au moins tous les 3 mois. Il n'y a pas d'indication à l'immunosuppression dans les formes juvéniles à ce jour. Le dosage des IgE anti rhGAA est à réaliser en cas de réaction anaphylactique.

➤ Suivi ophtalmologique

Un examen ophtalmologique doit être réalisé régulièrement afin de dépister une anomalie de la vision et de proposer la prise en charge adaptée.

➤ Mode de vie

Une évaluation régulière doit également être proposée. La scolarité doit être accompagnée (mise en place d'une AESH si besoin, dossier MDPH)

c. Forme adulte

La planification et le rythme des examens sont résumés dans le tableau 3 (Annexe 2).

Le suivi préconisé est le suivant au sein du centre de référence/compétences :

- Une visite initiale (dans les 30 jours précédant la 1^{ère} perfusion).
- Une visite 6 mois après le début du traitement.
- Une visite 12 mois après le début du traitement.
- Une visite annuelle ensuite.
- Chacune de ces visites comprendra une évaluation musculaire et respiratoire, standardisée et validée.

L'exploration par IRM ne sera à réaliser que tous les 2 ans.

Entre deux évaluations une visite médicale et des explorations complémentaires, en particulier respiratoires pourront également avoir lieu en cas de modification de l'état clinique.

Dans le centre où sont réalisées les perfusions, les visites auront lieu toutes les 2 semaines (à chaque perfusion) et comprendront au minimum les évaluations suivantes : examen clinique et pesée (pour ajuster la posologie du traitement).

➤ Evaluation neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques

Répétés de façon régulière ils permettent de suivre l'évolution clinique de la maladie. Ils constituent les critères d'évaluation retenus dans les études. Ce sont les mêmes tests que ceux décrits lors de

l'évaluation initiale (Annexe 3). Ils doivent s'effectuer dans des conditions de réalisation optimales et au même moment de la journée, de préférence le matin.

- ENMG

Cet examen n'a pas d'intérêt dans le suivi de la Maladie de Pompe.

- Imagerie musculaire quantitative

Elle est utilisée pour évaluer la progression de la maladie et bénéficier d'outils quantitatifs objectifs de mesure de l'efficacité des traitements. Mais la pente évolutive reste difficile à apprécier compte-tenu de la variabilité des sites de dégradation d'un sujet à l'autre, aussi le suivi qualitatif par IRM des dégradations musculaires ne doit pas être plus fréquent que tous les 24 mois pour pouvoir observer une évolution significative.

L'IRM quantitative corps entier semble pouvoir être dans un futur proche un outil intéressant de quantification de l'atteinte musculaire. La séquence DIXON permet une mesure du pourcentage de graisse intramusculaire. Cette séquence n'est pas encore disponible, en routine clinique, pour une étude corps entier. Le développement d'outils de mesure intéressant l'ensemble du système musculaire constitue une solution pour des mesures fiables tenant compte des profils de dégradation individuels.)

Dans ce cadre le DEXA scanner ou absorptiométrie bi-photonique permet une étude rapide du corps entier et d'obtenir instantanément la masse maigre assimilée au tissu musculaire et la masse grasse par sous-régions anatomiques. Comme pour l'évaluation initiale qui servira d'examen de référence, il constitue un outil simple pour le suivi évolutif mais reste pour l'instant d'accès limité à quelques centres.

- Biologie

Bilan biologique standard :

- NFS, Ionogramme, créatininémie, CPK, transaminases, Bilirubine
- Recherche d'anticorps anti-RhGAA 6 et 12 mois après le début de l'ES puis une fois par an ou en cas d'effet secondaire indésirable ou de perte d'efficacité du traitement.

- Evaluation respiratoire

Les explorations respiratoires suivantes devront être effectuées systématiquement (annexe 2).

- CV en position assise et couchée.
- Pressions inspiratoires et expiratoires (PiMax, PeMax) et SNIP test.

- La gazométrie artérielle : en cas de signe clinique respiratoire ou de fonction respiratoire anormale (CV<80%) ou chez un patient ventilé.
- Explorations du sommeil : à réaliser en cas de signes de dyssomnie et/ou d'altération de la CV.
- Oxygénométrie nocturne associée si possible à une capnographie transcutanée nocturne.
- Polysomnographie en cas de suspicion d'apnées obstructives du sommeil.

L'évaluation de la fonction respiratoire sera semestrielle la première année, puis annuelle ensuite, comme pour les autres évaluations. Cependant, en cas d'atteinte respiratoire et en fonction du profil évolutif du patient, cette fréquence pourra être modulée.

➤ Evaluation cardiologique

Au cours du suivi, un ECG devra être effectué lors de chaque visite. Une échographie et un Holter sont recommandés au moins tous les 5 ans. Ils sont indiqués de manière plus rapprochée en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient en tenant compte des observations initiales et de l'apparition éventuelle de symptômes et/ou d'anomalies de l'ECG.

➤ Evaluation psychologique

Le handicap généré par la maladie, les bénéfices apportés par le traitement mais aussi les contraintes qu'il engendre ont un retentissement sur la qualité de vie du patient. Il faut pouvoir, tout au long de l'évolution, à la fois évaluer l'évolution de la qualité de vie du patient et répondre à ses besoins en termes de soutien psychologique. Aussi, comme dans la plupart des maladies chroniques, les patients doivent pouvoir bénéficier d'entretiens psychologiques, voire d'un soutien psychologique non seulement pour évaluer leur état mais également pour les aider à faire face à leur maladie et aux contraintes du traitement. Cela est un apport certain dans la prise en charge, l'observance du traitement et le vécu de la maladie.

➤ Evaluation auditive

Un audiogramme sera proposé en cas de plainte fonctionnelle du patient.

6. Bibliographie

- 6.1. Généralités et diagnostic

-American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM). Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease. Muscle Nerve 2009;40:149–160.

-Barohn RJ, McVey AL, DiMauro S. Adult acid maltase deficiency. Muscle Nerve 1993; 16: 672-6.

-Carlier RY, Laforet P, Wary C, Mompont D, Laloui K, Pellegrini N, et al. Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns. Neuromuscul Disord 2011; 21: 791-9.

-Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M et al. (2004) Glycogen storage disease type II: enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. Clin. Chim. Acta 347:97-102.

-Engel AG. (1969) Acid maltase deficiency of adult life. Trans. Am. Neurol. Assoc. 94:250-2.

-Engel AG. (1970) Acid maltase deficiency in adults: studies in four cases of a syndrome which may mimic muscular dystrophy or other myopathies. Brain; 93: 599-616.

-Hers HG. alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). Biochem J. 1963 Jan;86:11–6.

- Hirschhorn R, Reuser AJJ. (2001) Glycogen storage disease type II: acid α -glucosidase (Acid maltase) deficiency. In : Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8th ed. New York: McGraw-Hill:3389-3420.
- Jack RM, Gordon C, Scott CR, Kishnani PS, Bali D. The use of acarbose inhibition in the measurement of acid alpha-glucosidase activity in blood lymphocytes for the diagnosis of Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):307–12.
- Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr*. 2004 May;144(5 Suppl):S35–43.
- Kishnani PS, Hwu W-L, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 May;148(5):671–6.
- Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. 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*. 2012 Feb 15;160C(1):1–7.
- Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype-phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15;160C(1):59–68.
- Laforêt P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1122–8.
- Laforêt P, Laloui K, Granger B et al. The French Pompe registry (2013). Baseline characteristics of a cohort of 126 patients with adult Pompe disease. *Rev. Neurol*. 169 (8-9):595-602.
- Manganelli F, Ruggiero L. Clinical features of Pompe disease. *Acta Myol*. 2013 Oct;32(2):82–4.
- Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B (2007) Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscul Disord* 17(9–10):698–706
- Nascimbeni AC, Fanin M, Tasca E, Angelini C. Molecular pathology and enzyme processing in various phenotypes of acid maltase deficiency. *Neurology* 2008; 70: 617-26.

-Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. J Pediatr. 2000 Aug;137(2):283–5.

-Van der Beek NA, de Vries JM, Hagemans ML et al. (2012) Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis Nov 12; 7: 88.

-Van den Hout HMP, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The B-TT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332–40.

-Van der Ploeg AT, Reuser AJJ (2008) Lysosomal storage disease 2. Pompe's disease. Lancet 372:1342-1353.

-Van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Pompe's disease. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1342–53.

Winchester B, Bali D, Bodamer OA and al. Pompe disease diagnostic Working group. Method for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting. Mol Genet Metab 2008; 93 (3):275-281

-Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005 Aug;252(8):875–84.

