

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE

AVANCÉES dans les glycogénoses musculaires

- > déficit en glycogène synthase musculaire (type 0)
 - > maladie de Pompe (type II)
- > maladie de Cori-Forbes (type III)
 - > maladie d'Andersen (type IV)
 - > maladie de Mc Ardle (type V)
 - > maladie de Tarui (type VII)
- > déficit en phosphorylase kinase (type IX)
 - > maladie de Di Mauro (type X)
- > déficit en phosphoglucomutase (type XIV)
 - > déficit en glycogénine-1 (type XV)

Les glycogénoses musculaires sont des maladies musculaires rares, d'origine génétique, qui se traduisent par une accumulation anormale de glycogène, une forme de réserve énergétique de l'organisme.

Elles se manifestent fréquemment par une intolérance à l'effort, des douleurs musculaires (myalgies) ou des crampes, mais aussi pour certaines formes par une faiblesse lentement progressive des muscles respiratoires et/ou des membres.

Ce document, publié à l'occasion des Journées des Familles 2017 de l'AFM-Téléthon, présente les actualités de la recherche dans les glycogénoses musculaires : colloques internationaux, études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

Il est téléchargeable sur le site internet de l'AFM-Téléthon où se trouvent aussi d'autres informations concernant les domaines scientifiques, médicaux, psychologiques, sociaux ou techniques dans les glycogénoses musculaires.

WEB www.afm-telethon.fr > Concerné par la maladie > Glycogénose musculaire



Sommaire

Rédaction

▪ Myoinfo,
Département d'information sur
les maladies neuromusculaires
de l'AFM-Téléthon, Évry

Validation

▪ Dr. Pascal Lafôret
Institut de Myologie, Hôpital
Pitié-Salpêtrière, Paris

Des évènements médico-scientifiques dans les glycogénoses musculaires	6
Congrès international des maladies neuromusculaires	6
Congrès international de la <i>World Muscle Society</i>	6
Journée française sur la glycogénose de type III.....	6
Journée française de la maladie de Pompe	6
WORLD Symposium 2016.....	7
Conférence internationale sur les glycogénoses.....	7
Des études cliniques dans la maladie de Pompe	8
L'enzymothérapie substitutive	8
Des bases de données	9
Des études observationnelles	9
Des essais cliniques dans la maladie de Pompe.....	10
BMN-701	10
Néo-GAA	10
Protéines chaperonnes	11
AT2220	11
ATB200.....	11
Salbutamol et clenbutérol	12
VAL-1221.....	13
Le VAL-1221 cible le glycogène dans les lysosomes et le cytoplasme	13
Essai du VAL-1221 aux États-Unis.....	13
Thérapie génique	14
Entraînement physique.....	14
D'autres avancées médico-scientifiques dans la maladie de Pompe	15
Des pistes thérapeutiques	15
Induire l'exocytose du glycogène	15
La GAA-AMFA, une nouvelle piste d'enzymothérapie substitutive	15
Les tri-cyclo-ADN.....	16
La thérapie génique chez la souris	16
La thérapie génique chez le singe	16
Des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge.....	17
Publication du Protocole national de diagnostic et de soins sur la maladie de Pompe.....	17
Publication de recommandations internationales.....	17
Publications de recommandations sur les indications de l'ERT chez les adultes atteints de maladie de Pompe	17
Une méta-analyse confirme l'intérêt de l'enzymothérapie dans les formes à début tardif.....	18
Études de la réponse immunitaire.....	18
Une désensibilisation à l'ERT : le protocole SWORD	18
Étude de la réponse immunitaire sous enzymothérapie à long terme	19



Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de Cori-Forbes 20

Une base de données 20

Une étude de l'histoire naturelle 20

Des régimes alimentaires 20

Étude française sur l'évolution de la maladie de Cori-Forbes..... 21

Étude internationale sur la maladie de Cori-Forbes..... 21

Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de McArdle . 22

Une base de données 22

Un essai de la triheptanoïne..... 22

Un essai du valproate de sodium..... 23

Des avancées médico-scientifiques dans la maladie d'Andersen . 23

Une nouvelle forme neuromusculaire de maladie d'Andersen 23

Une GAA recombinante pour traiter la maladie d'Andersen..... 23

Thérapie génique chez la souris 24



Les glycogénoses musculaires sont des maladies musculaires rares. Ce sont des maladies d'origine génétique. Elles sont dues à des anomalies de l'ADN (mutations).

