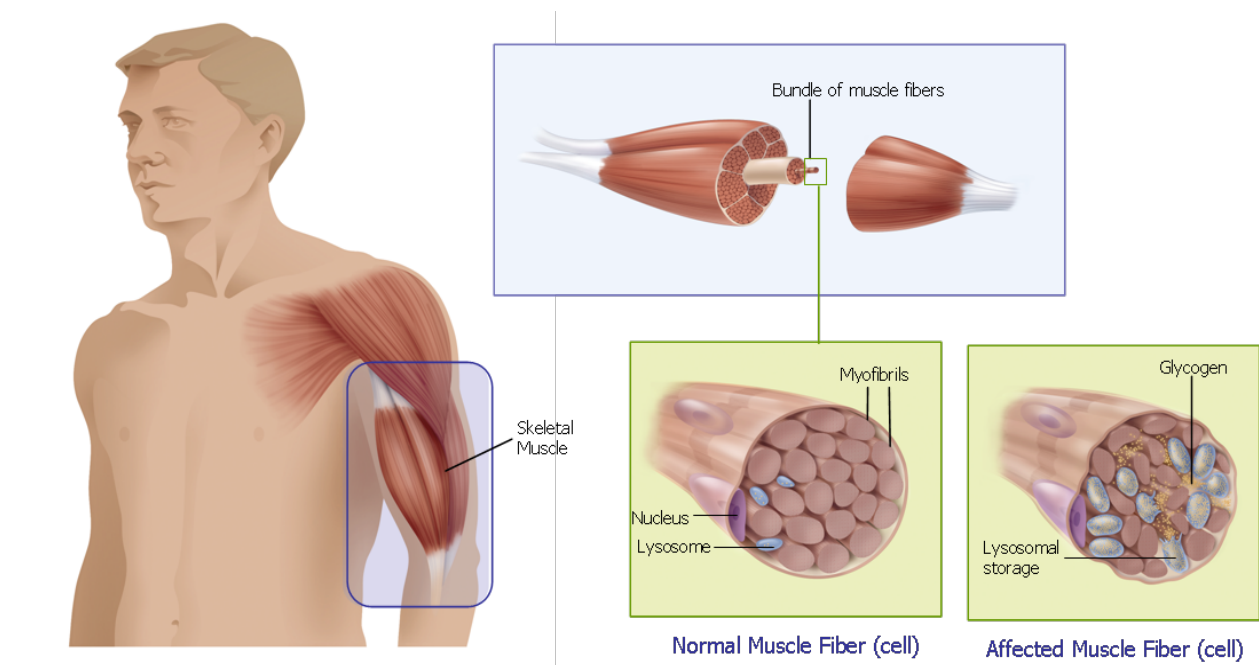




SIGNES ET SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE POMPE

La maladie de Pompe est une pathologie progressive rare, génétiquement héritée ou transmise à l'enfant si les deux parents possèdent le gène défectueux. Les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie de Pompe ne possèdent pas une quantité suffisante d'une enzyme appelée **alpha-glucosidase acide (GAA)**, ou **maltase acide**. Cette enzyme est nécessaire à la dégradation du **glycogène**, une forme de sucre stockée dans les cellules musculaires. Si une trop grande quantité de glycogène s'accumule dans les cellules musculaires, celles-ci sont endommagées et les muscles ne peuvent pas fonctionner correctement. Comme l'enzyme se trouve dans une partie de la cellule appelée **lysosome**, la maladie de Pompe est aussi appelée **maladie de surcharge lysosomale**. Étant donné que la matière stockée est du glycogène, la maladie de Pompe est également appelée maladie liée au stockage du glycogène (glycogen storage disease, GSD), et comme la maladie de Pompe touche également les muscles, on parle également de **trouble neuromusculaire**. Même si les symptômes de la maladie de Pompe peuvent apparaître à tout moment, de la petite enfance à l'âge adulte, les patients reçoivent un diagnostic de maladie de Pompe soit infantile soit d'apparition tardive. Cette brochure



Muscle cells (or fibers) are grouped in bundles. Each cell is made up of bands of **myofibrils**. Glycogen starts to build up in a part of the muscle cell called the **lysosome**. This causes the lysosomes to expand until they take up so much space that the muscle cell is damaged. Glycogen may also leak out of the cells and cause more damage to the muscle cells.