-Wokke, J.H., et al., Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. Muscle Nerve, 2008. 38(4): p. 1236-45.

-Pompe JC (1932) Over Idiopathische Hypertrofie van het Hart. Ned Tijdschr Geneesk 76:304–311.

- 6.2. Evaluation

➤ **Evaluation musculaire**

-Burrow TA, Bailey LA, Kinnett DG, Hopkin RJ. Acute progression of neuromuscular findings in infantile Pompe disease. Pediatr Neurol. 2010 Jun;42(6):455–8.

-Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA et al. (2006). Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology*. 66(4):581-3.

-Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC et al. (2005) Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology*. 64(12):2139-41.

-Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA et al. (2005) Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 128:671-677.

-Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A et al. (2008). Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 38(4):1236-45.

-Bianco F, Leone A, Pane M, Vasco G, Colosimo C, Mercuri E. Muscle MRI: out of the tunnel. *Neuromuscul Disord*. 2011 Jul;21(7):501-2.

-Carlier RY, Laforet P, Wary C et al. (2011) Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: Involvement patterns. *Neuromuscul. Disord*. 21(11): 791-9.

-Dlamini N, Jan W, Norwood F, Sheehan J, Spahr R, Al-Sarraj S, et al. Muscle MRI findings in siblings with juvenile-onset acid maltase deficiency (Pompe disease). *Neuromuscul Disord*. 2008 May; 18(5):408-9.

-Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, Eggitto MG, Rossi M, Sandrini G, et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 51-5.

-Pichiecchio A, Poloni GU, Ravaglia S. Enzyme replacement therapy in adult-onset glycogenosis II: is quantitative muscle MRI helpful? *Muscle Nerve* 2009; 40: 122-5.

-Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. 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*. 2012 Feb 15;160C(1):50-8.

➤ **Evaluation respiratoire**

-Ambrosino N, Confalonieri M, Crescimanno G, Vianello A, Vitacca M. The role of respiratory management of Pompe disease. *Respiratory medicine*. 2013 Aug;107(8):1124-32.

- Boentert M, Karabul N, Wenninger S, Stubbe-Dräger B, Mengel E, Schoser B, Young P. Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease. *Eur J Neurol*. 2015 Feb;22(2):369-76.
- Hagemans ML, Hop WJ, Van Doorn PA et al. (2006). Course of disability and respiratory function in untreated late-onset Pompe disease. *Neurology*. 66(4):581-3.
- Kansagra S, Austin S, DeArme y S, Kishnani PS, Kravitz RM. Polysomnographic findings in infantile Pompe disease. *Am J Med Genet A*. 2013 Dec;161A(12):3196–200.
- Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respiratory medicine*. 2009 Apr;103(4):477-84.
- Mellies U, Ragette R, Schwake C et al. (2001) Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 57: 1290-5.
- Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H, Laforet P, Carlier R, Carlier P, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2011 Jul;21(7):477-82.
- Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, et al. Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with Pompe's disease. *The European respiratory journal*. 2005 Dec; 26(6):1024-31.
- Perez T, Marie E, Lacour A, Maurage CA, Wallaert B. Deficit en maltase acide (glycogenose de type 2) de l'adulte. Une cause d'insuffisance respiratoire à ne pas meconnaitre. *Revue des maladies respiratoires*. 2012 Jan;29(1):74-8.
- Prigent H, Orlikowski D, Laforet P, Letilly N, Falaize L, Pellegrini N, et al. Supine volume drop and diaphragmatic function in adults with Pompe disease. *The European respiratory journal*. 2012 Jun;39(6):1545-6.
- Rosenow EC, Engel AG. (1978) Acid maltase deficiency in adults presenting as respiratory failure. *Am. J. Med*. 64(3):485-91.

-Van der Beek NA, Capelle CI, van der Velden-van Etten et al. (2011) Rate of progression and predictive factor for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab* 104:129-136.

➤ **Evaluation Cardiologique**

-Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):297–301.

-Bonnefoy R, Labarthe F, Paoli F, Chantreuil J, Barthez M-A, Froissart R, et al. [Enzyme replacement therapy in a boy with infantile Pompe disease: cardiac follow-up]. *Arch Pediatr*. 2008 Dec;15(12):1760–4

-Cook AL, Kishnani PS, Carboni MP, Kanter RJ, Chen YT, Ansong AK, et al. Ambulatory electrocardiogram analysis in infants treated with recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med*. 2006 May;8(5):313–7.

-Francesconi M., Auff E. Cardiac arrhythmias and the adult form of type II glycogenosis. *N Engl J Med*, 306 (15) (1982), pp. 937–938 17.

-Sacconi S, Wahbi K, Theodore G, Garcia J, Salviati L, Bouhour F, Vial C, Duboc D, Laforêt P, Desnuelle C. Atrio-ventricular block requiring pacemaker in patients with late onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jul;24(7):648-50.

-Soliman OI, van der Beek NA, van Doorn PA, Vletter WB, Nemes A, Van Dalen BM, ten Cate FJ, van der Ploeg AT, Geleijnse ML. Cardiac involvement in adults with Pompe disease. *J Intern Med*. 2008 Oct;264(4):333-9.

➤ **Evaluation Psychologique**

-Abresch RT, Seyden NK, Wineiger MA: Quality of life. Issues or persons with neuromuscular disease *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9: 233-48

-Ahlström G, Gunnarsson LG: Disability and quality of life in individuals with muscular dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 1996; 28: 147-57

-Bonniaud V, Guyott G, Bonniaud P, Perenneau D, Paratte B : Choisir un questionnaire de qualité de vie. *Presse Med* ; 2006 ; 35 :283-6

-Boström K, Ahlström G,: Living with a chronic deteriorating disease: the trajectory with muscular dystrophy over ten years. Disabil Rehabil 2004; 26: 1388-98

-Boyer F, Novella JL, Coulon JM, Delmer F, Morrone I, Lemoussu N, Bombart V, Calmus A, Cornu JY, Dulieu V, Etienne JC : Family care giver and hereditary muscular disorders: association between burden, quality of life et mental health Ann Readapt Med Phys 2006; 49:16-22

-Boyer F, Morrone I, Laffont I, Dizien O, Etienne JC, Novella JL: Health related quality of life in people with hereditary neuromuscular diseases : an investigation of test-retest agreement with comparison between two generic questionnaires, the Nottingham health profile and the short form-36 items. Neuromuscul Disord 2006; 16: 99-106

-Gargiulo M, Herson A, Michon CC, Hogrel J.Y, Doppler V, Laloui K, Herson S, Payan C, Eymard B, Laforet P: Attitudes and expectations of patients with neuromuscular diseases about their participation in a clinical trial. Revue Neurologique. 2013 ; 169 : 670-676.

-Lepège A, Reveillère C, Ecosse E, Caria A, Rivière H: Psychometric properties of a new instrument for evaluating quality of life, the WHOQoL-26 in a population of patients with neuromuscular disease. Encéphale 2000; 26: 13-22

-Natterlund B, Sjöden PO, Ahlström G: The illness experience of adults persons with muscular dystrophy Disabil Rehabil 2001; 23: 788-98.

-Natterlund B, Ahlström G,: Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy J Rehabil Med 2001; 33: 206-11.

-Rose MR: Measuring and understanding quality of life in adult muscle disease; 5th international rehabilitation conference in neuromuscular disease, Marseille 2008

-Scheen AJ : L'observance thérapeutique Rev Med Liège 1999 ; 54 : 854-8.

➤ **Evaluation de l'atteinte multisystémique de la forme infantile:**

-Case LE, Hanna R, Frush DP, Krishnamurthy V, DeArme S, Mackey J, et al. Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. Pediatr Radiol. 2007 May; 37(5):437-45.

-Chien Y-H, Lee N-C, Peng S-F, Hwu W-L. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated

by enzyme replacement therapy. *Pediatr Res*. 2006 Sep; 60(3):349–52.

-DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, DeRuisseau KC, Donnelly WH, Mah C, et al. Neural deficits contribute

to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Jun 9; 106(23):9419–24.

-Ebbink BJ, Aarsen FK, van Gelder CM, van den Hout JMP, Weisglas-Kuperus N, Jaeken J, et al. Cognitive outcome of patients with classic infantile Pompe disease receiving enzyme therapy. *Neurology*. 2012 May 8; 78(19):1512–8.

-Hirschburger M, Hecker A, Padberg W, Neubauer BA, Motz R, Haase C, et al. Treatment of gastroesophageal reflux with nissen fundoplication and gastrostomy tube insertion in infantile Pompe's disease. *Neuropediatrics*. 2009 Feb; 40(1):28–31.

-Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArme S, Mendelsohn NJ, Aleck KA, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014 Dec; 51(6):355–62.