- Elles sont dues à une altération de l'une des réactions chimiques de mise en réserve, de déstockage ou de recyclage du glycogène, une forme de réserve énergétique de l'organisme.

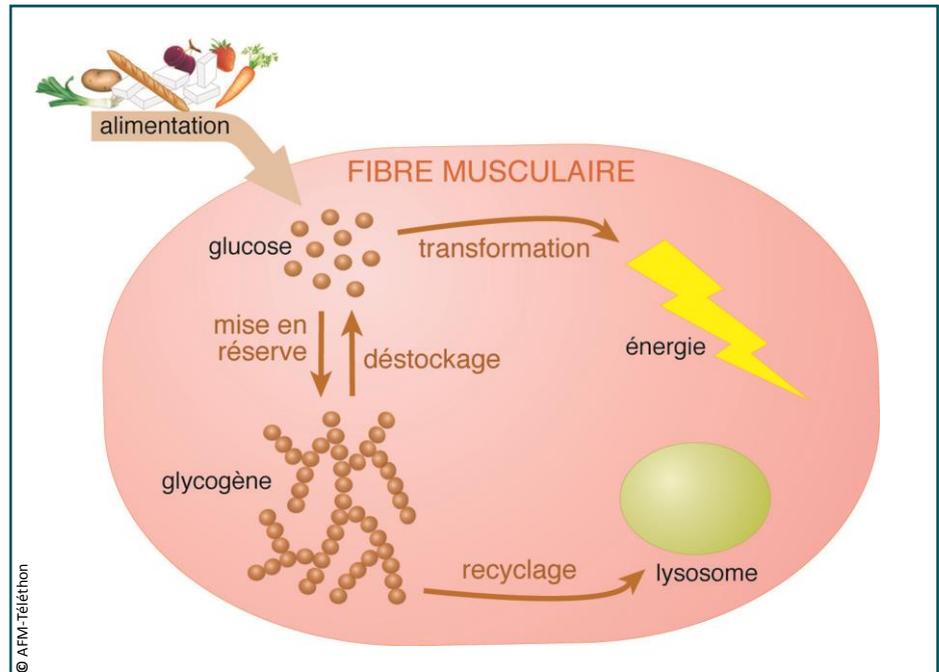
Habituellement, les sucres (glucides) que nous mangeons et que nous n'utilisons pas tout de suite sont stockés dans les cellules sous forme de glycogène.

Lors de l'exercice physique, le glycogène est transformé en énergie (ATP) utilisable par les muscles, grâce à une série de réactions biochimiques qui font intervenir plusieurs enzymes (déstockage).

Une partie du glycogène est aussi régulièrement recyclée grâce à d'autres réactions chimiques.

Si une de ces réactions ne se fait pas ou se fait mal, le glycogène s'accumule dans les cellules sans pouvoir être utilisé ou recyclé. C'est ce qui se passe dans les glycogénoses musculaires, où son accumulation perturbe le fonctionnement de différents organes (muscles, foie, cœur, cerveau...).

*Les **maladies** (d'origine) **génétiques** sont des maladies dues à des anomalies de l'ADN, c'est-à-dire de l'information qui détermine le fonctionnement biologique de notre organisme. Cette information est présente dans nos cellules sous forme de chromosomes. Nous l'héritons de nos parents et nos enfants héritent de la nôtre. C'est pourquoi les maladies génétiques sont souvent familiales, c'est-à-dire qu'il peut y avoir plusieurs membres d'une même famille atteints par la maladie génétique. Une **enzyme** est une protéine qui permet, facilite ou accélère spécifiquement telle ou telle réaction chimique de notre organisme (digestion cellulaire, contraction musculaire...).*