Foire aux questions :

Q : Quel est le rapport entre la gravité de la maladie de Pompe et l'âge auquel les premiers symptômes apparaissent ?

R : Tous les patients atteints de la maladie de Pompe partagent la même évolution générale de la maladie, à savoir l'accumulation régulière de glycogène dans les tissus musculaires entraînant une faiblesse musculaire progressive. Le large spectre de la maladie de Pompe s'étend d'une apparition infantile classique, à son extrémité sévère, à une apparition tardive de l'autre côté. La sévérité de la maladie de Pompe varie selon l'âge d'apparition, l'atteinte des organes et la sévérité de l'atteinte musculaire (squelettique, respiratoire, cardiaque) de même que selon le taux de progression.

Pour tenter d'établir une terminologie uniforme, la maladie de Pompe est classée comme suit :

- Maladie de Pompe infantile classique
- Maladie de Pompe infantile non classique
- Maladie de Pompe d'apparition tardive

Q : Quels sont les signes et symptômes de la maladie de Pompe infantile classique et non classique ?

R : Maladie de Pompe infantile classique : Il s'agit de la forme la plus agressive et mortelle de la maladie, qui apparaît généralement au cours des 6 premiers mois de vie. Une faiblesse musculaire extrême (myopathie) en est le signe le plus visible. Les bébés atteints de la maladie de Pompe ont un mauvais tonus musculaire (hypotonie), ont l'air « mous » et n'arrivent pas à tenir leur tête. Ils sont généralement lents dans l'acquisition des capacités motrices ; ils peuvent perdre des capacités motrices précédemment acquises. Ils peuvent ne jamais parvenir à se lever, ramper ou se tenir debout. La faiblesse musculaire évolue rapidement. La respiration, la succion et la déglutition deviennent extrêmement difficiles. Le cœur grossit (cardiomégalie), le foie grossit (hépatomégalie) et la langue grossit (macroglossie). Les nourrissons touchés peuvent également ne pas prendre de poids et ne pas se développer à la vitesse attendue (incapacité à prospérer) et souffrent de problèmes respiratoires. L'affaiblissement croissant du muscle cardiaque provoque une insuffisance cardiaque et respiratoire. Si elle n'est pas traitée, cette forme de maladie de Pompe entraîne la mort au cours de la première année de vie. Cela représente la forme la plus sévère de la maladie.

Le développement mental ne semble pas être affecté.

Maladie de Pompe infantile non classique : Apparaît généralement à l'âge d'un an. Elle se caractérise par un retard des capacités motrices (telles que rouler ou s'asseoir) et une faiblesse musculaire progressive. Le cœur peut être anormalement gros (cardiomégalie), ce qui peut entraîner une insuffisance cardiaque similaire à celle des nourrissons les plus gravement touchés ; le taux de progression n'est pas forcément aussi rapide. Certains patients présentent une atteinte cardiaque minime voire nulle, l'atteinte musculaire précoce étant la principale caractéristique de présentation. La faiblesse musculaire peut entraîner de graves problèmes respiratoires, et si elle n'est pas traitée, les enfants atteints de cette forme de la maladie de Pompe ne vivront pas au-delà de la petite enfance.

Q : Quels sont les signes et symptômes de la maladie de Pompe d'apparition tardive ?

R : La maladie de Pompe d'apparition tardive peut n'apparaître qu'à la fin de l'enfance, à l'adolescence voire à l'âge adulte. Elle est toutefois parfois présente dès la première année de vie. La maladie de Pompe d'apparition tardive est généralement plus légère que les formes infantiles de cette maladie et moins susceptible d'affecter le cœur. La plupart des personnes atteintes de la maladie de Pompe

SIGNES ET SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE POMPE

d'apparition tardive présentent une faiblesse musculaire progressive, en particulier au niveau des jambes et du tronc, affectant notamment les muscles qui contrôlent la respiration.

