

Maladie de Pompe

Diagnostic et prise en charge

Dr Samia Pichard

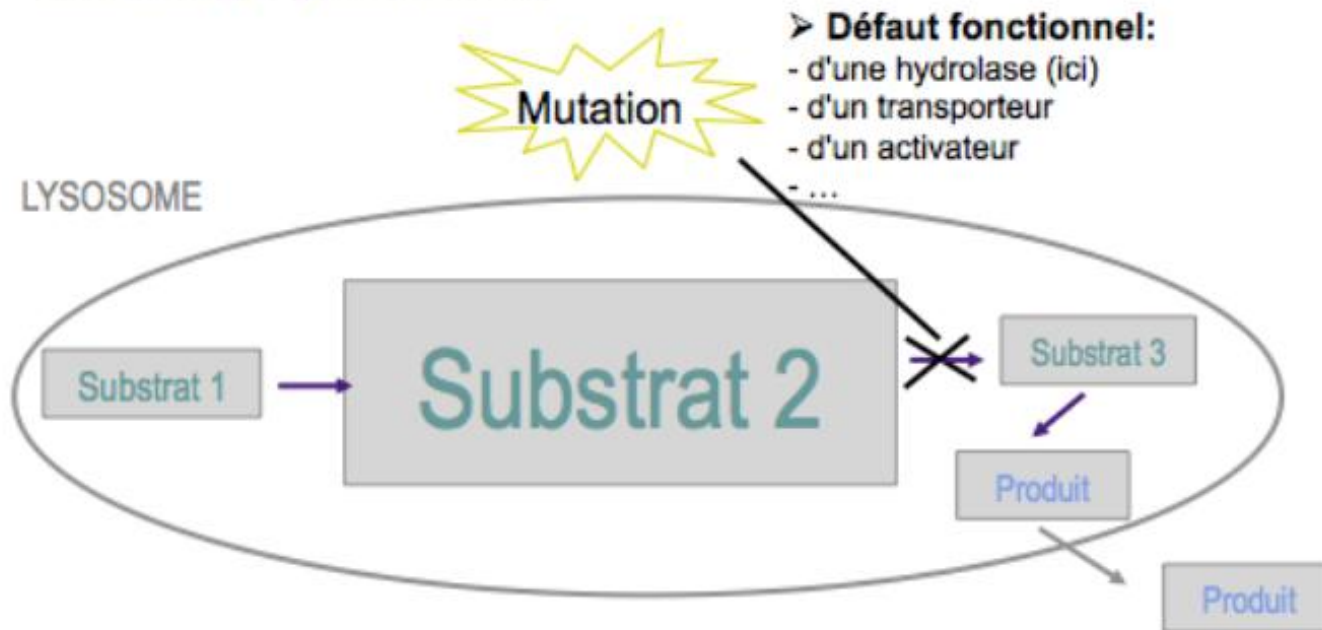
30/09/2025

Partie 1

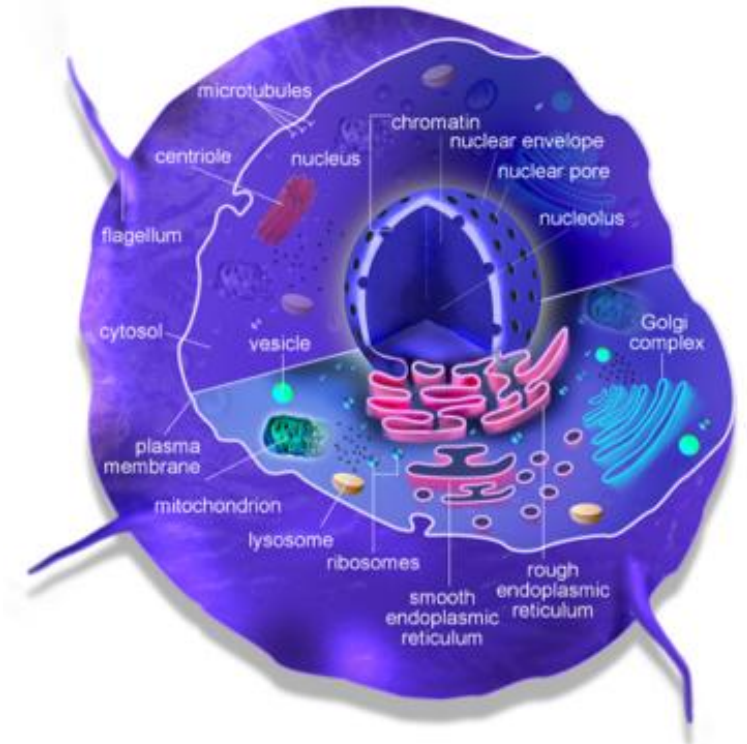
DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

Maladie de surcharge lysosomale

Métabolisme lysosomal pathologique: la surcharge lysosomale



- Blocage des voies de catabolisme suite à un défaut génique
- Enzymes spécialisées: pas de voie de dégradation alternative
- Vacuole close: **Accumulation** du substrat en amont du déficit



Maladie de Pompe

Glycogénose de type II



Mutation du gène GAA (chr 17q25) ⁴



Déficit enzymatique en α -glucosidase acide (GAA) ⁴



Accumulation de glycogène dans les lysosomes
en particulier des cellules musculaires ^{1,4}

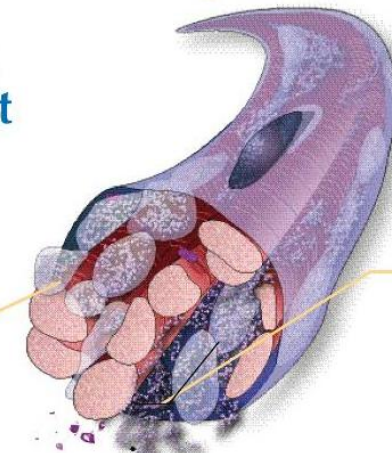


Destruction irréversible des fibres musculaires ⁴

**Atteinte des muscles
squelettiques, lisses et cardiaque ⁶**

**Fibre
musculaire
d'un patient
Pompe**

Lysosome
surchargé
en glycogène



Glycogène

Partie 2

MALADIE DE POMPE: CLINIQUE

Spectre phénotypique

Forme infantile

Forme tardive



Classique



Atypique



Juvénile



Adulte

GAA < 1%

Âge de décès

8,7 mois
(0,3 – 73, 4)

4,7 ans
(1,5-13)

GAA 2-40%

1ers signes

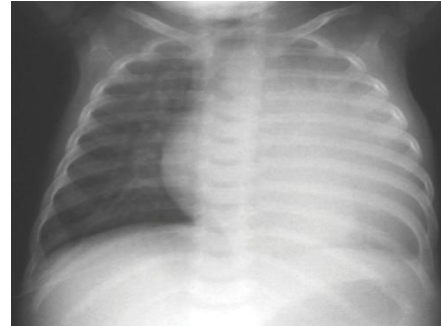
<18 ans

>18 ans

Diagnostic clinique: forme infantile



Hypotonie majeure
Syndrome du « bébé mou »



Cardiomyopathie
hypertrophique



Insuffisance respiratoire,
macroglossie, infections



Difficultés d'alimentation
Retard SP



Hypotonie + cardiomégalie

Maladie de Pompe jusqu'à
preuve du contraire +++++

Histoire naturelle de la forme infantile de la maladie de Pompe

J Pediatr. 2006 May;148(5):671-676.

A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease.

Kishnani PS¹, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group.