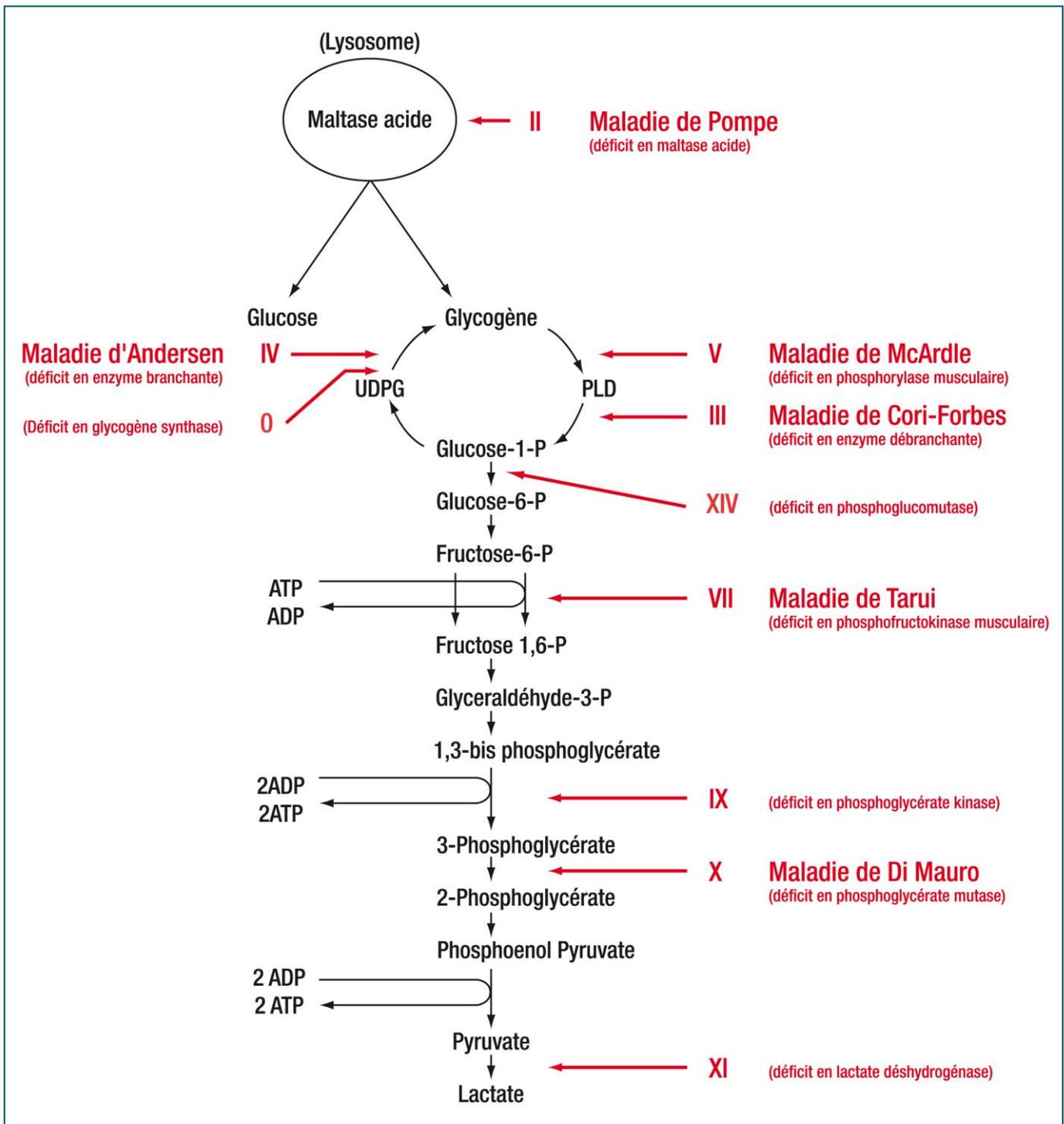
Métabolisme du glycogène

Les glycogénoses sont dues à un défaut dans l'une des réactions chimiques de mise en réserve, de déstockage ou de recyclage du glycogène.