Celles qui présentent les premiers symptômes de la maladie de Pompe pendant l'enfance peuvent éprouver des difficultés à suivre les autres enfants de leur âge lorsqu'elles pratiquent des activités physiques. Les adultes peuvent se fatiguer facilement ou être essoufflés après des exercices physiques ou après avoir monté un escalier. Certains souffrent de douleurs dans le bas du dos. L'hypertrophie du cœur ou du foie, symptôme typique de la forme infantile de la maladie de Pompe, est rarement observée dans la forme tardive. À mesure que la faiblesse musculaire augmente, les patients commencent souvent se servir d'un fauteuil roulant et peuvent nécessiter une ventilation assistée.

La maladie de Pompe touche l'un des principaux muscles que nous utilisons pour respirer : le diaphragme. Ce muscle se trouve juste sous les poumons et le cœur et il sépare le thorax de l'abdomen. À mesure que le diaphragme s'affaiblit, la respiration devient plus difficile, notamment durant le sommeil, ce qui peut avoir pour conséquence des maux de tête matinaux ainsi qu'une somnolence durant la journée. Dans certains cas, une faiblesse du diaphragme peut apparaître avant que l'on observe toute autre faiblesse significative. Pour en savoir plus sur la ventilation assistée, reportez-vous à la brochure intitulée Problèmes respiratoires dans la maladie de Pompe.

Une autre caractéristique qui permet fréquemment d'identifier la maladie de Pompe est une faiblesse dans les jambes et les hanches, ce qui provoque une démarche vacillante. Les patients peuvent souffrir de douleurs musculaires et faire des chutes fréquentes. Les bébés peuvent ne pas apprendre à ramper, à se tenir debout, à marcher ni à franchir les autres grandes étapes du développement. À mesure que les enfants grandissent, ils présentent souvent une déformation de la colonne vertébrale : Lordose (dos creux), cyphose (bosse) ou scoliose (courbure d'un côté à l'autre) se poursuivant jusqu'à l'âge adulte.

Il est important de se rappeler que la maladie évolue à un rythme différent chez chaque patient et que certains, enfants et adultes, présentent des symptômes moins importants que d'autres. La maladie de Pompe apparaissant à l'âge adulte peut se manifester de la deuxième à la sixième décennie de vie.

Q : La fatigue est-elle une caractéristique importante de la maladie de Pompe d'apparition tardive ?

R : La fatigue est un symptôme fréquemment ressenti chez les adultes atteints de la maladie de Pompe et peut avoir un impact invalidant sur la vie des patients. Jusqu'à récemment, on ne prêtait pas beaucoup d'attention à la fatigue dans la maladie de Pompe et elle ne faisait pas l'objet d'une évaluation structurelle. La fatigue affecte les patients adultes souffrant d'une atteinte légère à sévère de la maladie de Pompe. L'échelle de sévérité de la fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) s'avère constituer un outil utile pour évaluer la fatigue dans la maladie de Pompe. La FSS est conçue pour distinguer la fatigue de la dépression clinique, car les deux partagent certains symptômes identiques. La FSS consiste en la réponse à un bref questionnaire exigeant l'évaluation par le sujet de son propre niveau de fatigue.

Outre les symptômes liés à la faiblesse des muscles squelettiques et respiratoires, les problèmes non moteurs tels que la fatigue peuvent également avoir un impact profond et invalidant sur la vie des patients. La fatigue est difficile à définir car il s'agit souvent d'une plainte non spécifique et subjective. Voici deux suggestions de définitions : « fatigue extrême et persistante, faiblesse ou épuisement mental, physique ou les deux » et « difficultés à initier ou à maintenir des activités volontaires ». Bien que la fatigue soit un symptôme fréquent de nombreux troubles chroniques, elle a reçu peu d'attention dans la maladie de Pompe et n'a été rapportée que sporadiquement.