-Spiridigliozzi GA, Heller JH, Kishnani PS. Cognitive and adaptive functioning of children with infantile Pompe disease treated with enzyme replacement therapy: long-term follow-up. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012 Feb 15; 160C(1):22–9.

-Van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, Hoeve HLJ, Reuser AJ, van der Ploeg AT.: Hearing loss in Pompe disease revisited: results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Oct;33(5):597–602.

-Van den Berg LEM, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, van den Hout JM, et al. Low bone mass in Pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone*. 2010 Sep;47(3):643–9.

-Van Gelder CM, van Capelle CI, Ebbink BJ, Moor-van Nugteren I, van den Hout JMP, Hakkesteegt MM, et al. Facial-muscle weakness, speech disorders and dysphagia are common in patients with classic infantile Pompe disease treated with enzyme therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2012 May;35(3):505–11.

- 6.3. Prise en charge thérapeutique

Généralités

-Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP et al. (2001) Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet. Med.* 3:132–138.

-Anderson LJ, Henley W, Wyatt KM, Nikolaou V, Waldek S, Hughes DA, Lachmann RH, Logan S. Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):945-52.

-Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, Moggio M, Filosto M, Sette E, Crescimanno G, Tonin P, Parini R, Morandi L, Marrosu G, Greco G, Musumeci O, Di Iorio G, Siciliano G, Donati MA, Carubbi F, Ermani M, Mongini T, Toscano A, Italian GSDII Group (2012) Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 259(5):952–958.

-Andreassen CS, Schlütter JM, Vissing J, Andersen H. Effect of enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease-a long-term follow-up. *Mol Genet Metab.* 2014 May;112(1):40-3.

-Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M et al. (2010) Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:727-735.

-Case LE, Bjartmar C, Morgan C, Casey R, Charrow J, Clancy JP, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2015 Apr;25(4):321–32.

-Case LE, Beckemeyer AA, Kishnani PS. Infantile Pompe disease on ERT: update on clinical presentation, musculoskeletal management, and exercise considerations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Feb 15;160C(1):69–79.

-Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P, Jones S, Wraith JE. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33(6):747–50.

-Deroma L, Guerra M, Sechi A, Ciana G, Cislino G, Dardis A, et al. Enzyme replacement therapy in juvenile glycogenosis type II: a longitudinal study. *Eur J Pediatr.* 2014 Jun;173(6):805–13.

-De Vries JM, van der Beek NA, Kroos MA et al. (2010). High antibody titer in an adult with Pompe disease affects treatment with alglucosidase alfa. *Mol. Genet. Metab.* 101(4): 338-45.

-De Vries JM, Van der Beek NA, Hop WC et al. (2010). Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open label single center study. *Orphanet J rare Dis* Sep 26; 7:73.

-Flanagan JJ, Rossi B, Tang K et al. (2009) The pharmacological chaperone 1-deoxynojirimycin increases the activity and lysosomal trafficking of multiple mutant forms of acid alpha-glucosidase. *Hum. Mutat.* (12): 1683-92.

-Furusawa Y, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T et al. (2012). Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 35(2):301-10.

-Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, et al. (2013) Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* Mar 27; 8 (1): 49

-Hahn A, Praetorius S, Karabul N, Diessel et al, Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Rep?* 2015;20:65-75

-Hundsberger T, Rösler KM, Findling O. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. *J Neurol.* 2014 Sep;261(9):1684-90.

-Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007 Jan 9;68(2):99–109

-Laloui K, Wary C, Carlier RY, Hogrel JY, Caillaud C, Laforêt P. Making diagnosis of Pompe disease at a presymptomatic stage: to treat or not to treat? *Neurology.* 2011 Aug 9;77(6):594-5.

-Mendelsohn NJ, Messinger YH, Rosenberg AS, Kishnani PS. Elimination of antibodies to recombinant enzyme in Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):194-5.

-Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, Dimmock D, HersHKovitz E, Champion M, Jones SA, Olson R, White A, Wells C, Bali D, Case LE, Young SP, Rosenberg AS, Kishnani PS. Successful immune

tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med.* 2012 Jan;14(1):135-42.

-Montagnese F, Barca E, Musumeci O, Mondello S, Migliorato A, Ciranni A, Rodolico C, De Filippi P, Danesino C, Toscano A. Clinical and molecular aspects of 30 patients with late-onset Pompe disease (LOPD): unusual features and response to treatment. *J Neurol.* 2015 Apr;262(4):968-78.

-Orlikowski D, Pellegrini N, Prigent H et al. (2011) Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular disorder* 2011 (7):477-82.

-Parenti G and Andrai G. (2011). Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 12: 902-915.

-Park JS, Kim HG, Shin JH, Choi YC, Kim DS. Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. *Neurol Sci.* 2015 ;36(4):599-605.

-Porto C, Cardone M, Fontana F et al. (2009) The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts. *Mol. Ther.* (6):964-71.

-Regnery C, Kornblum C, Hanisch F, Vielhaber S, Strigl-Pill N, Grunert B, Müller-Felber W, Glocker FX, Spranger M, Deschauer M, Mengel E, Schoser B. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):837-45

-Slonim AE, Coleman RA, McElligot MA, Najjar J, Hirschhorn K, Labadie GU, et al. Improvement of muscle function in acid maltase deficiency by high-protein therapy. *Neurology.* 1983 Jan;33(1):34-8.

-Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late onset glycogen storage disease type 2: 12 month results of an observational clinical trial *J Neurol* 2010; 257: 91-7.

-Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013 Apr;260(4):951-9.

-Van Capelle CI, van der Beek N a. ME, Hagemans MLC, Arts WFM, Hop WCJ, Lee P, et al. Effect of

enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. Neuromuscul Disord. 2010 Dec;20(12):775–82.

-Van Gelder CM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. J Inherit Metab Dis. 2015 Mar;38(2):305–14.

-Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG et al. (2000) Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. Lancet 356: 397–398.

-Van der Beek, N.A., et al., Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 88.

-Van der Ploeg, A.T., et al., A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med, 2010. 362(15): p. 1396-406.

-Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Winkel LPF, Arts WFM, De Klerk JBC, Loonen MCB, et al. Long-term intravenous treatment of Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. Pediatrics. 2004 May;113(5):e448–457

-Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH et al. (2004) Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. Ann. Neurol. 55:495-502.

- 6.4. Grossesse et allaitement

-De Vries, J.M., et al., First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. Mol Genet Metab, 2011. 104(4): p. 552-5.

-Karabul, N., et al., Pregnancy and delivery in women with Pompe disease. Mol Genet Metab, 2014. 112(2): p. 148-53.

-Norwood, F. and Rudnik-Schoneborn S, 179th ENMC international workshop: pregnancy in women with neuromuscular disorders 5-7 November 2010, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord, 2012. 22(2): p. 183-90.

-Ursavas, A. and Karadag M., Sleep breathing disorders in pregnancy. Tuberk Toraks, 2009. 57(2): p. 237-43.

-Zagnoli, F., Leblanc A, and Blanchard C, Pregnancy during enzyme replacement therapy for late-onset acid maltase deficiency. Neuromuscul Disord, 2013. 23(2): p. 180-1

-Zimran, A., et al., The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). Blood Cells Mol Dis, 2009. 43(3): p. 264-88.

- 6.5. Modalités de traitement

-Bembi B, Cerini E, Danesino C et al. (2008). Management and treatment of glycogenosis type II. Neurology. 2008 Dec 2;71(23 Suppl 2):S12-36. Review.

-Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. (2012). Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve.45(3): 319-33.

-Echaniz Laguna A, Carlier RY, Laloui K, Carlier P, Salort Campana E, Pouget J, Laforet P (2015): Should patients with asymptomatic Pompe disease be treated? A nationwide study in France. Muscle Nerve 51: 884-889.

-Güngör et al(2013) .: Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study Orphanet Journal of Rare Diseases, 8:49

-Hundsberger T, Rohrbach M, Kern L, Rösler KM. Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. J Neurol. 2013 Sep;260(9):2279-85.

-Hundsberger, T., Rosler K.M., and Findling O., Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. J Neurol, 2014. 261(9): p. 1684-90.

-Kishnani PS, Steiner RD, Bali D et al. (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet. Med; 8(5): 267-88.

-Klingler W,,Lehmann-Horn F,,Jurkat-Rott K (2005) Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders Neuromuscular Disorders 15 : 195–206.

-Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SK et al. (2009) Brazilian Network for Studies in Pompe Disease (ReBrPOM). The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. J. Pediatr. 155(4Suppl):S47-56. Review.