Le **métabolisme** est l'ensemble des transformations biochimiques qui se déroulent au sein des cellules des organismes vivants et qui assurent leurs fonctionnements.

- Les glycogénoses musculaires sont dues à des anomalies dans des gènes qui codent des enzymes impliquées dans différentes étapes du métabolisme du glycogène.

Type de glycogénose	Gène	Enzyme
Glycogénose de type II ou maladie de Pompe	GAA	Alpha-glucosidase acide (ou maltase acide)
Glycogénose de type III ou maladie de Cori-Forbes	AGL	Enzyme débranchante du glycogène
Glycogénose de type IV ou maladie d'Andersen	GBE1	Enzyme branchante du glycogène
Glycogénose de type V ou maladie de McArdle	PYGM	Phosphorylase musculaire (ou myophosphorylase)
Glycogénose de type VII ou maladie de Tarui	PFKM	Phosphofructokinase
Glycogénose de type VIII	PHK	Phosphorylase kinase
Glycogénose de type IX	PGK	Phosphoglycérate kinase
Glycogénose de type X ou maladie de Di Mauro	PGAM2	Phosphoglycérate mutase
Glycogénose de type XI	LDHA	Lactate-déhydrogénase A
Glycogénose de type 0	GYS2	Glycogène synthase musculaire
Glycogénose de type XIV	PGM1	Phosphoglucomutase
Glycogénose de type XV	GYG1	Glycogénine-1



Réactions de transformation du glycogène en énergie (ATP)

Le glycogène est transformé en glucose (forme utilisable du sucre) pour fournir l'énergie aux cellules au fur et à mesure de leurs besoins énergétiques : on parle de glycolyse.

Les différentes formes de glycoséoses sont déterminées par le niveau de l'atteinte du métabolisme du glycogène, c'est-à-dire de l'enzyme déficiente.



Des événements médico-scientifiques dans les glycoséoses musculaires

Congrès international des maladies neuromusculaires

Le 14^{ème} Congrès international des maladies neuromusculaires (ICNMD 2016) a réuni plus de mille médecins et chercheurs à Toronto (Canada) du 5 au 9 juillet 2016. Il a été l'occasion de faire le point sur la recherche fondamentale et clinique dans les maladies neuromusculaires, y compris dans les glycoséoses musculaires.

Congrès international de la *World Muscle Society*

La thématique des glycoséoses musculaires est régulièrement abordée dans les congrès internationaux consacrés aux maladies neuromusculaires et fait l'objet de posters.

Le 21^{ème} congrès international de la *World Muscle Society* (WMS 2016) s'est déroulé du 4 au 8 octobre 2016 à Grenade (Espagne) rassemblant chercheurs et cliniciens experts des maladies neuromusculaires.

Journée française sur la glycoséose de type III

La première Journée française sur la glycoséose de type III (déficit en enzyme débranchante ou maladie de Cori-Forbes) a été organisée le 20 janvier 2017 à Paris par le Dr P. Laforêt (Institut de Myologie, Paris) et le Pr P. Labrune (Hôpital Antoine Béclère, Clamart), avec le soutien de deux filières de santé maladies rares, FILNEMUS pour les maladies neuromusculaires et G2M pour les maladies héréditaires du métabolisme. Une cinquantaine de chercheurs et de cliniciens étaient réunis pour présenter leurs travaux et partager leurs expériences sur la glycoséose de type III tant chez l'enfant que chez l'adulte.

- Cela a été l'occasion de faire un point sur le registre de la glycoséose de type III, créé en 2014 et fruit de la collaboration entre un centre de référence Maladies neuromusculaires (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie, Paris) et un centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme hépatique (Hôpital Antoine Béclère, Clamart). À partir des données de 54 patients, recueillies à ce jour, plusieurs études portant sur l'atteinte musculaire, l'atteinte cardiaque, le métabolisme... sont en cours et des premiers résultats ont été présentés.

- Les échanges ont également porté sur les modalités de régime alimentaire et d'activité physique (notamment la spécificité des épreuves d'effort dans les myopathies métaboliques, en général, et dans la glycoséose de type III, en particulier) à même d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de glycoséose de type III. Le projet d'élaboration d'un protocole de national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la glycoséose de type III vient d'être lancée.

