PCSP
PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉDIATRIQUE

PROTOCOLES

Maladie de Pompe infantile ou juvénile (glycogénose de type II)

Investigateurs principaux

Craig Campbell, MD, département de neurologie, pédiatrie, université de Western Ontario, London Health Sciences Centre, 800 Commissioners Rd. E., London (Ontario) N6A 5W9; tél. : 519-685-8332; téléc. : 519-685-8350; craig.campbell@lhsc.on.ca

Hugh McMillan, MD, division de la neurologie, pédiatrie, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario; hmcmillan@cheo.on.ca

Eugenio Zapata Aldana, MD, génétique, département de pédiatrie neurologique, London Health Sciences Centre, 800 Commissioners Rd. E., London (Ontario) N6A 5W9; tél. : 519-685-8332; téléc. : 519-685-8350; Eugenio.zapataaldana@lhsc.on.ca

Co-investigateurs

Catherine Brunel-Guitton, MD, CHU Sainte-Justine
Pranesh Chakraborty, MD, Université d'Ottawa
John Mitchell, MD, Université McGill
Johannes Roth, MD, Université d'Ottawa
Tony Rupar, MD, Université de Western Ontario
Mark Tarnopolsky, MD, Université McMaster
Lesley Turner, MD, Janeway Children's Health and Rehabilitation Centre

Historique

La maladie de Pompe, ou glycogénose de type II, est une maladie autosomique récessive héréditaire causée par une surcharge anormale de glycogène lysosomal dans les tissus de l'organisme. Les enfants atteints de la maladie de Pompe présentent un déficit de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA) lysosomale. Le spectre clinique de la maladie va de la forme infantile grave au phénotype juvénile plus léger, qui se manifeste plus tard pendant l'enfance. La gravité de la maladie est variable. Elle dépend de l'activité résiduelle de l'enzyme GAA dans le muscle. Une activité résiduelle de l'enzyme GAA de moins de 1 % à 3 % par rapport aux sujets témoins s'associe à la maladie de Pompe de forme infantile classique. Les nourrissons présentent une hypotonie et une faiblesse graves, une myocardiopathie, une difficulté d'alimentation et une insuffisance respiratoire. En général, s'ils ne sont pas traités, ils ne survivront pas au-delà de 12 mois, et le décès découlera surtout d'une insuffisance cardiorespiratoire (obstruction progressive à l'éjection du ventricule gauche). Chez les patients atteints de la variante non classique de la maladie de Pompe infantile, les décès sont causés par une insuffisance respiratoire pendant la petite enfance. Des taux d'activité résiduelle de l'enzyme GAA plus élevés (de 3 % à 30 % des valeurs normales) sont liés à des formes plus bénignes et à apparition plus tardive, qui peuvent se déclarer n'importe quand pendant l'enfance ou à l'âge adulte. La plupart des patients seront atteints d'une faiblesse musculaire à prédominance proximale ou touchant

surtout les muscles des ceintures (pelviens > scapulaires). Les enfants affichent un taux sérique élevé de créatine kinase (CK) ou une intolérance à l'exercice attribuable à l'insuffisance respiratoire. Chez l'adulte, les taux de CK peuvent être normaux ou non.

De nombreux patients atteints d'une maladie de Pompe d'apparition tardive passent longtemps inaperçus avant d'être diagnostiqués. Dans un récent rapport, des chercheurs ont déterminé qu'il s'écoulait en moyenne 4,1 ans entre l'apparition des symptômes et le diagnostic[1]. Dans une vaste cohorte de patients d'âge adulte atteints de dystrophie musculaire des ceintures (DMC) ou d'une CK légèrement élevée non diagnostiquée (soit de une à huit fois la limite supérieure de la normale), les chercheurs ont découvert que 7,5 % des patients atteints de DMC et 2,5 % de ceux présentant une élévation sérique idiopathique persistante de la CK avaient une maladie de Pompe[2]. Il s'agit d'une observation particulièrement importante puisque l'enzymothérapie de substitution peut améliorer la myocardiopathie et la fonction respiratoire et prolonger la survie des patients atteints d'une maladie de Pompe infantile[3] ainsi que renforcer la force musculaire et la fonction pulmonaire et également prolonger la survie chez les patients atteints d'une maladie de Pompe d'apparition plus tardive[4]. Un projet pilote de dépistage chez les nouveau-nés a démontré qu'il est essentiel d'administrer rapidement l'enzyme GAA aux nourrissons atteints de la maladie de Pompe et a fait ressortir l'importance d'un diagnostic précoce[5] et d'un traitement rapide[6].

Méthodologie

Au moyen de la méthodologie éprouvée du Programme canadien de surveillance pédiatrique (PCSP), les pédiatres et pédiatres surspécialisés seront invités chaque mois à déclarer s'ils suivent des enfants ou des adolescents atteints de la maladie de Pompe dans leur pratique. Ces cas incluent à la fois les nouveaux cas **confirmés** et les cas prévalents (patients dont le diagnostic de maladie de Pompe vient d'être posé ET ceux qui sont diagnostiqués depuis un certain temps). Les répondants qui auront observé un cas seront appelés à remplir un questionnaire détaillé.