-Lipinski SE, Lipinski MJ, Burnette A, Platts-Mills TA, Wilson WG: (2009) desensitization of an adult with Pompe disease and a history of anaphylaxis to alglucosidase alfa. Mol Gen Metab 98:319-321.

-Wraith JE: (2006): Limitations of enzyme replacement therapy: Current and future J Inherit Metab Dis 29:442–447.

- 6.6. Anticorps et immunosuppression

-Bali DS, Goldstein JL, Banugaria S, Dai J, Mackey J, Rehder C, et al. 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. 2012 Feb 15;160C(1):40–9.

-Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearmey SM, Milleson C, Sheets KB, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. PLoS ONE. 2013;8(6):e67052.

-Lacaná E, Yao LP, Pariser AR, Rosenberg AS. The role of immune tolerance induction in restoration of the efficacy of ERT in Pompe disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):30–9.

-Rohrbach M, Klein A, Köhli-Wiesner A, Veraguth D, Scheer I, Balmer C, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: 42-month treatment outcome. J Inherit Metab Dis. 2010 Dec;33(6):751–7.

- 6.7 Guidelines et réunions de consensus

-Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutierrez-Rivas E, Illa I, Jimenez LM, et al. Clinical guidelines for late-onset Pompe disease. Rev Neurol. 2012 Apr 16;54(8):497–507.

-Cupler, E.J., et al., Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve, 2012. 45(3): p. 319-33.

-Dubrowsky, F., Dentistry as a career. J Am Dent Assoc, 1994. 125(9): p. 1172. Barrot-Cortes E., Barrera-Chacon J.M., Clinical consequences of reduced dosing schedule during treatment of a patient with Pompe's disease, Biol. Ther. 1 (2011).

-Hundsberger, T., et al., Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. J Neurol, 2013. 260(9): p. 2279-85.

-Hundsberger, T., K.M. Rosler, and O. Findling, Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. J Neurol, 2014. 261(9): p. 1684-90.

-Kishnani PS, Austin SL, Arn P, Bali DS, Boney A, Case LE, et al. Glycogen storage disease type III diagnosis and management guidelines. Genet Med. 2010 Jul;12(7):446–63.

-Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006 May;8(5):267–88.

-Van der Beek, N.A., et al., Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 88.

7. Annexes

- **Annexe 1 : Liste des participants au groupe de travail**

Groupe Rédaction « Forme Adultes »	Groupe de relecture	
<i>Dr Catherine Caillaud (Génétique Médicale)</i>	<i>Dr Nadia Belmatoug (Interniste)</i>	<i>Mr Jean-Yves Hogrel (Directeur de recherche)</i>
<i>Dr Roseline Froissart (Biologiste)</i>	<i>Dr Guilhem SOLE (Neurologue)</i>	<i>Dr Armelle MAGOT (neurologue)</i>
<i>Dr Pascal Laforêt (Neurologue)</i>	<i>Dr Françoise Bouhour (Neurologue)</i>	<i>Dr Echaniz-Laguna (neurologue)</i>
<i>Pr David Orlikowski (Réanimateur)</i>	<i>Dr Sylvain Delcus (Médecin Rééducateur)</i>	<i>Mme Anne-Sophie Lapointe (Présidente de l'association VML)</i>
<i>Pr Sabrina Sacconi (Neurologue)</i>	<i>Pr Robert-Yves Carlier (Radiologue)</i>	<i>Dr Karim Wahbi (Cardiologue)</i>
<i>Dr Emmanuelle Salort-Campana</i>	<i>Marcella Gargiulo (Psychologue)</i>	<i>M. Gwenn Ollivier</i>

<i>(Neurologue)</i>		<i>(Kinésithérapeute)</i>
<i>Pr Fabien Zagnoli (Neurologue)</i>	<i>Pr Claude Desnuelle (Neurologue)</i>	<i>Dr Monique Piraud (Biologiste)</i>
<i>Dr Armelle FINET (Pneumologue)</i>	<i>Pr Marc Dommergues (Gynécologue-obstétricien)</i>	<i>Pr Jean Pouget (Neurologue)</i>
<i>Dr Hélène Prigent (Pneumologue)</i>	<i>Dr François Kerjean (Médecin rééducateur)</i>	<i>Dr Jean Pascal Etesse (Médecin Généraliste)</i>
		<i>M. François Renard (Infirmier)</i>
Groupe Rédaction « Forme Enfants »		
<i>Dr Marine Tardieu (Pédiatre)</i>	<i>Dr Jean-Marie Cuisset (Neuropédiatre)</i>	
<i>Pr François Feillet (Pédiatre)</i>	<i>Mme Anne Hugon (Représentante de l'AFG)</i>	
<i>Pr François Labarthe (Pédiatre)</i>	<i>Dr Samia Pichard (Pédiatre)</i>	
<i>Pr Brigitte Chabrol (Neuropédiatre)</i>	<i>Dr Alexa Garros (Neuropédiatre)</i>	
<i>Dr Hélène Ogier de Baulny (Pédiatre)</i>	<i>Dr Constance Beyler (Cardiopédiatre)</i>	

- **Annexe 2 : Evaluation initiale et suivi évolutif**

Tableau 1 : suivi proposé pour la MP infantile

	Examen	Evaluation Initiale	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Autres
Diagnostic/ Evaluation ETS	Examen clinique/ mensurations	X				A chaque perfusion
	Activité enzymatique	X				
	Statut CRIM	X				
	Génotypage	X				
	Glc4 urinaire	X	X			
	IgG anti-rhGAA	X	X			

	IgE anti rhGAA					Si réaction anaphylactique
Evaluation cardiaque	Echocardiographie + ECG	X	X (1 ^{ère} année)	X (2 ^{ème} et 3 ^{ème} années)	X (à partir de 4 ^{ème} année)	
	Holter-ECG 24H	X	X (1 ^{ère} année)		X (à partir de 2 ^{ème} année)	
	BNP	X		X		
Evaluation respiratoire	Radiographie thorax	X			X	
	Gaz du sang	X		X		
	EFR					Annuelles, dès que possible
	Polysomnographie ou oxymétrie+/- capnographie si indisponible	X			X	
Evaluation musculaire et fonctionnelle	CPK, ASAT/ALAT	X		X		
	Testing musculaire	X		X		
	Test de marche 6 min (si réalisable)			X		
	Echelle de fonction motrice (MFM20 ou 32)	X		X		
	Cs Med Rééducation fonctionnelle				X	
	ENMG	X			X	
	Biopsie musculaire					Au cas par cas
	Ostéodensitométrie ou index cortico-diaphysaire					Au cas par cas
Evaluation Neurologique	Test neurocognitif	X			X	
	IRM cérébrale					Au cas par cas

Evaluation ORL	Cs ORL	X			X	
	audiogramme	X			X	
	Etude de la déglutition	X				Au cas par cas
	Evaluation orthophoniste (oralité/langage)	X			X	
	Examen ophtalmologique	X			X	

Tableau 2 : suivi proposé pour la MP juvénile

	Examen	Evaluation Initiale	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Tous les 12 mois	Autres
Diagnostic/ Evaluation ETS	Examen clinique/ mensurations	X				A chaque perfusion
	Activité enzymatique	X				
	Génotypage	X				
	Glc4 urinaire	X		X		
	IgG anti-rhGAA	X	X			
	IgE anti rhGAA					Si réaction anaphylactique

Evaluation cardiaque	Echocardiographie + ECG	X		X (si anomalie)	X	
	Holter-ECG 24H	X		X (si anomalie)	X	
	BNP	X			X	
Evaluation respiratoire	Radiographie thorax	X			X	
	Gaz du sang	X			X	
	EFR	X			X	
	Polysomnographie ou oxymétrie +/- capnographie si indisponible	X			X	
Evaluation musculaire et fonctionnelle	CPK, ASAT/ALAT	X		X		
	Testing musculaire	X		X		
	Test de marche 6 min (si réalisable)	X		X		
	Echelle de fonction motrice (MFM 20 ou 32)	X		X	gcf	
	Cs Med Rééducation fonctionnelle	X			X	
	EMG	X			X	
	IRM musculaire					Au cas par cas
	Biopsie musculaire					Au cas par cas
	Ostéodensitométrie					Au cas par cas
Evaluation Neurologique	Test neurocognitif	X			X	
	IRM cérébrale					Au cas par cas
évaluation ORL	Cs ORL	X			X	

	Audiogramme	X			X	
	Etude de la déglutition	X				Au cas par cas
	Evaluation orthophoniste (oralité/langage)	X			X	
	Examen ophtalmologique	X			X	