- Une autre partie de la journée a été consacrée à la recherche dans la glycoséose de type III et aux travaux réalisés dans des modèles de souris : approches de thérapie génique (équipe de F. Mingozzi), études du métabolisme...

Journée française de la maladie de Pompe

La 7^{ème} Journée française de la maladie de Pompe organisée par P. Laforêt (Institut de Myologie, Paris) a réuni experts et associations de malades

La filière de santé maladies rares neuromusculaires FILNEMUS anime, coordonne et favorise les échanges entre les acteurs participant au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche dans les maladies neuromusculaires (centres de références et centres de compétences, laboratoires de diagnostic, équipes de recherche, associations de personnes concernées...). Elle a été créée en février 2014, dans le cadre du deuxième Plan National Maladies Rares 2011-2014.

WEB www.filnemus.fr

Les Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. « L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire » (Haute Autorité de Santé, HAS). L'ensemble des PNDS publiés sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

WEB www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds



(AFM-Téléthon, Association francophone des glycoséoses et Vaincre les maladies lysosomales) le 10 février 2017 à Paris.

- Cela a été l'occasion de présenter le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) publié en juillet 2016 et de faire un point sur différentes pistes thérapeutiques à l'étude : l'enzymothérapie de nouvelle génération avec la néoGAA (*Genzyme-Sanofi*) ou la GAA-AMFA (M Garcia, *NanoMedSyn*), la thérapie génique (F. Mingozzi, Généthon), les oligonucléotides antisens modifiés de type tricyclo-ADN (L. Garcia, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines)...

WORLD Symposium 2016

La 13^e édition du Symposium WORLD (pour *We're organizing research for lysosomal diseases*), un congrès international sur les maladies lysosomales (dont fait partie la maladie de Pompe), s'est déroulé du 13 au 17 février 2017 à San Diego.

- Les thèmes abordés lors de ce symposium ont concernés les principales caractéristiques diagnostiques des maladies lysosomales ainsi que les tests diagnostiques, les avancées de la recherche, les pistes thérapeutiques et les essais cliniques en cours dans ces maladies...

Conférence internationale sur les glycoséoses

La 4^{ème} Conférence internationale sur les glycoséoses musculaires et hépatiques a eu lieu du 15 au 17 juin 2017 à Groningue (Pays-Bas). Le but de cette conférence est de mettre en relation experts et patients, de partager les connaissances et de favoriser d'éventuelles collaborations internationales.

- Une session a été consacrée à la thérapie génique dans les glycoséoses. D'autres sessions ont concerné plus spécifiquement les glycoséoses musculaires.

*Les **maladies lysosomales** sont des maladies liées à un défaut de fonctionnement des lysosomes de la cellule. Le rôle des lysosomes est de digérer des matériaux issus du fonctionnement cellulaire et de les transformer en petites molécules, qui sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. On dénombre environ une cinquantaine de maladies lysosomales atteignant les enfants et les adultes*