Âge du diagnostic

N= 168



Histoire naturelle de la forme infantile de la maladie de Pompe

Pronostic

Support ventilatoire: 5,9 mois (0,1 à 31,1)

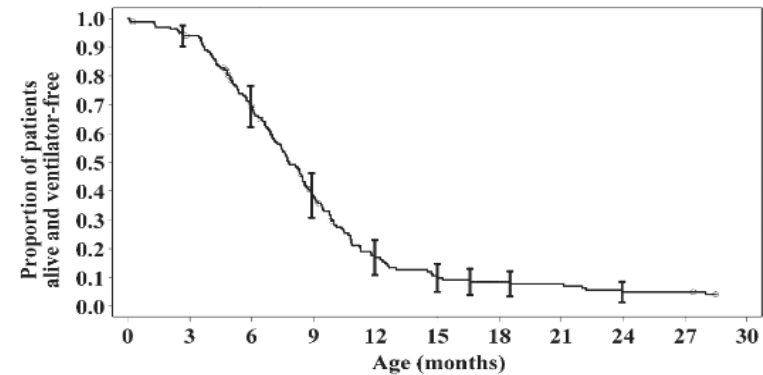
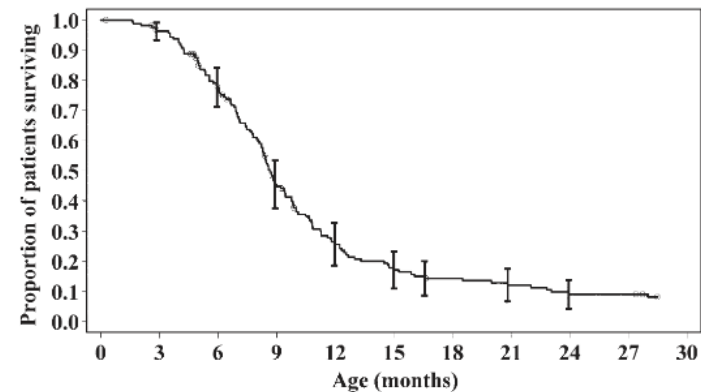


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of ventilator-free survival time since birth in patients with infantile-onset Pompe disease. Bars represent 95% confidence intervals.

Décès: 8,7 mois (0,3 à 73,4)



L'atteinte neuro-musculaire



Hypotonie majeure rapidement progressive

→ Retard/stagnation des acquisitions motrices

Fatigabilité

Atteinte neurogène périphérique: Hypo voire areflexie, fasciculations de la langue

Syndrome pyramidal: Rossolimo, Babinski, clonus, élargissement de la zone reflexogène

Participe à l'atteinte respiratoire et aux difficultés d'alimentation

L'atteinte neuro-musculaire



L'atteinte neuro-musculaire



L'atteinte cardiaque



Cardiomyopathie

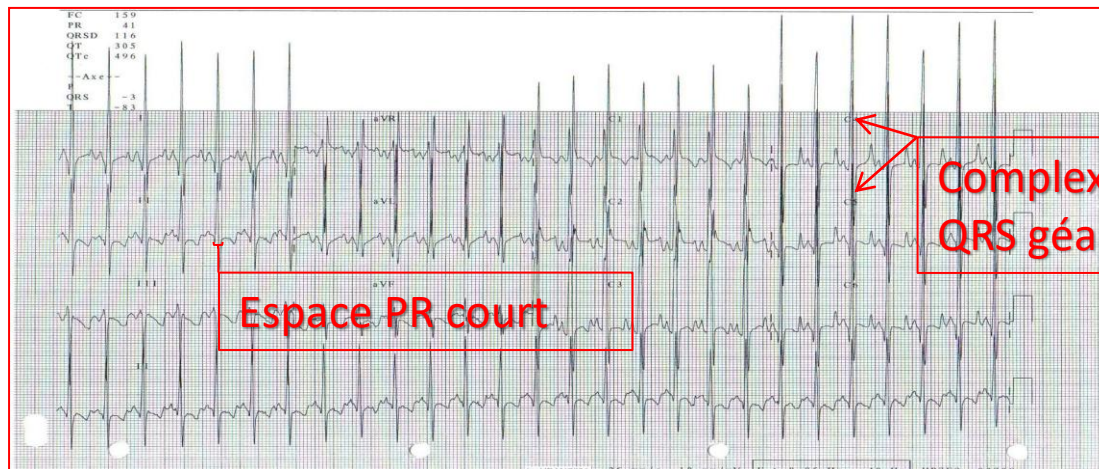
Début in utero
Parlante vers 4 - 8 mois de vie
Hypertrophie massive, progressive

Dysfonction systolique et diastolique
Cardiomyopathie dilatée
Ischémie sous endocardique

Atteinte du Septum IV supérieur
(système de conduction intra card.)

Accroissement de la conductivité
Troubles du rythme +++
Risque de mort subite (infection,
déshydratation)

Troubles du rythme



Risque d'arrêt cardiaque à l'anesthésie

L'atteinte respiratoire



- **Faiblesse progressive des muscles respiratoires**

Réduction du volume pulmonaire

Inefficacité de la toux

Hypoxie, hypercapnie

Troubles respiratoires du sommeil
(apnées, collapsus des VAS)

→ **insuffisance respiratoire**

- **Risques majeurs de fausses routes**

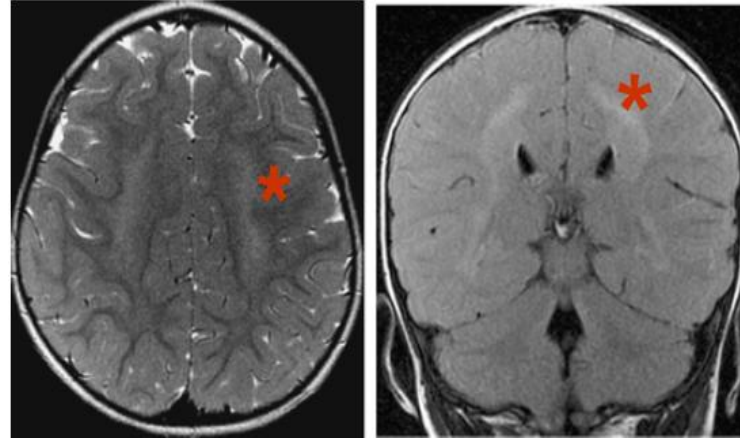
- **Infections respiratoires et ORL fréquentes**

L'atteinte neurologique

Accumulation de glycogène

+sieurs types de cellules
corne antérieure de la moelle
noyaux du tronc
ganglions spinaux
leucodystrophie évolutive

J Inherit Metab Dis M Rohrbach



on the *left*, axial T-2 image; on the *right*, coronal FLAIR image.

IRM: Enfant (CRIM -), 32 mois sous ERT

Surdité: atteinte de la cochlée $\pm$ Tr. Conduction

EMG VCN: signes de dénervation (Amyotrophie spinale)

Cognitif: limite inférieure de la normale sans régression

Risques anesthésiques

Risques majeurs

Liés à la cardiomyopathie, ischémie myocardique et bas débit

Liés à l'insuffisance respiratoire

Recommandations

Anesthésie que lorsque c'est absolument nécessaire

Regrouper les actes chirurgicaux

Choisir les produits d'anesthésie selon l'état cardiaque sous jacent

CI: Propofol, Suxamethonium, servoflurane, halothane

Prévoir ces actes dans un centre expérimenté (cardio- anesthésistes-réa)

Eviter l'intubation quand c'est possible

Surveillance post-op en réanimation

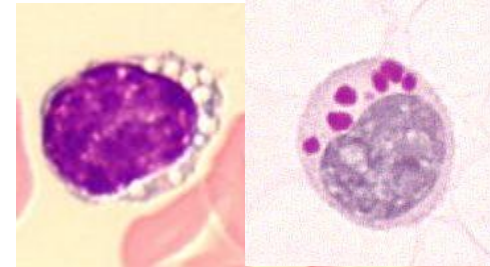
Partie 3

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Biologie standard

Enzymes musculaires: CPK, ASAT, ALAT, Aldolase

Frottis sanguin: lymphocytes vacuolés



Anapath

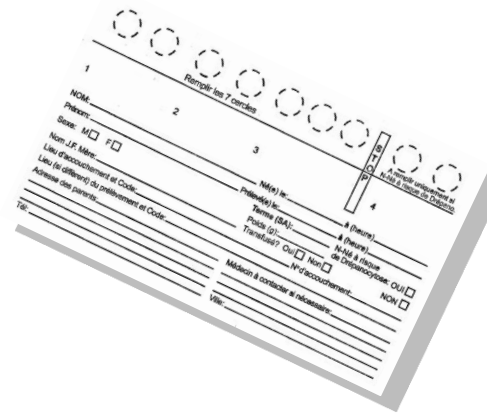
Biopsie musculaire: surcharge en glycogène PAS +