Tableau 3 : suivi proposé pour la MP Adulte

Bilan	<i>Initial</i>	<i>Au 6ème mois</i>	<i>tous les 12 mois</i>	<i>tous les 2 ans</i>
<i>Testing musculaire MRC</i>	X	X	X	
<i>Brooke et Vignos</i>	X	X	X	
<i>Test de marche de 6 min</i>	X	X	X	
<i>Test de marche sur 10 mètres</i>	X	X	X	
<i>Temps de lever de chaise</i>	X	X	X	
<i>Temps de lever de décubitus</i>	X	X	X	
<i>Montée de 4 marches</i>	X	X	X	

<i>d'escalier</i>				
<i>Echelle MFM</i>	X	X	X	
<i>Imagerie musculaire</i>	X			X
<i>EFR</i>	X	X	X	
<i>Gazométrie</i>	X	<i>Si altération EFR</i>	<i>Si altération EFR</i>	
<i>Oxymétrie nocturne</i>	<i>selon symptômes</i>	<i>selon symptômes</i>	<i>selon symptômes</i>	
<i>Polysomnographie</i>	<i>Selon symptômes</i>	<i>Selon symptômes</i>	<i>Selon symptômes</i>	
<i>ECG</i>	X	X	X	
<i>Echographie cardiaque/Holter</i>	X			Tous les 5 ans
<i>IRM cérébrale</i>	<i>Si anomalie neurologique</i>	<i>Si anomalie neurologique</i>	<i>Si anomalie neurologique</i>	
<i>Audiogramme</i>	<i>Si troubles de l'audition</i>			<i>Si troubles de l'audition</i>
<i>NFS, Urée Créatinine, Iono, ASAT, ALAT</i>	X	X	X	
<i>CPK</i>	X			
<i>Mesure activité GAA buvard</i>	X			
<i>Mesure activité GAA leucocytes</i>	X			
<i>Biopsie musculaire</i>	X			
<i>Glc4 urinaire</i>	X			
<i>Génétique moléculaire</i>	X			
<i>Ac anti rhGAA (1)</i>	X	X	X	
<i>Echelles de Rotterdam, R-PAct</i>	X	X	X	

- ***Annexe 3 : Tests fonctionnels musculaires***

1) Testing manuel (échelle MRC) :

La force des groupes musculaires impliqués dans les mouvements mentionnés ci-après sera évaluée en réalisant le MMT le patient étant :

En position assise :

- Abduction de l'épaule
- Flexion du coude
- Flexion du poignet
- Extension du poignet
- Flexion de la hanche
- Extension du genou
- Dorsiflexion de la cheville
- Flexion du tronc

En décubitus ventral :

- Flexion du genou
- Flexion plantaire de la cheville
- Extension de la hanche

En décubitus latéral :

- Adduction de la hanche

En décubitus dorsal :

- Extension du coude
- Flexion du cou

Les patients pourront avoir recours à une assistance respiratoire non invasive pendant la réalisation du MMT.

Test de marche de six minutes (6MWT) :

Le test de marche de six minutes est un test chronométré consistant à déterminer la distance maximale que le patient est capable de parcourir à pied en six minutes. Le recours à appareillage orthopédique tel qu'une canne ou un déambulateur est autorisé. Avant et après ce test sont effectuées les mesures suivantes: rythme cardiaque, pression artérielle, saturation en oxygène (saturomètre posé sur le doigt),

2) Test de marche de 10 mètres

Pour ce test, le patient doit se tenir au début d'un parcours de 10 mètres ménagé dans un couloir. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais est capable de s'en passer pour marcher, il pourra effectuer le test, selon son choix, avec ou sans cette aide. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais ne peut s'en passer pour marcher, le test sera effectué avec cette assistance. L'examineur pourra marcher à côté du patient pour l'assister en cas de besoin. Il devra toutefois s'abstenir de soutenir le patient ou de fournir une quelconque autre assistance manuelle. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient entame le parcours jusqu'à l'accomplissement des 10 mètres requis.

3) Montée de 4 marches d'escalier

L'évaluation porte sur le gravisement de quatre marches d'escalier standard. Pour ce test, le patient doit se tenir au pied de la partie centrale de la première marche, puis gravir les quatre marches sans

se tenir à la rampe ; il doit ensuite s'arrêter et placer ses bras le long du corps. Le patient peut se tenir à la rampe si nécessaire, mais ne doit sauter aucune marche. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient commence l'exercice jusqu'à son arrivée au point final. L'utilisation d'aides de marche n'est pas autorisée pendant le test.

5) Tests fonctionnels :

Temps de Barré et de Mingazzini

Temps pour passer de la position allongée à la position debout (temps de lever de decubitus)

Temps pour passer de la position assise à la position debout (temps de lever de chaise)

Amplitudes d'abduction et d'antépulsion des épaules

6) Echelle de Brooke et Vignos :

Test d'évaluation de la fonction des bras (Brooke)

Score 1 :

Ses bras étant initialement placés le long du corps, le patient est capable de les élever en décrivant un cercle complet jusqu'à ce que les dos de ses mains se touchent au-dessus de sa tête.

Score 2 : Le patient est capable d'élever ses bras au-dessus de sa tête uniquement en fléchissant les coudes (c'est-à-dire en raccourcissant le cercle décrit) ou en se servant de muscles accessoires.

Score 3 : Le patient est incapable d'élever ses bras au-dessus de sa tête, mais il est capable de porter à sa bouche une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau (en se servant des deux mains si nécessaire). Lorsqu'il porte la bouteille à sa bouche, le patient est incapable de fléchir sa tête pour atteindre la bouteille.

Score 4 : Le patient peut porter ses mains à sa bouche, mais il est incapable d'y porter une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau.

Score 5 : Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche, mais peut utiliser ses mains pour tenir un stylo ou saisir des pièces de monnaie sur une table.

Score 6 : Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche et est dans l'incapacité de se servir utilement de ses mains.

Test d'évaluation de la fonction des jambes (Vignos)

Score 1 : Marche et gravit des marches d'escalier sans assistance.

Score 2 : Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe.

Score 3 : Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe et avec lenteur (plus de 12 secondes pour quatre marches standard).

Score 4 : Marche sans aide et peut se lever d'une chaise, mais est incapable de gravir des marches d'escalier.

Score 5 : Marche sans aide, mais ne peut se lever d'une chaise ni gravir des marches d'escalier.

Score 6 : Marche uniquement avec une aide.

Score 7 : Se déplace uniquement en fauteuil roulant.

Score 8 : Est contraint de demeurer alité.

7) Echelle de mesure de la fonction motrice (MFM) :

L'échelle comporte 32 items cotés selon une échelle de Likert en 4 points. Trois dimensions sont explorées :

- 1) la station debout et les transferts,
- 2) la station assise et la motricité proximale des membres,
- 3) la motricité distale.

L'évaluation dure environ une heure par patient

ECHELLE DE MESURE DE LA FONCTION MOTRICE (MFM)

Sous chaque item, indiquer dans les commentaires si refus, douleur, appareillage lors de la passation

. - Items de l'échelle MFM

1. Couché sur le dos : maintient la tête dans l'axe et la tourne complètement d'un côté puis de l'autre. commentaires : 0 1 2 3

3. Couché sur le dos : soulève la tête et la maintient soulevée. commentaires : 0 1 2 3 . Couché sur le dos :

fléchit la hanche et le genou de plus de 90° en décollant le pied du tapis. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3

Couché sur le dos, jambe soutenue par l'examineur : de la position pied relâché, en flexion plantaire, réalise une flexion dorsale du pied à 90° par rapport à la jambe. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 .

Couché sur le dos : soulève une main du tapis ou de la table d'examen et la porte jusqu'à l'épaule opposée avec contrôle du mouvement. commentaires : côté : droit 1 :0 1 2 3.

côté gauche 2 :0 1 2 3.

Couché sur le dos, membres inférieurs demi fléchis, rotules au zénith et pieds reposant sur le tapis: soulève le bassin, colonne lombaire, bassin et cuisses alignés et pieds rapprochés. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Couché sur le dos : se retourne sur le ventre et dégage les membres supérieurs de dessous le corps. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 .