SIGNES ET SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE POMPE

Afin de traiter au mieux la fatigue, il est important de savoir pourquoi elle est si présente dans la maladie de Pompe. Dans une revue récente, on a abordé la contribution des composantes « centrales » et « périphériques » de la fatigue dans les troubles neurologiques. Dans la maladie de Pompe, une cause de fatigue périphérique, résultant de la faiblesse musculaire, constitue peut-être l'explication la plus probable. La faiblesse des muscles respiratoires est particulièrement pertinente en ce qui concerne la fatigue dans la maladie de Pompe. L'insuffisance respiratoire peut provoquer une fragmentation du sommeil, à son tour susceptible d'entraîner une somnolence diurne et de la fatigue.

La fatigue est très répandue chez les patients adultes atteints de la maladie de Pompe. Elle est présente chez les patients atteints d'une forme légère à sévère, indépendamment de la durée de la maladie. La FSS s'avère constituer un outil utile pour l'évaluation de la fatigue chez les patients adultes atteints de la maladie de Pompe. Des recherches complémentaires sont nécessaires afin de démêler le mécanisme physiopathologique et d'identifier des cibles de la prise en charge de la fatigue.

Q : La douleur et la fatigue sont-elles caractéristiques de la maladie de Pompe d'apparition tardive ?

R : Bien que la douleur et la fatigue ne soient pas spécifiques à la maladie de Pompe, elles peuvent avoir un impact important sur la vie des patients. Les données de l'étude IPA-Erasmus MC Pompe Survey ^{Réf2} ont montré que 76 % des patients participants souffraient de fatigue et que 46 % ressentait « souvent » ou « toujours » des douleurs dans une ou plusieurs zones du corps, principalement dans la partie supérieure des bras et des jambes.

Peu d'autres recherches ont été effectuées sur la douleur dans la maladie de Pompe, tandis que la fatigue chez le patient adulte a été étudiée plus en détail à l'aide de l'échelle de sévérité de la fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS). Il s'est avéré que la fatigue était non seulement présente chez les patients sévèrement affectés, mais également chez les patients encore légèrement affectés par la maladie et dont les autres plaintes étaient limitées. Il est important de noter que la fatigue constitue également un premier symptôme important chez les patients adultes atteints de la maladie de Pompe.

Pour identifier le meilleur traitement possible de la fatigue, il faut d'abord savoir pourquoi il s'agit d'un symptôme si important dans la maladie de Pompe. Dans une revue¹, il est évoqué que la fatigue dans la maladie de Pompe est très probablement causée par la faiblesse musculaire, qui augmente la fatigabilité musculaire. Toutefois, le patient présente également un sentiment de fatigue plus généralisé, possiblement initié par des mécanismes de rétroaction du cerveau visant à prévenir une tension physique excessive. Comme on en sait peu sur la cause de la fatigue dans la maladie de Pompe, d'autres recherches sont nécessaires sur ce sujet.

La faiblesse des muscles respiratoires est particulièrement pertinente en ce qui concerne la fatigue dans la maladie de Pompe. L'insuffisance respiratoire peut provoquer une fragmentation du sommeil, à son tour susceptible d'entraîner une somnolence diurne et de la fatigue. Un test de fonction pulmonaire en position assise et allongée sur le dos est donc indiqué chez les patients présentant une fatigue excessive, de même qu'une étude du sommeil (polysomnographie), afin de détecter si l'hypoventilation nocturne ou d'autres troubles du sommeil pourraient causer les symptômes actuels de fatigue.

Q : Pourquoi faut-il parfois si longtemps avant que le bon diagnostic soit établi ?

SIGNES ET SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE POMPE

R : La maladie de Pompe est très rare et touche environ 1 personne sur 40 000 La forme infantile de la maladie est généralement plus facile à identifier en raison des symptômes uniques et d'évolution rapide qui orientent directement le diagnostic.