Dosage enzymatique

Fibroblastes en culture

Lymphocytes isolés

Sang séché sur buvard (Guthrie)



Biologie moléculaire et statut CRIM

Génotype / phénotype

393 variations de séquence dont 257 mutations pathogènes

Certaines mutations // certaines populations - effet fondateur

Afro-américaine: c.2560C>T (p.Arg854X) 4% des allèles

Taiwan/Chine: c.1935C>A (p.Asp645Glu) 10%

Caucasiens: c.32-13T>G (erreur de splicing) 36%

Mutations en Guyane: c.2560C>T (p.Arg854X) très sévère

c.1942G>A (p.Glu648Ser) moins sévère

Intérêt de l'analyse génétique:

Diagnostic prénatal

Certaines corrélations génotypes-phénotypes (mutations connues pour donner un phénotype sévère ou peu sévère par exemple)

Prévision statut CRIM (dans 90% des cas)

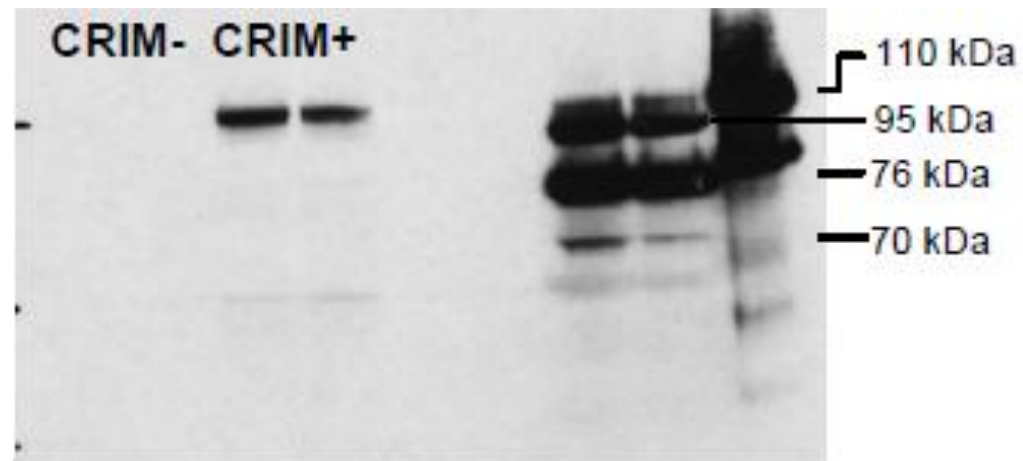
Statut CRIM

Patients CRIM –

20 % des patients atteints de forme infantile classique

Aucune protéine GAA, même à l'état de trace

Mauvaise réponse sous traitement associé à un titre d'anticorps élevé anti-rhGAA



Incidence de la maladie de Pompe dans le monde

Population	Incidence	Reference
African American	1:14,000	Hirschhorn & Reuser [2001]
Netherlands	1:40,000 combined 1:138,000 infantile onset 1:57,000 adult onset	Ausems et al [1999] , Poorthuis et al [1999]
US	1:40,000 combined	Martiniuk et al [1998]
South China/Taiwan	1:50,000	Lin et al [1987]
European descent	1:100,000 infantile onset 1:60,000 late onset	Martiniuk et al [1998]
Australia	1:145,000	Meikle et al [1999]
Portugal	1:600,000	Pinto et al [2004]
Taiwan	1:15,000	Chien et al [2008]

Newborn screening

Incidence globale de la forme infantile de la maladie de Pompe:
1/150.000 naissance, sauf à Taiwan: 1/15.000

En Guyane française, patients diagnostiqués entre janvier 2002 et décembre 2015: 19 patients
forme infantile, population Bushinengue

Incidence en Guyane: 1/4255 naissance (à Saint Laurent: 1/1604)

Probablement sous estimée

Pas de forme juvénile identifiée

Dépistage néonatal de mai 2014 à juillet 2015 dans deux maternités:
Cayenne et Saint Laurent du Maroni: 0 patients

Partie 4

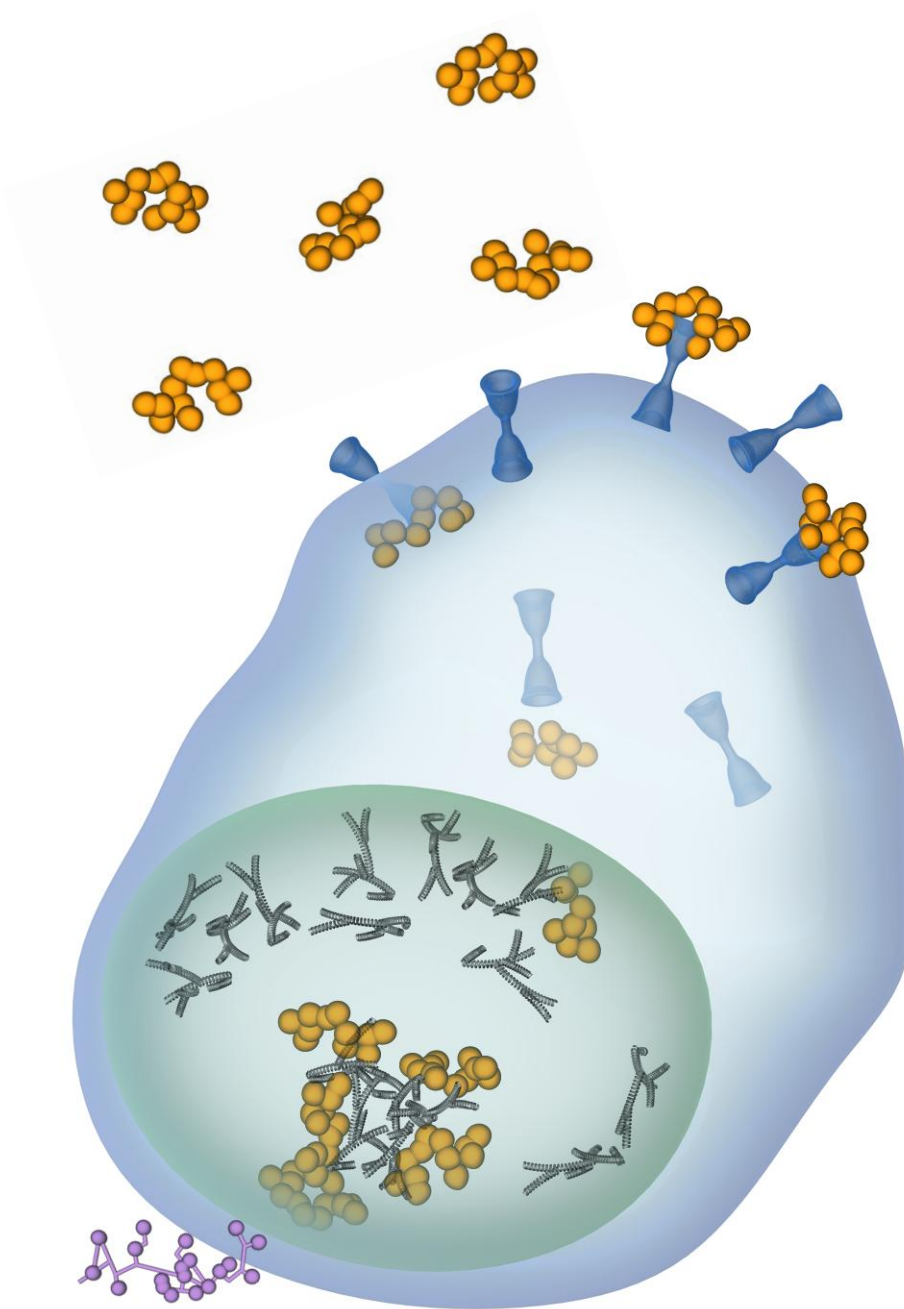
TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE

Myozyme (Alpha Aglucosidase)

Généralités



- Enzyme recombinante de l' α -glucosidase acide humaine ou GAA*
- Production par génie génétique à partir de culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) transfectées par l'ADN complémentaire du gène humain : rhGAA**
- Présentation en flacon de 50 mg d'alpha-glucosidase alfa, poudre pour solution à diluer pour perfusion
- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription hospitalière validée par le coordonnateur d'un centre de référence pour les maladies neuromusculaires ou les maladies héréditaires du métabolisme



*Myozyme[®] : une action ciblée
sur le glycogène intra-lysosomal*

Myozyme[®] se lie aux cellules en se fixant sur les récepteurs au mannose-6-phosphate (M6P) à la surface des cellules

Le complexe Myozyme[®]/M6P est internalisé, pénètre dans la cellule par endocytose et est orienté de façon ciblée vers le lysosome

Le complexe se dissocie ensuite et le récepteur retourne à la surface de la cellule, pendant que Myozyme[®] pénètre dans le lysosome

A l'intérieur du lysosome, Myozyme[®] agit comme la GAA native déficiente et dégrade le glycogène accumulé

Résultats

Neurology. 2007 Jan 9;68(2):99-109. Epub 2006 Dec 6.

Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease.

Kishnani PS¹, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, Leslie N, Levine J, Spencer C, McDonald M, Li J, Dumontier J, Halberthal M, Chien YH, Hopkin R, Vijayaraghavan S, Gruskin D, Bartholomew D, van der Ploeg A, Clancy JP, Parini R, Morin G, Beck M, De la Gastine GS, Jokic M, Thurberg B, Richards S, Bali D, Davison M, Worden MA, Chen YT, Wraith JE.

Survie globale:

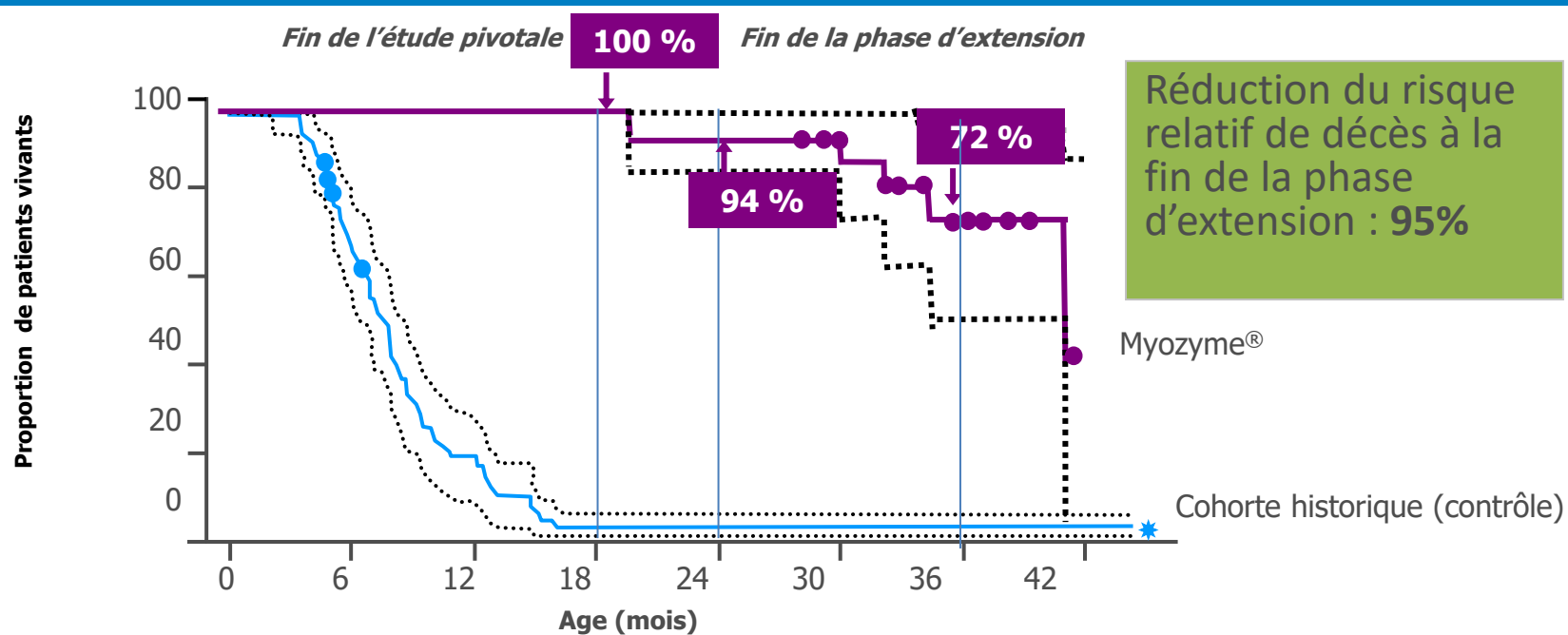
- **Durée médiane de** traitement : 2,3 ans (119,6 semaines)
- **Survie globale :**
 - **100 % à 18 mois** vs. **2%** dans la cohorte historique
 - **94 % à 24 mois** vs. **2%** dans la cohorte historique
 - **72% à 36 mois** vs. **2%** dans la cohorte historique