Couché sur le dos : sans appui des membres supérieurs s'assied sur le tapis ou la table d'examen.

commentaires : 0 1 2 3 . Assis

sur le tapis : sans appui des membres supérieurs maintient la station assise puis est capable de maintenir un contact entre les deux mains. commentaires :

..... 0 1 2 3 Assis sur le tapis, une

balle de tennis devant lui : sans appui des membres supérieurs se penche en avant, touche la balle avec ses deux mains et se redresse.

côté : droit 1 :0 1 2 3

côté gauche 2 :0 1 2 3

Assis sur le tapis : se met debout sans appui des membres supérieurs. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Debout : sans appui

des membres supérieurs, s'assied sur une chaise avec contrôle du mouvement en gardant les pieds rapprochés. commentaires :

0 1 2 3 . Assis sur une chaise : sans appui des membres supérieurs et sans appui contre le dossier de la chaise maintient la position assise, tête et tronc dans l'axe. commentaires :

..... 0 1 2 3 Assis sur une chaise

ou dans son fauteuil, tête positionnée en flexion : de la position tête fléchie complètement, relève la tête et la maintient relevée, le mouvement et le maintien se faisant tête dans l'axe. commentaires :

..... 0 1 2 3 . Assis sur une chaise

ou dans son fauteuil, les avant-bras reposant sur une table, les coudes en dehors de la table : porte en même temps les deux mains sur le sommet du crâne, la tête et le tronc restant dans l'axe.

commentaires : 0 1 2 3 Assis

sur une chaise ou dans son fauteuil, l'avant-bras reposant sur une table : atteint un crayon avec une main, coude en extension complète en fin de mouvement. commentaires :

côté : droit 1 : :0 1 2 3

côté gauche 2 :0 1 2 3

.Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table : prend successivement et stocke 10 pièces de 10 centimes dans une main au bout de 20 secondes.

commentaires :

côté : droit 1 : : 0 1 2 3

côté gauche 2 : 0 1 2 3

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant bras posé sur la table un doigt posé au centre d'un disque fixe : fait le tour complet du disque avec un doigt sans appui de la main. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3

côté gauche 2 :0 1 2 3

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil, devant une table, l'avant-bras posé sur la table, prend un crayon posé à côté de sa main et dessine une série de boucles de 1cm de hauteur dans un cadre de 4 cm de longueur. commentaires :

côté : droit 1 : 0 1 2 3

côté gauche 2 : 0 1 2 3

Essai n° 1 Essai n°2

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, les avant-bras posés sur la table, déchire la feuille pliée en 4 en commençant par le pli. commentaires : 0 1 2 3 . Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table, prend la balle et retourne sa main complètement en tenant la balle. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 . Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, l'avant-bras posé sur la table ou sur l'accoudoir du fauteuil, un doigt posé au centre d'un carré fixe : soulève le doigt et le pose successivement au centre des huit cases du carré sans toucher le quadrillage. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 .

Assis sur une chaise ou dans son fauteuil devant une table, membres supérieurs le long du corps : pose en même temps les deux avant-bras et/ou les mains sur la table. commentaires : 0 1 2 3 Assis sur une chaise :

se met debout, sans aide des membres supérieurs, les pieds rapprochés. commentaires : 0 1 2 3 Debout, avec appui

des membres supérieurs sur un matériel : se lâche et maintient la station debout, pieds rapprochés. commentaires : 0 1 2 3

Debout avec appui des membres supérieurs sur un matériel : sans appui des membres supérieurs lève un pied, 10 secondes. commentaires :

côté : droit 1 :0 1 2 3 .

côté gauche 2 :0 1 2 3 . Debout : sans appui se baisse ou se penche touche le sol avec une main et se relève. Commentaires :

..... 0 1 2 3 Debout sans appui :
fait 10 pas en avant sur les deux talons. commentaires :
..... 0 1 2 3 . Debout sans appui :
fait 10 pas sur une ligne droite. commentaires :
..... 0 1 2 3 Debout sans appui :
court sur 10 mètres. commentaires :
..... 0 1 2 3 . Debout sur un pied
sans appui : saute sur place 10 fois de suite sur un pied. commentaires :
côté : droit 1 : :0 1 2 3
côté gauche 2 :0 1 2 3
Debout sans appui : sans appui des membres supérieurs atteint la position accroupie et se relève 2
fois de suite. commentaires :
0 1 2 3

- **Annexe 4 : Préparation du myozyme**

Préparation du Myozyme® :

1. Reconstitution du Myozyme® :

- Après validation de la perfusion par le médecin et en présence effective du patient :
- Sortir les flacons (1 flacon = 50 mg de poudre) du réfrigérateur environ au moins 30 minutes avant la préparation (le produit doit être à température ambiante).
- Reconstituer chaque flacon avec 10,3 ml d'eau PPI. ATTENTION : injecter doucement le liquide dans le flacon, goutte à goutte sur la paroi du flacon : risque de formation de mousse et de formation d'agréats rendant le produit inutilisable.
- Dissoudre la poudre par un mouvement circulaire délicat des mains.
- Le volume obtenu est théoriquement de 10,5 ml soit une concentration de 5 mg/ml d' α -alglucosidase acide.
- Laisser reposer 5 à 10 minutes.
- La solution obtenue doit être transparente à jaune pâle, elle peut contenir des particules sous forme de brins fins ou de filaments translucides. Vérifier l'absence de particules étrangères et/ou coloration anormale : NE PAS UTILISER si anomalie.

2. Dilution du Myozyme® :

Le Myozyme doit être dilué dans du NaCl 0,9% afin d'obtenir une concentration de 0.5 à 4 mg/ml. Le volume de dilution varie en fonction du poids du patient (et donc du nombre de flacons à perfuser), cf. tableau de perfusion de l'annexe 2.

- Prendre une poche de NaCl 0,9% du volume total souhaité.
- Retirer de la poche le volume correspondant au volume de Myozyme® reconstitué à injecter, le volume récupérable dans un flacon est en général inférieur à 10,3ml. Le volume à retirer correspond donc au nombre de flacons x 10 ml.
- Prélever délicatement le Myozyme® reconstitué de tous les flacons dans une unique seringue de volume adapté. Injecter doucement le Myozyme® dans la poche de NaCl 0,9%.
- Retourner doucement la poche pour mélanger la solution diluée. Attention, il existe encore un risque de formation de mousse.
- Prévoir un filtre à haute capacité de fixation protéique de 0,2 μ m sur la ligne de perfusion.

- **Annexe 5 : Modalités de perfusion du Myozyme**

Modalités de perfusion du Myozyme® :

- Certains patients doivent recevoir une prémédication, antihistaminiques ou corticoïdes, avant la perfusion, selon prescription médicale.
- Connecter la perfusion (avec filtre 0,2 µm) à la voie d'abord veineuse.
- Faire un bolus de 1 ml (pour purger le prolongateur + le robinet) puis débiter la perfusion au débit prescrit pour le palier 1.
- La vitesse initiale de la perfusion ne doit pas être supérieure à 1 mg/kg/h et peut être augmentée toutes les 30 minutes, en fonction de la tolérance, jusqu'à un maximum de 7 mg/kg/h. Le passage au palier suivant ne pourra être envisagé qu'en l'absence de réaction.
- Les débits proposés sont donc :
 - 1 mg/kg/h pendant 30 minutes
 - 3 mg/kg/h pendant 30 minutes
 - 5 mg/kg/h pendant 30 minutes
 - 7 mg/kg/h pendant 30 minutes
- Le tableau ci-dessous donne le volume de perfusion et les débits de perfusion en fonction du poids du patient, pour une posologie de 20 mg/kg.

Poids du patient (kg)	Volume de perfusion (ml)	Palier 1 1 mg/kg/h (ml/h)	Palier 2 3 mg/kg/h (ml/h)	Palier 3 5 mg/kg/h (ml/h)	Palier 4 7 mg/kg/h (ml/h)
1.25 – 10	50	3	8	13	18
10.1 – 20	100	5	15	25	35
20.1 – 30	150	8	23	38	53
30.1 – 35	200	10	30	50	70
35.1 – 50	250	13	38	63	88
50.1 – 60	300	15	45	75	105
60.1 – 100	500	25	75	125	175
100 - 130	600	30	90	150	210

A la fin de la perfusion, réaliser un rinçage avec une poche de 50 ml NaCl 0,9% en restant au débit de plateau (le volume correspondant à celui de la tubulure + filtre + prolongateurs est égal à 25ml).

Après un an de traitement sans aucun effet indésirable et afin de réduire la durée des perfusions certaines équipes proposent une accélération du débit de perfusion, par exemple de 5ml/h du 3^{ème}

palier, chaque mois jusqu'à un débit maximal de 160ml/ h si < 60kg, 175ml/h si < 80kg et 225mml/h si >80 kg sous réserve d'une surveillance adaptée et de l'absence d'effet indésirable.

- **Annexe 6 : fiche de surveillance proposée pour les perfusions de myozyme**

Fiche de surveillance proposée pour les perfusions de Myozyme®

Surveillance de la perfusion :

Mise en place d'un scope cardiotensionnel.