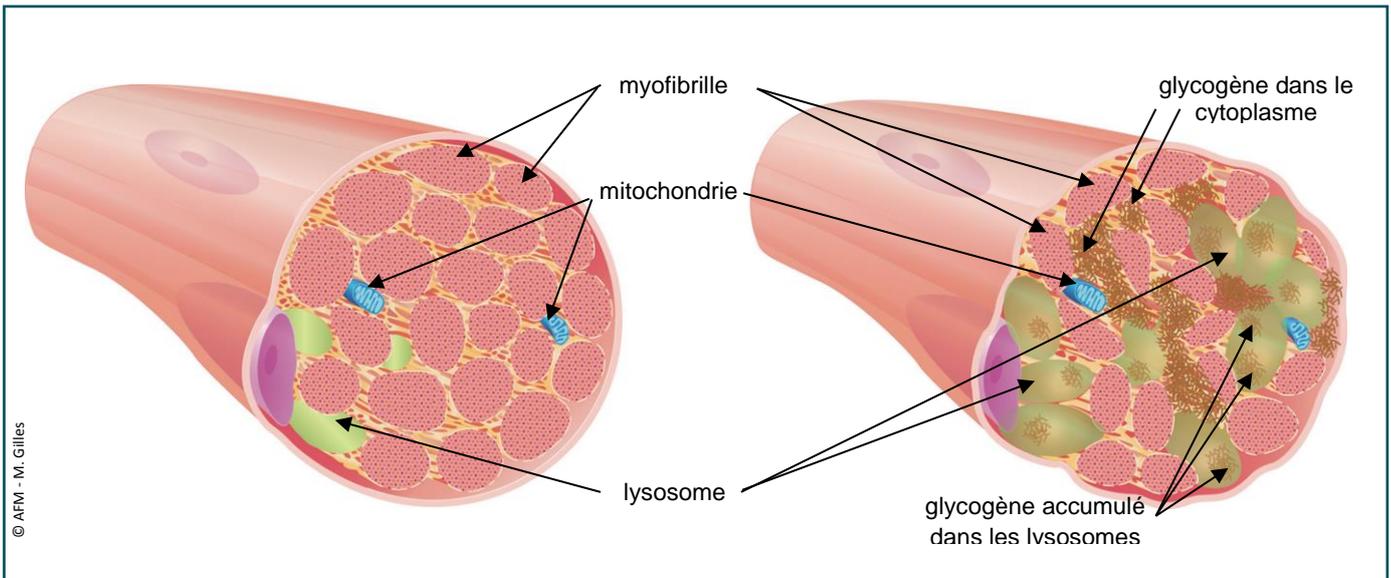


Des études cliniques dans la maladie de Pompe

La maladie de Pompe (ou glycoséne de type II) est une maladie génétique héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle fait partie des glycosénes et a la particularité d'être aussi une maladie lysosomale.

Elle est due à des anomalies du **gène GAA**, qui code une enzyme, l'alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cela provoque l'absence ou le mauvais fonctionnement de **l'alpha-glucosidase acide**.

Il en résulte une accumulation de glycogène dans les lysosomes des cellules de différents organes (cœur, foie, muscles...).



Fibre musculaire vue en coupe dans la glycoséne de type II ou maladie de Pompe

Le cytoplasme d'une fibre musculaire (à gauche) est rempli de myofibrilles dont la contraction provoque la contraction du muscle. Les noyaux (en violet) sont à la périphérie sous la membrane cellulaire. Entre les myofibrilles se trouvent d'autres organites cellulaires comme les mitochondries (en bleu), qui fournissent l'énergie de la contraction, les lysosomes (en vert pâle), qui éliminent ou recyclent les déchets issus du fonctionnement de la fibre musculaire.

Dans la maladie de Pompe (à droite), le glycogène non dégradé s'accumule non seulement dans les lysosomes qui prennent de plus en plus de place, mais aussi entre les myofibrilles et les autres organites contenus dans le cytoplasme de la fibre musculaire.

Les protéines **recombinantes** sont produites par un organisme dont l'ADN a été modifié (par une technique appelée **recombinaison génétique**). Ce qui permet de faire fabriquer par des cellules mises en culture ou par des animaux des protéines humaines identiques, ou presque, à la protéine naturellement produite chez l'homme.

L'enzymothérapie substitutive

L'enzymothérapie substitutive (ERT) est un traitement visant à remplacer l'enzyme qui manque dans la maladie de Pompe (l'alpha-glucosidase acide ou maltase acide) par une enzyme recombinante humaine (fabriquée en laboratoire), **l'alpha-glucosidase alfa**.

L'alpha-glucosidase alfa, commercialisée sous le nom de **Myozyme®** par le laboratoire *Genzyme-Sanofi*, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) comme traitement enzymatique substitutif à long terme des formes infantile ou tardive de la maladie de Pompe.