AMM en France 2006

Dose 20mg/kg/sem

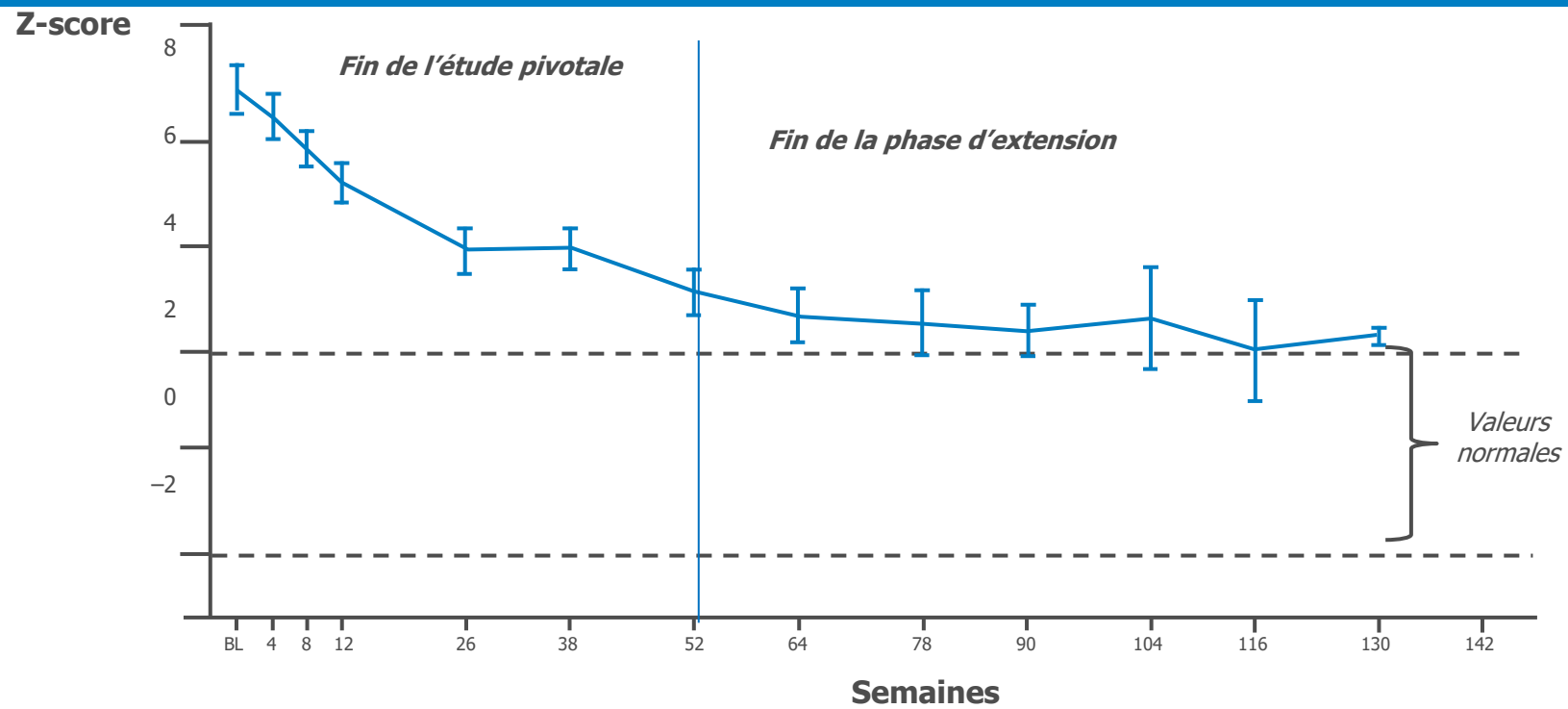
Survie globale

Proportion de patients vivants



Réponse cardiaque: diminution de la MVG

Diminution de la masse ventriculaire gauche



Fonction motrice

Fonction motrice évaluée par l'échelle Alberta Infant Motor Scale

- Acquisition et maintien de nouvelles capacités motrices pour 61% des patients (11/18)
 - 7 patients capables de **marcher** (tous vivants à la fin de l'étude)
 - 4 patients capables de **s'asseoir de façon autonome** (dont 3 vivants à la fin de l'étude)
 - 7 patients n'ont fait aucun gain, ont une activité minimale
tous sont devenus dépendants d'une VI à la fin de l'étude / décès

Pronostic à long terme

Pays	UK	Allemagne	Pays Bas	Taiwan	Italie	Japon	Autriche
Auteur	Broomfield et al 2016	Hahn et al 2015	Van gelder et al 2015	Chien et al 2015	Parini et al 2017	Yasukuri et al 2017	Loscher et al 2017
Nombre de patients	33	23	11	10	28	6	4
Survie	60,5%	56,5%	72,7%	100%	67%	100%	100%
Survie sans ventilation	39,4%	39,1%	45,4%	100%	31%	67%	50%
Patients marchants	27,3%	26,1%	27,3%	100%	25%	80%	75%
Durée de suivi	4ans			62 mois	71 mois		

Pronostic à long terme

Pays	UK	Allemagne	Pays Bas	Taiwan	Italie	Japon	Autriche
Auteur	Broomfield et al 2016	Hahn et al 2015	Van gelder et al 2015	Chien et al 2015	Parini et al 2017	Yasukuri et al 2017	Loscher et al 2017
Nombre de patients	33	23	11	10	28	6	4
Survie	60,5%	56,5%	72,7%	100%	67%	100%	100%
Survie sans ventilation	39,4%	39,1%	45,4%	100%	31%	67%	50%
Patients marchants	27,3%	26,1%	27,3%	100%	25%	80%	75%
Durée de suivi	4ans			62 mois	71 mois		

Pronostic à long terme

Pays	UK	Allemagne	Pays Bas	Taiwan	Italie	Japon	Autriche
Auteur	Broomfield et al 2016	Hahn et al 2015	Van gelder et al 2015	Chien et al 2015	Parini et al 2017	Yasukuri et al 2017	Loscher et al 2017
Nombre de patients	33	23	11	10	28	6	4
Survie	60,5%	56,5%	72,7%	100%	67%	100%	100%
Survie sans ventilation	39,4%	39,1%	45,4%	100%	31%	67%	50%
Patients marchants	27,3%	26,1%	27,3%	100%	25%	80%	75%
Durée de suivi	4ans			62 mois	71 mois		

Long-term follow-up of 64 children with classical infantile-onset Pompe disease since 2004: A French real-life observational study

Marine Tardieu¹ | Céline Cudejko²  | Aline Cano² | Célia Hoebeke² | Delphine Bernoux² | Violette Goetz¹ | Samia Pichard³ | Anaïs Brassier³ | Manuel Schiff³ | François Feillet⁴ | Paul Rollier⁵ | Karine Mention⁶ | Dries Dobbelaere⁶ | Alain Fouilhoux⁷ | Caroline Espil-Taris⁸ | Didier Eyer⁹ | Frédéric Huet¹⁰ | Ulrike Walther-Louvier¹¹ | Magalie Barth¹² | Laurent Chevret¹³ | Alice Kuster¹⁴ | Jérémie Lefranc¹⁵ | Julien Neveu¹⁶ | Gaële Pitelet¹⁶ | Juliette Ropars¹⁷ | François Rivier^{11,18} | Agathe Roubertie¹⁹  | Guy Touati²⁰ | Catherine Vanhulle²¹ | Emilie Tardieu²² | Catherine Caillaud²³ | Roseline Froissart²⁴ | Murielle Champeaux² | François Labarthe^{1,25} | Brigitte Chabrol²

64 patients IOPD diagnostiqués entre 2004 et 2020

Age moyen du diagnostic 4 mois

Au diagnostic: cardiomyopathie 100% et hypotonie 92%

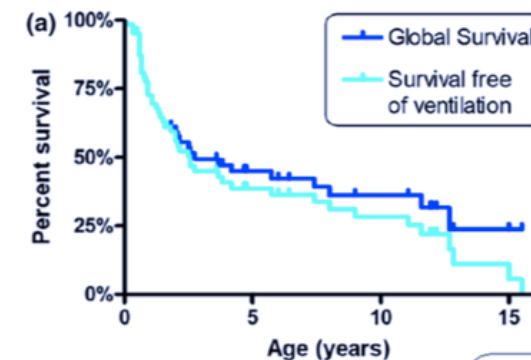
26% CRIM -

78% traités, et 21% interruption du traitement car inefficace

Survie globale 42%

Survie sans ventilation 23%

Marchants 54%



Traitements à fortes doses

Cas clinique

Pierredonne, diagnostiqué à 2 mois ½ devant détresse respi, 10jours de VNI

1ère évaluation: hypotonie, polypnée, O₂ dépendance, hypercapnie

Nécessité d'une VNI au long cours rapidement à l'arrivée à Robert Debré

Mais traitement par Myozyme débuté...

Traitements à fortes doses

J Inherit Metab Dis. 2016 Jan 14. [Epub ahead of print]

Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open-label single-center study.

van Gelder CM¹, Poelman E¹, Plug I¹, Hoogeveen-Westerveld M², van der Beek NA^{1,3}, Reuser AJ², van der Ploeg AT⁴.

8 patients CRIM , 4 ont reçu 20mg/kg/2sem et 4 40mg/kg/sem. Au moins

3 ans de ttt

Tous vivant à la fin de l'étude, 1 patient ventilé (20mgkg2sem)

3 patients 20mgkg2s ont été hospitalisés pour infection respi / 0 groupe

40mgkgs

3 patients 20mgkg2sem ont marché, 2 l'on maintenue

Tous les patients 40mgkgsem ont marché et maintenu

Pas de différences sur ES et Taux Ac

Traitements à fortes doses

Traitements à fortes doses

Prise en charge symptomatique

Atteinte cardiaque:

IEC / Béta bloquants / diurétiques / Digoxine...

Prophylaxie: vaccinale, endocardite...

Attention à l'anesthésie

Atteinte musculo-squelettique

Kiné +++

Psychomotricité / Ergothérapie

Orthophonie +++

Kiné respiratoire et prévention des décompensations respiratoires (vaccins...)

Attention à l'anesthésie

Troubles de la déglutition

Support nutritionnel / nutrition entérale si besoin

Atteinte respiratoire

Bronchodilatateurs...