Définition de cas

Déclarer tout patient (nouvellement ou déjà diagnostiqué) de moins de 18 ans qui respecte les critères suivants :

1. **Critères génétiques :** Mutations pathogènes touchant les deux gènes *GAA* (codant la protéine alpha-glucosidase acide) déterminées par analyse séquentielle ou par analyse de délétion ou de duplication

   AVEC OU SANS

2. **Critères biochimiques :** Mesure de l'activité de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA) dans un ou plusieurs des tests suivants :
   - Analyse de l'activité des enzymes GAA sur tache de sang séché
   - Analyse de l'activité des enzymes GAA dans le sang total
   - Analyse de l'activité des enzymes GAA par biopsie cutanée (culture des fibroblastes)
   - Analyse de l'activité des enzymes GAA par biopsie musculaire

Critères d'exclusion
Manifestations cliniques de faiblesse des muscles proximaux sans confirmation génétique ou biochimique de la maladie

PCSP
PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉDIATRIQUE

PROTOCOLES

Objectifs

1) Décrire les symptômes initiaux et les caractéristiques cliniques de la maladie de Pompe infantile et juvénile.
2) Déterminer l'incidence et la prévalence minimales de la maladie de Pompe infantile et juvénile chez les enfants et les adolescents canadiens.
3) Comparer l'incidence et la prévalence minimales de la maladie de Pompe infantile et juvénile d'après le nombre de cas déclarés au PCSP et ceux signalés à des registres de maladies lancés par des patients (p. ex., le Registre canadien des maladies neuromusculaires).
4) Faire connaître aux pédiatres canadiens la maladie de Pompe infantile et juvénile chez les enfants et les adolescents afin qu'elle soit envisagée dans le diagnostic différentiel des enfants qui ont des symptômes de faiblesse proximale, d'hypotonie, d'insuffisance respiratoire ou de taux sérique élevé de CK.

Durée

D'octobre 2017 à septembre 2019

Nombre prévu de cas

On estime que de 48 à 148 patients atteints de la maladie de Pompe seront signalés au PCSP pendant les deux ans de l'étude.

L'incidence globale de la maladie de Pompe est évaluée à environ un cas sur 33 000 nouveau-nés à Taiwan[7] et un cas sur 40 000 nouveau-nés aux Pays-Bas[8]. La fréquence de la forme infantile est évaluée à environ un cas sur 138 000 enfants et celle de la forme juvénile et adulte, à un cas sur 57 000 individus[8].

En 2015, Statistique Canada a établi que le Canada comptait une population d'environ 5 754 477 enfants de 0 à 14 ans[9].

Martiniuk et coll. (1998) ont calculé la fréquence de portage des mutations GAA chez les adultes de la Ville de New York et extrapolé ces données pour évaluer le nombre total d'habitants des États-Unis atteints de glycogénose de type II. Ils sont parvenus à un nombre se situant entre 1 900 (480 cas juvéniles et 1 400 cas adultes) et 3 000 (680 cas juvéniles et 2 300 cas adultes)[10].

D'après la fréquence de la maladie dans d'autres pays et les évaluations de sa prévalence en fonction des données de fréquence de portage aux États-Unis, les investigateurs anticipent de 48 à 148 enfants et adolescents atteints de la maladie de Pompe au Canada. En raison du retard diagnostique chez les personnes atteintes d'une maladie de Pompe d'apparition tardive, le nombre déclaré pourrait être plus faible.

Approbation éthique

Comité d'éthique de la recherche du *London Health Sciences Centre*

Financement

Le PCSP est un projet conjoint de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) et de la Société canadienne de pédiatrie (SCP), financé par l'ASPC et géré par la SCP. Le présent projet de surveillance est financé par une subvention sans restrictions de Genzyme.

PCSP
PROGRAMME CANADIEN DE SURVEILLANCE PÉDIATRIQUE

PROTOCOLES

Analyse et publication

Les investigateurs résumeront les données à l'aide de statistiques descriptives. Ils termineront l'analyse des données dans les six mois suivant la fin de l'étude du PCSP. Ils publieront les rapports annuels et définitifs dans les *Résultats du PCSP,* qui seront distribués à tous les participants au PCSP. Ils présenteront les résultats complets lors de rencontres scientifiques nationales et internationales et les soumettront afin qu'ils soient publiés dans des revues scientifiques révisées par des pairs. En matière de transfert du savoir, soulignons des données comparatives sur la prévalence minimale de la maladie qui seront distribuées à l'ensemble des provinces et territoires pour favoriser l'ajout de la maladie de Pompe à la liste des maladies faisant l'objet d'un test de dépistage à la naissance. Des présentations seront également offertes aux partenaires communautaires, à l'Association canadienne de Pompe et à Dystrophie musculaire Canada.

Références

1. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE et coll. Pompe disease: design, methodology and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab 2011; 103:1–11
2. Gutierrez-Rivas E, Bautista J, Vilchez JJ et coll. Targeted screening for the detection of Pompe disease in patients with unclassified limb-girdle muscular dystrophy or asymptomatic hyperCKemia using dried blood: A Spanish cohort. Neuromuscul Disord 2015 Jul; 25(7):548–553
3. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND et coll. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res 2009 Sep; 66(3):329–335
4. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ et coll. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010 Apr 15; 362(15):1396–1406
5. Chien YH, Lee NC, Thurberg BL et coll. Pompe disease in infants: improving the prognosis by newborn screening and early treatment. Pediatrics 2009; 124(6):e1116–e1125
6. Yang CF, Yang CC, Liao HC et coll. Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. J Pediatr 2016;169:174–80
7. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK et coll. Early detection of Pompe disease by newborn screening is feasible: results from the Taiwan screening program. Pediatrics 2008; 122:e39–e45
8. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP et coll. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet 1999; 7:713–716
9. Statistique Canada. CANSIM (base de données). Tableau 051-0001 – Estimations de la population, selon le groupe d'âge et le sexe au 1er juillet, Canada, provinces et territoires, annuel. www5.statcan.gc.ca/cansim/a26?lang=fra&retrLang=fra&id=0510001&pattern=&stByVal=1&p1=1&p2=37&tabMode=dataTable&csid=Last modified: September 27, 2016. (consulté le 16 novembre 2015)
10. Martiniuk F, Chen A, Mack A et coll. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet 1998; 79:69–72