Prise alimentaire autorisée : OUI / NON , préciser à partir de quel palier :

Heure	T°	TA	FC	FR
<i>Avant la perfusion :</i>				
<i>Heure de début de la perfusion :</i>				
<i>Toutes les 10 min après une augmentation de débit, puis toutes les 30 min</i>				
<i>Heure de fin de la perfusion :</i>				
<i>1 à 2 heures après la fin de la perfusion (selon prescription médicale)</i>				

- **Annexe 7 : prise en charge des réactions au myozyme**

Réactions mineures :

Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, une congestion nasale, un larmoiement, une urticaire localisée, des picotements. Il convient alors de :

- Diminuer de 50 % le débit de perfusion.
- Administrer POLARAMINE IVL 5 mg.

Si les signes disparaissent, augmenter progressivement le débit de 50 % pendant 15 à 30 minutes puis retour en débit initial.

Si les symptômes persistent ou augmentent il faut arrêter la perfusion.

Réactions modérées :

- Dyspnée modérée, toux, wheezing.
- Urticaire ou éruption généralisée.
- Nausées, vomissements.
- Frisson, tachycardie, agitation, anxiété, flush, œdème.

Il faut alors :

- Arrêter la perfusion.
- Administrer Dexchlorphéniramine IVL 5 mg + Méthylprédnisolone 2mg/kg /IVL + Ibuprofène 7,5 mg/kg.
- Administrer un anti-pyrétique en cas de réaction fébrile.

S'il existe des signes respiratoires significatifs (bronchospasme, baisse de la SO₂, cyanose, dyspnée) il faut administrer :

- ⇒ O₂ supérieur ou égal 5 l/min + Salbutamol en inhalation + contrôler le volume liquidien par perfusion de soluté IV.

Si les symptômes s'aggravent :

- ⇒ ADRENALINE 1/1000 : 0,01 mg/kg sous cutané maxi 0,3 mg.

Si les signes disparaissent reprendre doucement la perfusion en reprenant à demi-dose pendant 15 à 30 minutes puis retour au débit initial.

Réactions sévères :

- Si des réactions anaphylactiques ou sévères se produisent (détresse respiratoire, arythmie, collapsus) :
- ⇒ Arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme™ et traitement médical adéquat doit être initié.

Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées :

- ⇒ Arrêt immédiat de la perfusion.
- ⇒ ADRENALINE 1/1000 : 0,01 mg /kg sc (max 0,3 mg) + Dexchlorphéniramine IVL 5 mg + Méthylprédnisolone IVL 2 mg/kg + O₂ supérieur ou égal à 5 l + Salbutamol + Macromolécule.
- ⇒ Transfert en réanimation à prévoir.
- ⇒ Dosages d'anticorps anti- α -glucosidase

En cas d'allergie le traitement devra être interrompu, et sa reprise ne pourra être effectuée que dans le cadre d'un protocole de réintroduction validé par le CETP

- Annexe 8 : Indications et modalités de ventilation

Le but de la ventilation est de corriger l'hypoventilation alvéolaire et les troubles du sommeil et d'améliorer la symptomatologie respiratoire mais aussi l'état général.

Plusieurs situations peuvent se présenter :

- Un épisode de décompensation respiratoire aiguë peut survenir chez un patient n'ayant bénéficié d'aucune évaluation antérieure de sa fonction respiratoire et peut parfois même révéler une maladie neuromusculaire jusqu'alors inconnue. Cette situation est la plus inconfortable car le recours à la ventilation mécanique invasive s'avère parfois indispensable, soit d'emblée soit après échec des modes non invasifs, avec le risque de difficultés de sevrage pouvant amener le praticien à discuter la trachéotomie.
- Une détresse respiratoire aiguë peut survenir chez un patient déjà suivi et dont la fonction respiratoire est connue ; l'instauration de la ventilation mécanique se déroule habituellement sans difficulté et s'effectue par voie non invasive avec un relais au long cours à domicile. Le cas le plus fréquent est le cas d'une mise en route programmée chez un patient suivi et informé ; la ventilation à domicile est alors débutée par voie non invasive selon les critères suivant :
 - L'existence de signes cliniques (dyspnée, orthopnée, céphalées, asthénie, somnolence diurne, etc.).
 - Associée à au moins un des critères suivant :
 - Une hypercapnie avec une $PCO_2 > 45$ mmHg.
 - Une désaturation nocturne $< 88\%$ de SpO_2 durant plus de 5 minutes consécutives.
 - une CV $< 50\%$ de la théorique ou des $PI_{max} < 60$ cm H₂O.
 - Eventuellement associée à l'existence d'une hypoventilation alvéolaire nocturne.

Il ne semble pas y avoir de différence en terme d'efficacité de la ventilation ni d'augmentation du travail respiratoire entre des modes volumétriques ou barométrique.

Techniques de désencombrement et d'assistance à la toux

Un des problèmes majeurs des patients porteurs d'une maladie neuromusculaire et en particulier des patients atteints de maladie de Pompe est une faiblesse de la toux.

La kinésithérapie respiratoire est indiquée en cas d'encombrement ou de toux inefficace avec des techniques visant à améliorer:

- ⇒ Le drainage périphérique : technique d'expiration active, accélération de flux expiratoire, air stacking.
- ⇒ A vidange trachéale : toux si efficace, toux manuelle assistée, en exsufflation mécanique (cough assist, clearway, ...).

Surveillance de l'efficacité de la ventilation

L'efficacité de la ventilation sera jugée sur l'amélioration de la gazométrie, des anomalies nocturnes et sur la disparition des signes cliniques.

- **Annexe 9 : échelles d'évaluation globale**

Echelle de handicap à 9 niveaux de Rotterdam

Veuillez cocher le chiffre correspondant le mieux à votre situation actuelle.

Attention aux questions 1 et 2 : Votre déplacement d'une pièce à l'autre ou à l'extérieur n'implique pas forcément le fait que vous soyez capable de marcher. Il est également possible que vous vous déplaçiez en fauteuil roulant par exemple.

1. Mobilité à l'intérieur de la maison

Êtes-vous capable de vous déplacer d'une pièce à l'autre, en passant par des portes, seuils, tapis et/ou sols lisses ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de me déplacer d'une pièce à l'autre

2 = généralement, je me déplace d'une pièce à l'autre avec l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de me déplacer d'une pièce à l'autre pratiquement sans aide

4 = je suis capable de me déplacer d'une pièce à l'autre sans aucune aide

2. Mobilité à l'extérieur de la maison

Êtes-vous capable de vous déplacer à l'extérieur, en passant par des trottoirs et autres inégalités de terrain ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de me déplacer à l'extérieur

2 = généralement, je me déplace à l'extérieur avec l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de me déplacer à l'extérieur pratiquement sans aide

4 = je suis capable de me déplacer à l'extérieur sans aucune aide

3. Tâches de cuisine

Êtes-vous capable d'effectuer des tâches de cuisine, comme par exemple préparer du thé ou café et le servir ? Pour ce faire, êtes-vous capable de prendre des objets d'un placard/tiroir, réfrigérateur, etc. ? (Il peut également s'agir d'autres tâches de cuisine.)

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable d'effectuer ces tâches

2 = je suis capable d'effectuer une partie de ces tâches, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable d'effectuer la plupart de ces tâches pratiquement sans aide

4 = je suis capable d'effectuer toutes ces tâches sans aucune aide

4. Travaux ménagers (à l'intérieur de la maison)

Êtes-vous capable de faire des travaux ménagers, comme passer l'aspirateur, faire la vaisselle, épousseter, faire la lessive,...?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces travaux

2 = je suis capable de faire une partie de ces travaux, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces travaux pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire tous ces travaux sans aucune aide

5. Travaux ménagers (à l'extérieur de la maison)

Êtes-vous capable de faire des courses, jardiner, laver les carreaux, laver la voiture, ...?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces travaux

2 = je suis capable de faire une partie de ces travaux, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces travaux pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire tous ces travaux sans aucune aide

6. Loisirs (à l'intérieur de la maison)

Êtes-vous capable, par exemple, de lire un journal ou un livre, de téléphoner, de pratiquer un hobby ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je suis capable de faire une partie de ces activités, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces activités pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

7. Loisirs (à l'extérieur de la maison)

Êtes-vous capable d'aller à une fête, au théâtre, au cinéma, au concert, au musée ou à une réunion?

Êtes-vous capable de faire du sport ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je suis capable de faire une partie de ces activités, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces activités pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

Attention à la question 8 : Lorsque vous n'avez pas de permis de conduire par exemple, répondez à la question comme si c'était faisable, sauf s'il est évident que votre maladie vous empêche de conduire.