Il peut s'avérer difficile de reconnaître la maladie de Pompe car les signes et les symptômes peuvent être divers et partagés avec ceux d'autres troubles, tels que la maladie de Werdnig-Hoffmann, la polymyosite, la dystrophie musculaire de Becker/Duchène ou la dystrophie musculaire de la ceinture pelvienne. Des retards de diagnostic ont été signalés à 7 ans en moyenne chez les enfants plus âgés et les adultes. Le diagnostic de la maladie de Pompe peut être confirmé en mesurant l'activité enzymatique de l'alpha-glucosidase acide (GAA). Il est désormais possible de mesurer avec précision l'activité de la GAA dans les taches de sang séché, les leucocytes mixtes et les lymphocytes.

Q : Quels problèmes de santé la maladie de Pompe peut-elle provoquer ?

R : L'aggravation de la faiblesse musculaire et des problèmes respiratoires causés par la maladie de Pompe peut entraîner un risque d'infection pulmonaire, d'apnées du sommeil (arrêts de la respiration durant le sommeil), de problèmes de déglutition, de même que de scoliose, de contractures (raideur musculaires) et de douleurs lombaires. Pour en savoir plus sur les problèmes de santé dus à la maladie de Pompe, vous pouvez lire la publication Questions de santé générale.

Q : Existe-t-il un médicament pour traiter la maladie de Pompe ?

R : Des traitements enzymatiques substitutifs de première et deuxième génération sont également disponibles aujourd'hui dans certains pays du monde.

Des chercheurs étudient en outre d'autres possibilités pour ralentir la progression des symptômes ou guérir la maladie. Pour plus d'informations à ce sujet, vous pouvez lire la brochure Pompe connections intitulée Progrès médicaux relatifs à la maladie de Pompe et à la thérapie génique. Des traitements de soutien sont également disponibles afin de soulager les symptômes de la maladie. Ces thérapies peuvent apporter confort et soulagement, tout en aidant les patients à vivre aussi bien que possible.

Réf. 1

Diagnostic et directives de prise en charge de la maladie de Pompe

La génétique en médecine

Groupe de travail ACMG sur la prise en charge de la maladie de Pompe : [Priya S. Kishnani](#), MD,¹[Robert D. Steiner](#), MD (Président),²[Deeksha Bali](#), PhD,¹[Kenneth Berger](#), MD,³[Barry J. Byrne](#), MD, PhD,⁴[Laura Case](#), PT, DPT,¹[John F. Crowley](#), JD, MBA,⁵[Steven Downs](#), MD,⁶[R. Rodney Howell](#), MD,⁷[Richard M. Kravitz](#), MD,¹[Joanne Mackey](#), CPNA,¹[Deborah Marsden](#), MBBS,⁸[Anna Maria Martins](#), MD,⁹[David S. Millington](#), PhD,¹[Marc Nicolino](#), MD, PhD,¹⁰[Gwen O'Grady](#), MA,¹[Marc C. Patterson](#), MD, FRACP,¹¹[David M. Rapoport](#), MD,¹²[Alfred Slonim](#), MD,¹³[Carolyn T. Spencer](#), MD,⁴[Cynthia J. Tiff](#), MD, PhD,¹⁴ et [Michael S. Watson](#), PhD.¹⁵

Réf. 2

La maladie de Pompe chez l'enfant et l'adulte : évolution naturelle, gravité de la maladie et impact sur la vie quotidienne Résultats d'une enquête internationale réalisée auprès de patients Marloes Hagemans

Sources d'information supplémentaires : Voir la rubrique Informations complémentaires

Cette publication a pour but de diffuser des informations générales concernant le sujet traité. Elle est distribuée à titre de service par l'International Pompe Association, étant entendu que l'International Pompe Association ne propose aucun service médical ou professionnel. La science médicale évolue constamment. Les erreurs humaines ainsi que les changements apportés à la pratique ne permettent pas de garantir l'exactitude parfaite de matières aussi

SIGNES ET SYMPTÔMES DE LA MALADIE DE POMPE

complexes. Ces informations doivent être confirmées par d'autres sources, principalement par votre médecin