

Association Francophone des Glycogénoses



SOUTENIR LA RECHERCHE SUR  
LES GLYCOGENOSES DE TYPE I

*Aider à comprendre la maladie pour mieux prendre en charge les patients, ralentir l'apparition des complications, trouver un traitement... grâce à de nouvelles stratégies de recherche.*



Un espoir pour ces enfants, un espoir pour leurs parents



# GUÉRIR UNE MALADIE GENETIQUE RARE : LA GLYCOGÉNOSE DE TYPE IA

## ◆ Les symptômes

Les patients atteints de glycogénose de type 1 ne peuvent pas réguler leur glycémie (taux de sucre dans le sang) car leur organisme est incapable de produire du glucose en dehors des repas. C'est **une maladie métabolique rare** (1 naissance/100 000). Elle est due à une perte d'activité d'une enzyme: la glucose-6 phosphatase, qui permet de produire du glucose pour maintenir la glycémie constante.

La glycogénose de type I se caractérise par des **hypoglycémies sévères** qui apparaissent rapidement après un repas (3-4h).

La plupart des patients présentent aussi des problèmes au niveau des organes producteurs de glucose (foie, reins et intestin) qui apparaissent dès l'adolescence:



Développement de **tumeurs bénignes du foie** (adénomes) qui peuvent évoluer en cancer.



Développement d'une **maladie chronique rénale** pouvant évoluer en insuffisance rénale



Développement de **troubles intestinaux** (inflammation, diarrhées)

## ◆ La prise en charge



Suivi des patients jusqu'à l'âge adulte par les pédiatres des centres de compétence

(« maladies héréditaires du métabolisme hépatique »)

Professeur référent: Philippe Labrune (Paris)



Une prise en charge nutritionnelle stricte qui limite l'aggravation de la maladie, mais sans la guérir

- Maintenir la glycémie par des repas et collations rapprochés riches en sucres lents (amidon cru sous forme de maïzena) et/ou par la mise en place d'une alimentation entérale artificielle (apportée par une sonde naso-gastrique ou directement dans l'estomac).
- Régime alimentaire strict: Pas de fructose (fruits), saccharose (sucreries, soda...) et galactose (produits lactés).
- Bilans de santé réguliers (croissance, bilan sanguin, bilan urinaire...).

# LA RECHERCHE SUR LA GLYCOGÉNOSE DE TYPE I EN FRANCE

## ◆ Développement de nouveaux modèles animaux de glycogénose de type I

**Depuis 2007:** Obtention de souris reproduisant la maladie, organe par organe, par l'équipe lyonnaise de Gilles Mithieux et Fabienne Rajas (**Laboratoire de recherche Inserm/Université Lyon 1**; <http://u855nutrition.fr>). Ces souris ont été obtenues par transgénèse avec le soutien de l'AFM.



*Alors que l'absence de la glucose-6 phosphatase dans tous les tissus entraîne des hypoglycémies fatales chez la souris, la perte de son activité sélectivement dans le foie, les reins ou l'intestin n'entraîne pas la mort précoce des souris et permet d'étudier la pathologie et l'efficacité de traitements à long terme.*

## ◆ Le projet de recherche

Comprendre le développement des tumeurs hépatiques et de l'insuffisance rénale et Développer des approches thérapeutiques de la glycogénose de type I

- Etudier l'effet de l'alimentation sur le développement de ces pathologies pour mieux adapter les conseils nutritionnels.
- Apporter un traitement pharmacologique pour éviter (ou ralentir) le développement des tumeurs hépatiques et de la maladie rénale.
- Guérir grâce à la thérapie génique (remplacer le gène défectueux par un gène intact dans le génome des cellules « malades »).

## ◆ Soutiens financiers



**Depuis 2007**

ANR maladies rares 2007-2010 : 180 000€  
ANR 2010-2015 blanc: 450 108€



2007-2010: 50 000€/an  
2011-2016: 30 000€/an

<http://www.glycogenoses.org>

L'AFG soutient fortement le développement de la thérapie génique.

*Le gène médicament est apporté dans les cellules par un virus non pathogène. L'utilisation de vecteurs lentiviraux (développés par Tuan Nguyen, Nantes) a été testée chez les souris et permet l'intégration du gène médicament au génome. Leur efficacité peut être maintenue à long terme et permet de prévenir (ou ralentir) le développement des tumeurs hépatiques chez la souris.*

**En 2014:** Soutien financier de la Ligue contre le Cancer



# LES ACTIONS MENEES POUR LA RECHERCHE SUR LA GLYCOGENOSE DE TYPE 1

- ◆ Organisation du 1<sup>er</sup> congrès international sur les glycogénoses hépatiques par Fabienne Rajas et l'AFG, en 2012 à Lyon

Action reconduite à Heidelberg (Allemagne) fin 2013



- ◆ Développement de collaborations internationales

- Collaboration avec un groupe Hollandais (Groningen) sur un projet financé par l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR)
- Développement d'un réseau européen en 2015 en vue de l'obtention d'un contrat E-Rare (Pays Bas, Italie, Portugal, Bulgarie, Royaume-Uni)
- Test de nouveaux vecteurs viraux AAV modifiés pour s'intégrer au génome de la cellule avec Dwight Koeberl (Duke University, US)
- Contrats de prestation et d'expertise pour 2 sociétés américaines développant de nouvelles stratégies thérapeutiques de la glycogénose de type I.

- ◆ Actions menées pour soutenir la recherche sur les glycogénoses de type I



*Grand Raid des Dentelles du Mt Ventoux 2010 à 2012- Participation de plusieurs personnes du laboratoire dont Gilles Mithieux et Julie Clar, Etudiante en thèse 2011-2014*



*Visite des jardins de Mme & Mr Maes*



*Participation de patients au relais de l'ECAM*



*Monika Gjorgjieva, Etudiante en 2<sup>ème</sup> année de thèse – fin aout 2015 à Assemblée générale de l'AFG*

# GROS PLAN SUR L'ÉQUIPE DE RECHERCHE « GSD1A » INSERM/UNIVERSITE LYON 1



Gilles Mithieux  
Directeur de l'unité



Fabienne Rajas  
Responsable du projet GSD1a



Anne Stefanutti et Adeline Duchamp  
Techniciennes en charge  
du génotypage des souris



Monika Gjorgjieva Laure Monteillet  
Doctorante Master 2



Carine Zitoun  
Technicienne, spécialisée  
en microchirurgie



Visite du laboratoire de recherche en 2008 et 2013, Lyon



Margaux Raffin  
Assistante Ingénieur en charge de  
l'élevage de souris (en CDD)



Marine Silva

Site web: [www.u855nutrition.fr](http://www.u855nutrition.fr)

## ◆ Nos besoins

- Financer le poste d'assistant ingénieur pour l'élevage des souris (33 k€/an)
- Accueillir un chercheur post-doctorant étranger (bourse post-doctorale; 45 k€/an)
- Encourager nos doctorants à effectuer un stage post-doctoral à l'étranger (bourse post-doctorale)