

RARE DISEASE NEWS

Actualités dans les maladies rares

BENEFICES DU DIAGNOSTIC NEONATAL ET DU TRAITEMENT PRECOCE PAR ENZYMOTHERAPIE SUBSTITUTIVE DANS LA MALADIE DE POMPE

E Rodriguez-Rassi et coll.

Suite à l'extension du dépistage néonatal systématique à la maladie de Pompe aux USA, des chercheurs de la *Duke University* (Durham, Caroline du Nord) ont suivi une cohorte de patients ayant pu bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement précoce par enzymothérapie substitutive (*Enzyme Replacement Therapy*, ERT). La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit en alpha glucosidase acide (GAA), une enzyme qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Dans sa forme infantile, la maladie se manifeste dès les premiers mois de vie par des troubles musculaires graves, avec une hypotonie sévère associée à une atteinte respiratoire et cardiaque.

Les chercheurs ont suivi 13 patients traités de manière précoce par ERT, avant l'âge de 4 semaines, à des doses cumulatives initiales variant de 20 mg/kg toutes les 2 semaines à 40 mg/kg par semaine. Onze des 13 patients avaient également reçu un protocole de tolérance immunitaire induite (*Immune Tolerance Induction*, ITI) visant à prévenir la formation d'anticorps anti-médicament : rituximab, méthotrexate et immunoglobulines intraveineuses pour 9 patients ou méthotrexate à faible dose pour 2 patients. L'un des risques importants du traitement par ERT est en effet le développement d'une réponse immunologique par formation d'anticorps dirigés contre la GAA recombinante humaine, ce risque étant majoré chez les patients dits « CRIM-négatifs » (*Cross Reactive Immunological Material*; c'est-à-dire les patients présentant un déficit total en GAA endogène). Les 7 patients CRIM-négatifs de la cohorte, qui avaient tous été traités au préalable par ITI, n'ont développé aucune réponse immunitaire à l'ERT. A l'inverse, deux patients CRIM-positifs (c'est-à-dire, présentant une activité GAA résiduelle) qui n'avaient pas reçu d'ITI ont développé une réponse immunologique massive, qui s'est normalisée après traitement immunosuppresseur.

A l'âge de 18 mois, 11 des 13 patients de la cohorte (7 CRIM-négatifs et 4 CRIM-positifs) étaient capables de se déplacer et de se nourrir par eux-mêmes, et ne nécessitaient pas de ventilation assistée. Un des deux patients CRIM-positif qui avait développé une réponse immunitaire massive était sous ventilation, non ambulatoire et alimenté par sonde gastrique. La totalité des 13 patients a présenté une amélioration sur le plan cardiaque, avec une normalisation de l'hypertrophie ventriculaire gauche notée chez 6 patients.

Ces nouvelles données cliniques confirment le bénéfice thérapeutique du dépistage néonatal systématique et l'importance d'une prise en charge précoce dans la forme infantile de la maladie de Pompe. En outre, l'étude souligne qu'en l'absence de traitement immunosuppresseur préventif, tous les patients recevant un traitement ERT précoce sont à risque de développer une réponse immunitaire, même ceux avec un statut CRIM-positif.

Référence

Rodriguez-Rassi E, Stafford G, Jung S-H, DeArme S, Desai AK, Kishnani P. Early initiation of ERT facilitated by newborn screening improves health outcomes among infantile Pompe disease patients in the US. *Mol Genet Metab.* 2023;138(2):107293. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.107293>