WEB www.myozyme.com



Des bases de données

Le développement de bases de données de patients permet d'effectuer un recensement (exhaustif en cas de registre) des personnes atteintes d'une même maladie, de préciser l'histoire naturelle de celle-ci, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

Registre français de la maladie de Pompe Étudier l'histoire naturelle et évaluer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive (soutenue par l'AFM-Téléthron)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	Septembre 2004
En février 2017 : 190 patients (176 adultes et 14 enfants) sont inclus dans le registre français dont 153 sous traitement par enzymothérapie substitutive.		

Base de données internationale « Maladie de Pompe » Étudier l'histoire naturelle et évaluer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive (Promoteur : Genzyme-Sanofi)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Internationale	Septembre 2004

Sous-base de données internationale « Grossesse et maladie de Pompe » Décrire l'évolution de la grossesse chez des femmes atteintes de maladie de Pompe, traitées ou non par enzymothérapie substitutive, et l'évolution chez leurs enfants (Promoteur : Genzyme-Sanofi)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	États-Unis	Novembre 2011

Des études observationnelles

- Les études d'histoire naturelle permettent de mieux décrire l'évolution de la maladie au cours du temps. C'est un pré-requis important avant la mise en place de traitements ou d'essais cliniques.

Étude de l'histoire naturelle de la maladie de Pompe à début tardif Décrire, sur 3 ans, l'histoire naturelle de la maladie de Pompe à début tardif en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des patients traités ou non par enzymothérapie substitutive (Promoteur : Genzyme)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	30 (plus de 8 ans)	Espagne	3 ans	Juillet 2013 – Juillet 2017

Les **registres de patients** sont des recueils centralisés de données médicales concernant des personnes atteintes par une même maladie. Ces données sont fournies, avec l'autorisation de celles-ci dans le respect du secret professionnel, par les médecins qui les suivent. Les registres permettent de mieux connaître l'évolution et la répartition de la maladie et d'en améliorer la prise en charge.

Ce que les médecins appellent **l'histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.

L'imagerie par résonance magnétique ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants. >> [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthron



- Les études observationnelles permettent de mieux comprendre une maladie ou d'identifier de meilleurs outils diagnostiques ou de suivi, d'étudier l'effet d'un traitement à long terme...

Dépistage de la maladie de Pompe chez des patients avec insuffisance respiratoire restrictive et signes de faiblesse musculaire par analyse de l'activité de la GAA sur tache de sang séché Estimer la fréquence de la maladie de Pompe chez ces patients (Promoteur : CHU de Nice)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays		Début - Fin
Recrutement en cours	500 (plus de 18 ans)	France		Décembre 2015 – Décembre 2017

Des essais cliniques dans la maladie de Pompe

BMN-701

Dans un communiqué de presse de juin 2016, le laboratoire *Biomarin Pharmaceutical* a annoncé qu'il arrêterait le développement de son candidat-médicament, le BMN-701 (une forme recombinante de la GAA associée à l'IGF2 pour améliorer la pénétration de la GAA dans les lysosomes des cellules musculaires). La sécurité d'utilisation et l'efficacité du produit ne seraient pas remises en cause.

[Communiqué de presse de Biomarin Pharmaceutical du 22 juin 2016](#) « *Biomarin update for the pompe community: 22 June 2016* »

Néo-GAA

Le laboratoire *Genzyme-Sanofi* a mis au point une enzyme recombinante de nouvelle génération, appelée néo-GAA, conçue pour mieux cibler les muscles.

- Des résultats préliminaires positifs datés de mars 2016 d'un essai international (y compris en France) de phase I de la néo-GAA réalisés chez 24 adultes atteints de maladie de Pompe mettent en évidence la bonne tolérance et l'efficacité de la néo-GAA après 25 semaines de traitement.

[Communiqué de presse de Genzyme du 3 mars 2016](#) « *Sanofi Genzyme Presents Results from Phase 1/2 Study of Investigational Second-Generation Therapy for Pompe Disease* »

Essai de phase II/III (extension de la phase I) Évaluer la sécurité d'utilisation et la diffusion dans l'organisme de la neo-GAA à long terme (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	21	France, Allemagne, Belgique, Danemark, États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni	6 ans	Février 2014 – Mai 2020

Au cours d'un essai clinique de phase I un médicament dont l'intérêt thérapeutique a été montré sur des modèles animaux et/ou cellulaires (essais précliniques) est administré pour la première fois à un petit groupe de volontaires sains, plus rarement à des malades, afin d'évaluer leur tolérance à la substance en fonction de la dose (Comment le futur traitement est-il absorbé et éliminé ? Comment se fait sa répartition dans les organes ? Est-il toxique et à quelles doses ? Existe-t-il des effets secondaires ?).