8. Conduire / prendre le bus ou métro / faire du vélo

Êtes-vous capable de conduire, prendre le bus ou métro et/ou faire du vélo?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je ne suis capable de faire qu'une seule de ces activités (éventuellement avec l'aide d'une autre personne)

3 = je suis capable de faire deux de ces activités (éventuellement avec l'aide d'une autre personne)

4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

9. Travail / études

Êtes-vous capable de reprendre votre travail/vos études (c'est-à-dire celui ou celles que vous faisiez avant votre maladie) ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de reprendre mon travail/mes études

2 = je suis capable de reprendre (partiellement) mon travail/mes études sous une forme adaptée

3 = je suis capable de reprendre partiellement mon travail/mes études
4 = je suis capable de reprendre entièrement mon travail/mes études

Echelle R-PAct

Etes-vous capable de :	NON =0	Avec difficulté=1	Sans Difficulté=2
Vous peigner les cheveux			
Manger (avalier, mâcher)			
Enfiler un pantalon			
Préparer un repas			
Prendre une douche			
Saisir un objet en hauteur			
Enjamber ou négocier un obstacle sur votre chemin			
Vous retourner dans votre lit			
Marcher sur terrain irrégulier			
Vous lever de la position assise			
Marcher plus d'1km			
Monter et descendre un escalier entier			
Vous pencher pour ramasser un objet par terre puis vous relever			
Marcher vite			
Jardiner ou effectuer des tâches dans ou autour de votre jardin			
Pratiquer un sport			
Plier les genoux (s'accroupir) puis se relever			
Courir (pour attraper le bus)			
TOTAL			

- **Annexe 10 : Liste des Laboratoires Spécialisés Référents**

Nom	Analyses
- Laboratoire de Biochimie, Métabolomique et Protéomique (Dr Catherine Caillaud) Hôpital Necker-Enfants Malades Tour Lavoisier (4ème étage) 149, rue de Sèvres 75015 PARIS Tél : (33 1) 44 49 58 58 Tél : (33 1) 71 39 69 74 (direct) Fax : (33 1) 44 49 51 30	Alpha-glucosidase acide Génotype
- Laboratoire Maladies Héréditaires du Métabolisme (Dr Roseline Froissart) Centre de Biologie Est, Groupement Hospitalier Est, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex Tel: 04 72 12 96 86, Fax: 04 72 12 97 20 e-mail : roseline.froissart@chu-lyon.fr	Alpha-glucosidase acide sur papier buvard et lymphocytes Génotype Glc4 urinaire Statut CRIM
- Laboratoire de Biochimie Métabolique (Pr Thierry Levade) CHU de Toulouse, Institut Fédératif de Biologie, TSA 40031 330, Avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9 (France) Tel. 05 67 69 04 81 ou 06 14 14 72 61, Fax : 05 67 69 03 77 e-mail : levade.t@chu-toulouse.fr	Alpha-glucosidase acide Génotype

- **Annexe 11 : Liste des Centres de Référence et de Compétence**

CENTRES DE REFERENCE des MALADIES NEUROMUSCULAIRES

Région	Coordonnateur	Service	Hôpital	Ville
ALSACE	Pr Christine TRANCHANT	Département de Neurologie	Hôpital Civil	STRASBOURG
AQUITAINE	Dr Xavier FERRER	Service de Neurologie	Hôpital du Haut Lévêque	PESSAC
ILE DE FRANCE	Pr Bruno EYMARD	Institut de Myologie	Hôpital Pitié Salpêtrière	PARIS 13
ILE DE FRANCE	Pr Brigitte ESTOURNET	Unité de neuroPédiatrie	Hôpital Raymond Poincaré	GARCHES
LIMOUSIN	Pr Jean Michel VALLAT	Service de neurologie	CHU Dupuytren	LIMOGES
MARTINIQUE	Dr Rémi BELLANCE	Unité de Neuromyologie	CHU Hôpital Quitman	FORT de FRANCE
HAUTS DE FRANCE	Pr André THEVENON	Service de Médecine Physique	CHU Hôpital Salengro	LILLE
PAYS de LOIRE	Pr Yann PEREON	Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques	CHU Hôtel Dieu	NANTES
PACA	Pr Jean POUGET	Service des maladies neuromusculaires et de la SLA	Hôpital de la Timone	MARSEILLE
REUNION	Dr Claude MIGNARD	Service de neurologie	CHR groupe hospitalier Sud	SAINT PIERRE
RHONE-ALPES	Pr Jean Christophe ANTOINE	Service de neurologie	CHU hôpital Bellevue	SAINT ETIENNE

CENTRES DE COMPETENCES des MALADIES NEUROMUSCULAIRES

NORMANDIE	Pr Françoise CHAPON	Service de Médecine Physique et Réadaptation	CHU Hôpital de la Côte de Nacre	CAEN
BRETAGNE	Pr Fabien ZAGNOLI	Service de Neurologie	CHU Hôpital de la cavale Blanche	BREST
BOURGOGNE	Dr Agnès JACQUIN	Centre de Génétique	CHU Hôpital du Bocage	DIJON
CENTRE	Dr Julien PRALINE	Service de Médecine Physique et Réadaptation	CHU Hôpital Trousseau	TOURS

CENTRES DE REFERENCES et de COMPETENCES DES MALADIES METABOLIQUES

Région	Coordonnateur	Service	Hôpital	Ville
ILE DE FRANCE	Dr BELMATOUG Nadia nadia.belmatoug@bjn.fr Tél. : 01 40 87 52 86	CR des Maladies Lysosomales	Hôpital Beaujon	PARIS
ILE DE FRANCE	Dr SCHIFF Manuel manuel.schiff@aphp.fr Tél. : 01 40 03 40 20	CR des Maladies du Métabolisme	Hôpital Robert Debré	PARIS
ILE DE FRANCE	Pr DE LONLAY Pascale pascale.delonlay@nck.aphp.fr Tél. : 01 44 49 48 52	CR des Maladies Métaboliques –	Hôpital Necker	PARIS
PACA	Pr CHABROL Brigitte brigitte.chabrol@ap-hm.fr Tél. : 04 91 38 48 00	CR des Maladies Héréditaires du Métabolisme	Hôpital de La Timone	MARSEILLE

HAUTS DE FRANCE	Dr DOBBELAERE Dries dries.dobbelaere@chru-lille.fr Tél. : 03 20 44 41 49	CR des Maladies Héréditaires du Métabolisme	Hôpital Jeanne de Flandre	LILLE
ALSACE LORRAINE	Pr FEILLET François f.feillet@chu-nancy.fr Tél. : 03 83 15 47 96	CR Multi Sites des Maladies Héréditaires du Métabolisme	Hôpital Brabois Enfants	NANCY - BESANCON - DIJON - REIMS STRASBOURG
RHONE ALPES	Dr GUFFON Nathalie nathalie.guffon-fouilhoux@chu-lyon.fr Tél. : 04 72 12 95 37	Unité des Maladies Métaboliques CERLYMM	Hospices Civils de Lyon	BRON
OCCITANIE	Dr BROUE Pierre broue.p@chu-toulouse.fr Tél. : 05 34 55 85 66	Centre de Compétence Multi Sites	Hôpital des Enfants	TOULOUSE BORDEAUX MONTPELLIER
CENTRE	Pr LABARTHE François labarthe.med@univ-tours.fr Tél. : 02 47 47 38 18	Centre de Compétence Multi Sites	Hôpital de Clocheville	TOURS ANGERS POITIERS
BRETAGNE	Pr DE PARSCAU Loïc loic.deparscau@chu-brest.fr Tél. : 02 98 22 33 81	Centre de Compétence Multi Sites	Hôpital Morvan	BREST NANTES RENNES

- **Annexe 12 : Adresses et sites web utiles**

PNDS disponible sur : www.has-sante.fr (rubrique ALD)

Filière de santé Nationale Maladies Rares

Associations de patients :

- ❖ Vaincre les Maladies Lysosomales (VML) :
2 ter avenue de France
91300 MASSY
tel : 01 69 75 40 30
site web : <http://www.vml-asso.org/>

- ❖ Association Française des Glycogénoses (AFG):
34 allée du thym
83160 La Valette du Var
Tel : 04 94 08 50 42
site web : <http://www.glycogenoses.org>

- ❖ Association Française contre les Myopathies :
AFM-Téléthon
1 rue de l'Internationale
BP 59
91002 Evry cedex
Tél: +33 (0) 1 69 47 28 28
site web : <http://www.afm-telethon.f>

Informations générales

site web : <http://www.orphanet.net/> rubrique maladie de POMPE