VNI

Prise en charge des patients atteints de maladie de Pompe en France

Diagnostic

Clinique

Biologique (génétique, CRIM)

Indication de traitement (ou non)

Prise en charge globale

Suivi

- 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		

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

Impact des Anticorps IgG chez les patients IO traités par Myozyme

- Evolution clinique de 34 patients IO sous traitement en fonction de leur profil immunologique

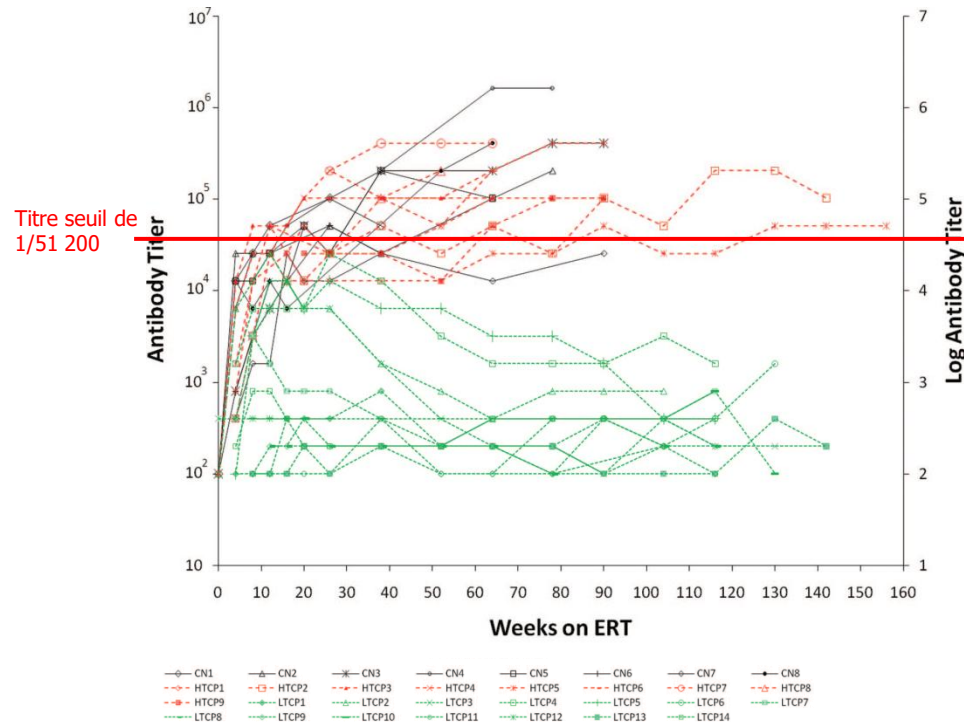


Fig. 1. Antibody titers for CN (black), HTCP (red), and LTCP (green) at various time points. Primary y axis shows antibody titers, and secondary y axis shows corresponding log-transformed antibody titer value. CN, CRIM negative; HTCP, high-titer CRIM positive; LTCP, low-titer CRIM positive.

- **11 CN (CRIM -)** : totalité des CRIM – avec titre AC élevé persistant après 6 mois
- **9 HTCP (High Titer CRIM +)** : CRIM + avec titre AC élevé persistant après 6 mois (plus d'une fois $\geq 1/51\ 200$)
- **14 LTCP (Low Titer CRIM +)** : CRIM + avec titre AC décroissant ou faible après 6 mois

- **Titre 1/51 200 = titre d'AC seuil** → Il permet de différencier après 6 mois le groupe de patients avec faible titre AC et haut titre d'AC

Impact des Anticorps IgG chez les patients IO traités par Myozyme

● Survie :

- Survie et survie sans ventilation significativement meilleures pour les patients IO CRIM+ avec faible titre AC (LTCP)
- Pas de différence entre les patients IO CRIM- et les CRIM+ avec haut titre d'AC (HTCP)

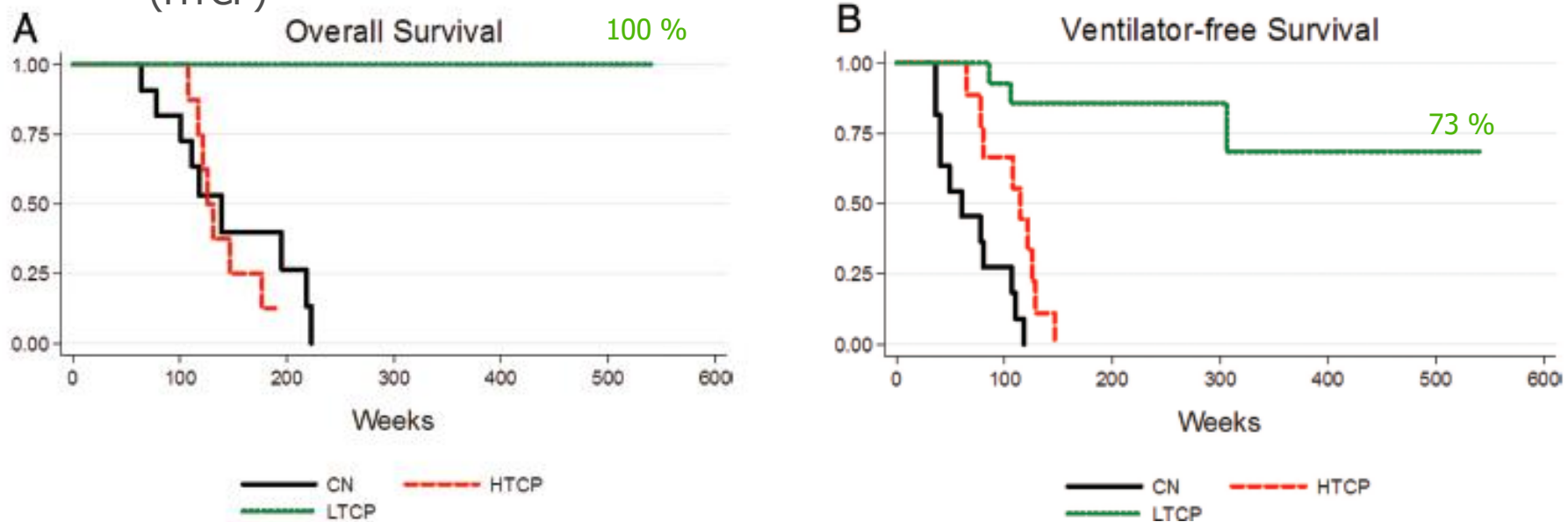


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for (A) overall survival and (B) ventilator-free survival for CN (black), HTCP (red), and LTCP (green). CN, CRIM negative; HTCP, high-titer CRIM positive; LTCP, low-titer CRIM positive.

- **Impact négatif d'un titre anticorps élevé sur la réponse clinique de tous les patients atteints de forme infantile :**
 - Patient CRIM- : un haut titre d'AC est attendu quasi-systématiquement
 - Patient CRIM+ : on ne peut pas prédire à l'avance leur profil immunologique et dépassement du seuil (**1/51 200**) parfois longtemps après l'initiation du traitement
- **Le suivi du titre anticorps est essentiel afin d'optimiser la prise en charge des patients (tous les 3 mois).**
- **Les AC peuvent avoir un impact rapide sur la réponse clinique et des 1ers signes doivent vous alerter (IMVG, RAP sévères)**

Partie 5

PERSPECTIVES D'AVENIR

Traitements en essai thérapeutique

Enzymothérapies:

NEXVIADYME

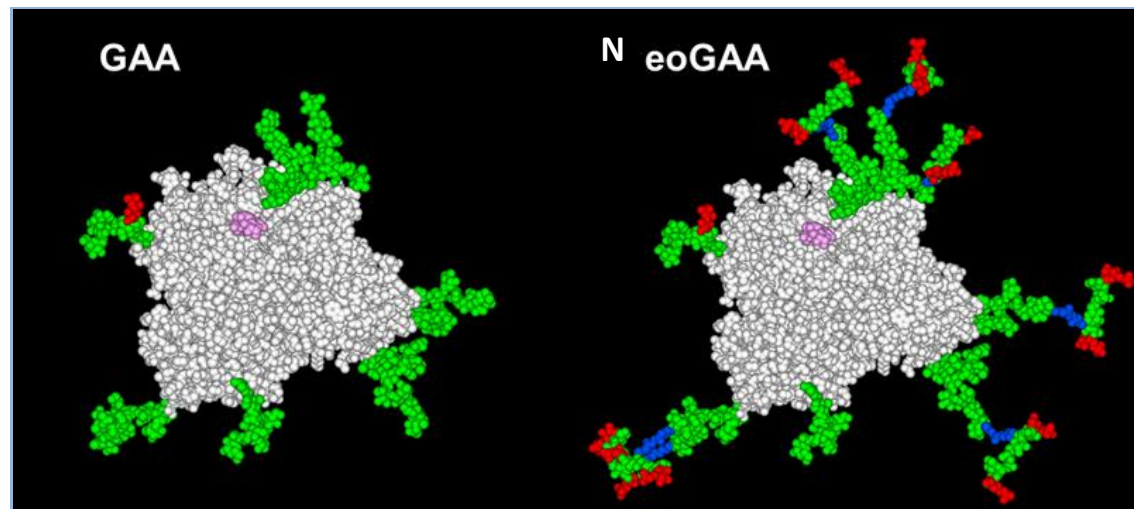
SANOFI GENZYME 

CIPA + Miglustat

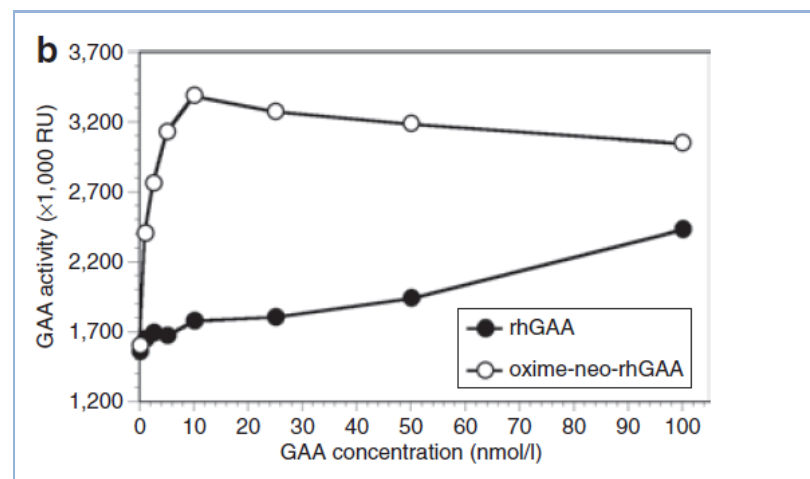
Thérapie génique



NeoGAA



Multiple copies de
Bis-Mannose-6-Phosphate

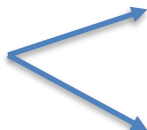


Captation cellulaire accrue
in vitro

Nexviadyme

L'étude 2, ACT14132/mini-COMET, était une étude de phase 2 en ouvert, multicentrique, internationale, de cohortes à doses croissantes répétées

Patients forme infantile traités par Myozyme

3 groupes de patients:  patients en déclin avec 2 bras (20 et 40 mg/kg/2sem)
mauvais répondeurs

Objectifs: safety / pharmacocinétique / efficacité en comparaison au Myozyme / fonction respiratoire / qualité de vie / douleur / audition

Etude multicentrique: 2 centres en France: Tours et Robert Debré puis Necker

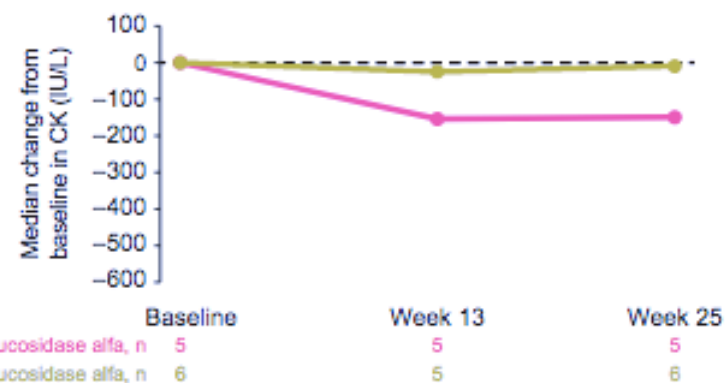
Nexviadyme

- 22 patients au total:
 - cohorte 1 : 6 patients en déclin clinique ayant reçu 20 mg/kg toutes les deux semaines pendant 25 semaines,
 - cohorte 2 : 5 patients en déclin clinique ayant reçu 40 mg/kg toutes les deux semaines pendant 25 semaines
 - cohorte 3 : 11 patients présentant une réponse sous-optimale a reçu soit 40 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines pendant 25 semaines (5 patients), soit de l'alglucosidase alfa à une dose stable avant l'étude (comprise entre 20 mg/kg toutes les deux semaines et 40 mg/kg par semaine) pendant 25 semaines (6 patients)
- Stabilisation ou amélioration des résultats du GMFM-88, du QMFT, du Pompe-PEDI, du Z-score MVG et des mesures de position des paupières chez les patients précédemment en déclin ou insuffisamment répondeurs avec un traitement par l'alglucosidase alfa

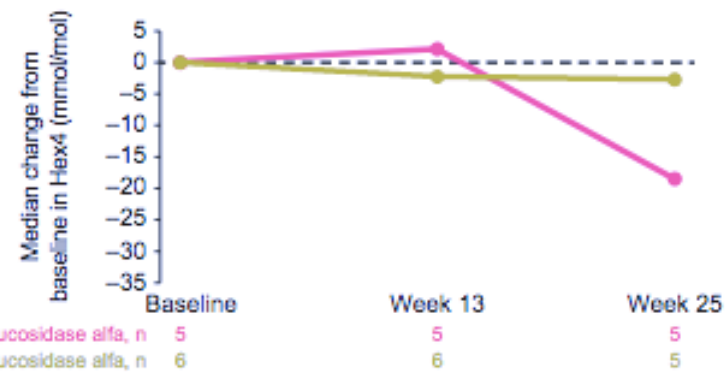
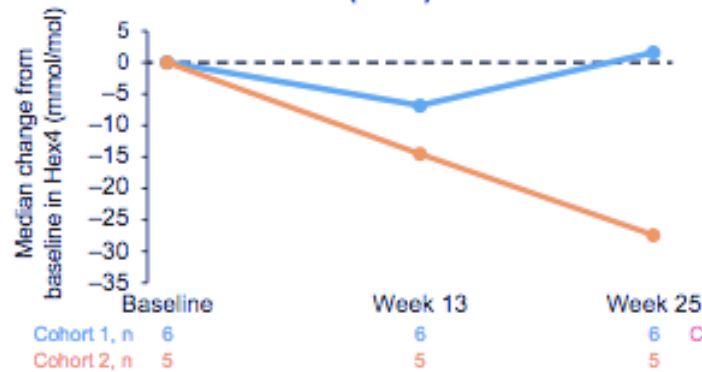
Nexviadyme

Figure 2. Median change from baseline in Pompe disease biomarkers over time

Creatine kinase (CK)

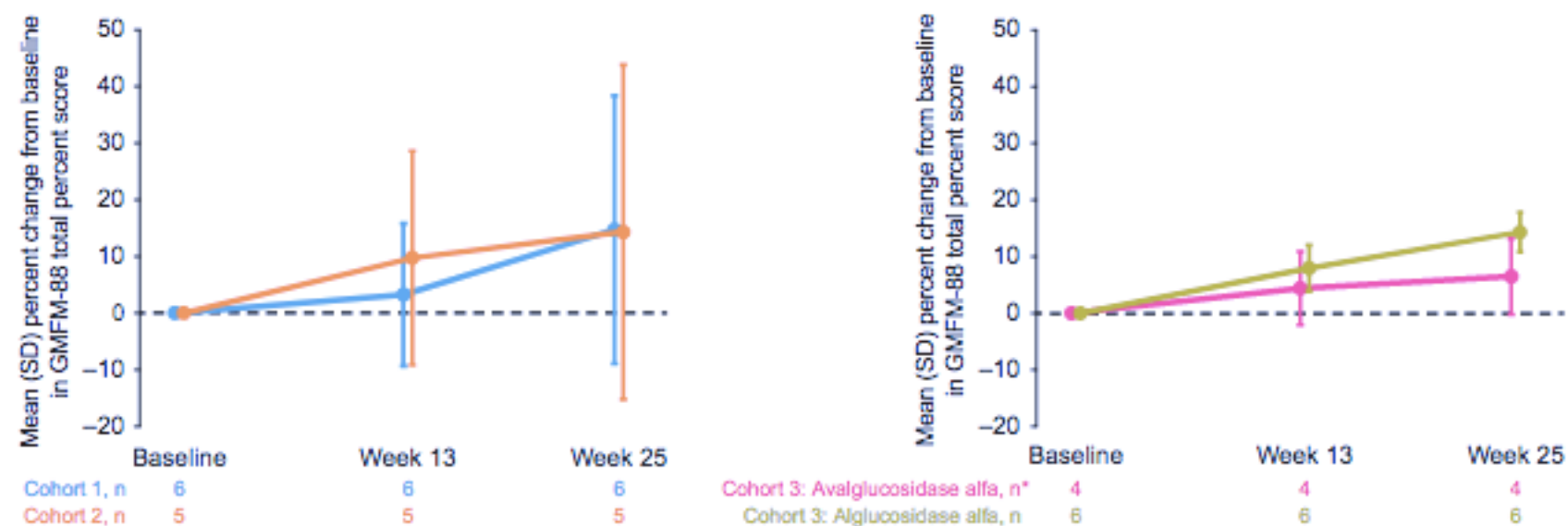


Hexose tetrasaccharide (Hex4)



Nexviadyme

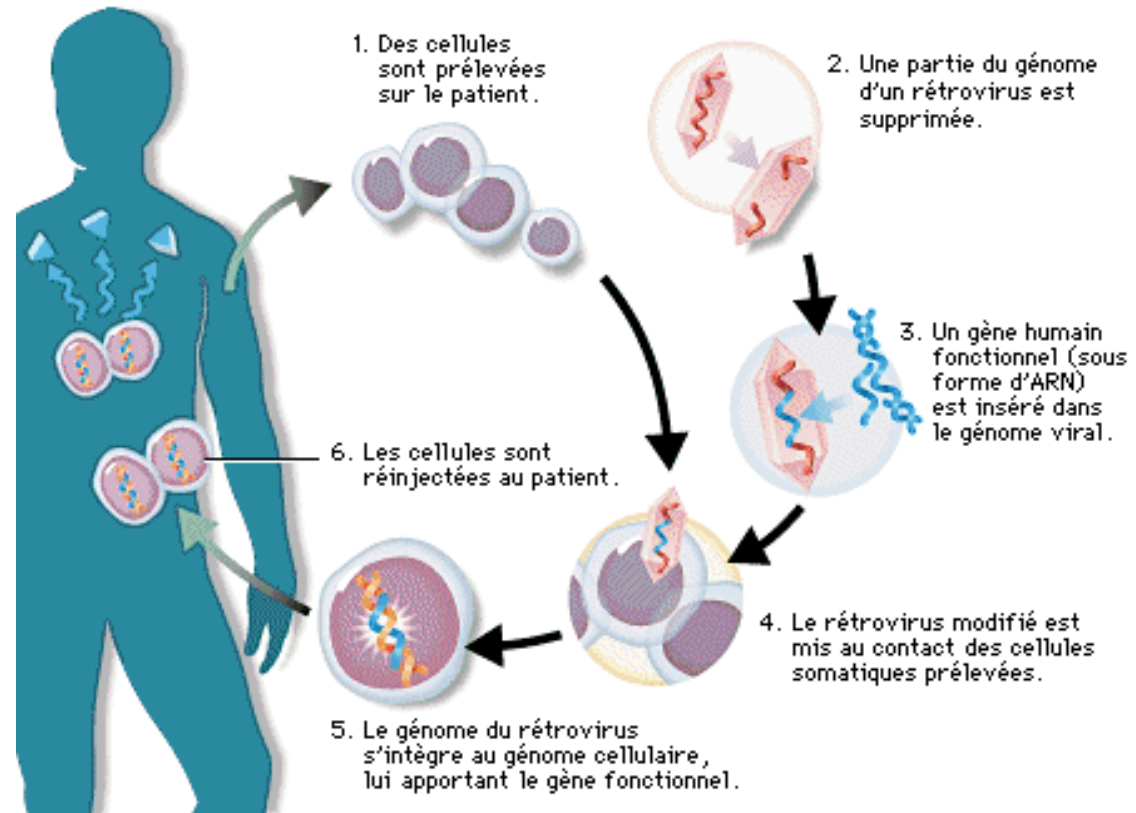
Figure 3. Percent mean change from baseline in Gross Motor Function Measure – 88 items (GMFM-88) total percent score



SD, standard deviation

*For 1 GMFCS Level V patient, GMFM-88 was not done

Thérapie génique

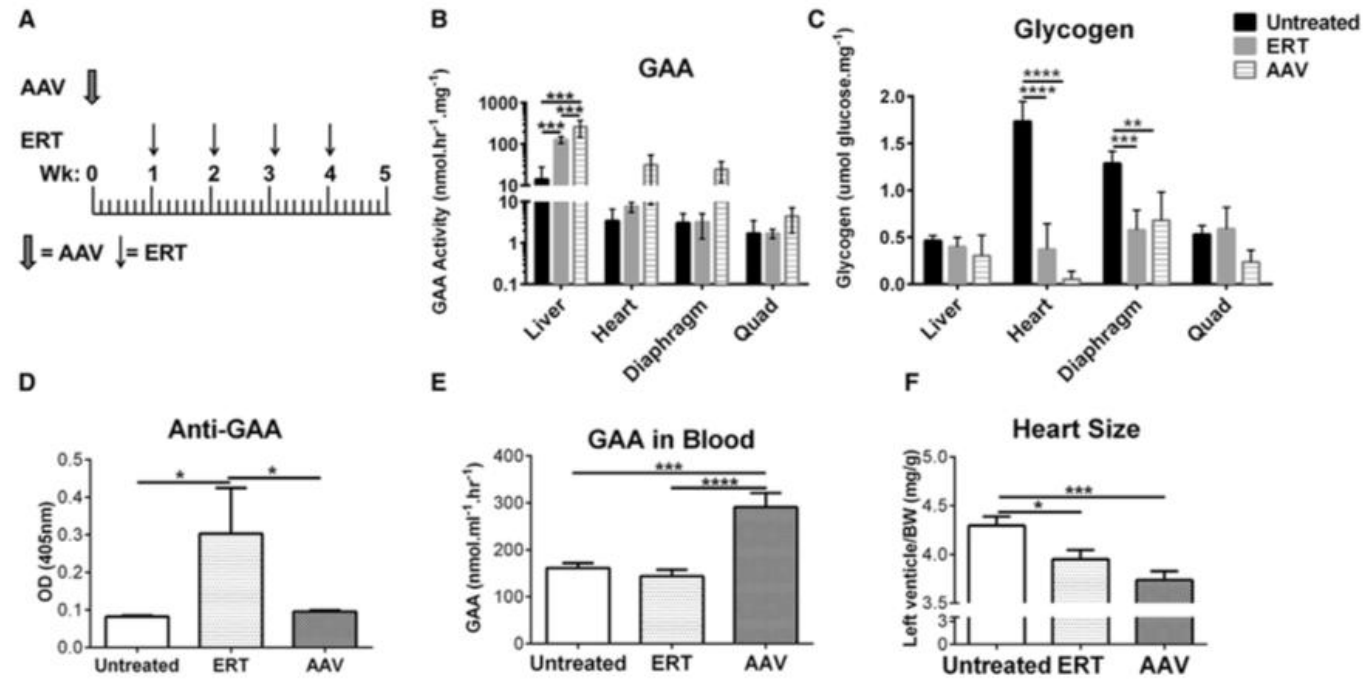


Low-Dose Liver-Targeted Gene Therapy for Pompe Disease Enhances Therapeutic Efficacy of ERT via Immune Tolerance Induction

Sang-oh Han,¹ Giuseppe Ronzitti,² Benjamin Arnson,¹ Christian Leborgne,² Songtao Li,¹ Federico Mingozzi,^{2,3} and Dwight Koeberl^{1,4}

Essai sur la souris transfectée par un vecteur AAV virus contenant un promoteur pour le foie en comparaison avec une souris traitée par Myozyme
Résultats: baisse de la surcharge en glycogène et moins d'anticorps anti GAA
Essais cliniques: pour 2017?

Thérapie génique



Merci de votre attention