»» [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Un essai de phase II/III permet de tester l'efficacité d'un traitement potentiel et son dosage en une seule étape : les phases II (dose et mode d'administration) et III (efficacité) de l'essai clinique sont regroupées en une seule. Au terme de l'essai, si les résultats sont positifs, une autorisation de mise sur le marché (AMM) peut être donnée.

»» [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



Essai COMET de phase III Comparer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de neoGAA à celles de Myozyme® chez des participants n'ayant jamais été traités par Myozyme® (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	96 (3 ans et plus)	International y compris en France	3 ans	Octobre 2016 – Octobre 2020

Essai Mini-COMET de phase III Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de neoGAA chez des enfants ayant déjà été traités par Myozyme®, (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	20 (moins de 17 ans)	<i>Pas encore connus</i>	3 ans	Juillet 2017 – Janvier 2022

Au cours d'un **essai clinique de phase III**, un médicament, pour lequel on a déterminé lors d'essais antérieurs l'innocuité et le dosage optimum (essais de phase I et II), est administré à un grand groupe de malades, sur une longue durée, dans le but d'évaluer son efficacité thérapeutique en la comparant à celle d'un traitement de référence ou un placebo. Il permet aussi de mettre en évidence les interactions indésirables et les effets secondaires du traitement à moyen terme. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

➤➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Protéines chaperonnes

Les protéines chaperonnes permettent aux protéines en cours de synthèse de prendre leur bonne forme dans l'espace. Dans la maladie de Pompe, elles pourraient améliorer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive.

AT2220

L'**AT2220** (ou duvoglustat) est une molécule chaperonne développée par le laboratoire *Amicus Therapeutics* qui pourrait, dans la maladie de Pompe, stabiliser l'enzyme de remplacement (Myozyme®) et améliorer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive.

- Les résultats d'un essai de phase II de l'AT2220 réalisé chez 25 personnes atteintes de maladie de Pompe âgées de 18 à 25 ans, ont montré une bonne tolérance du traitement. L'AT2220 a permis d'augmenter l'activité de l'enzyme de remplacement dans le sang et le tissu musculaire des personnes traitées.

Duvoglustat HCl Increases Systemic and Tissue Exposure of Active Acid α -Glucosidase in Pompe Patients Co-administered with Alglucosidase α .

Kishnani P, Tarnopolsky M, Roberts M, Sivakumar K, Dasouki M, Dimachkie MM, Finanger E, Goker-Alpan O, Guter KA, Mozaffar T, Pervaiz MA, Laforet P, Levine T, Adera M, Lazauskas R, Sitaraman S, Khanna R, Benjamin E, Feng J, Flanagan JJ, Barth J, Barlow C, Lockhart DJ, Valenzano KJ, Boudes P, Johnson FK, Byrne B. *Mol Ther.*, 2017 (Mai).

ATB200

La société *Amicus Therapeutics* développe également une nouvelle enzyme de remplacement appelée **ATB200**. Cette enzyme recombinante comporte plus de sucres (mannose 6-phosphate) à sa surface, ce qui lui permettrait de mieux pénétrer jusqu'aux lysosomes.



- L'association de l'AT-B200 à une protéine chaperonne AT2221 s'avère plus efficace que le Myozyme® pour diminuer la quantité de glycogène accumulée dans les muscles de souris modèle de maladie de Pompe.
- Un essai de l'ATB200 seul ou en association à l'AT2221 est en cours chez des personnes traitées par enzymothérapie substitutive.

Essai de phase I/II Évaluer la tolérance, la sécurité d'utilisation et la diffusion dans l'organisme de doses croissantes de l'ATB200 seul ou associé à l'AT2221 (Promoteur : Amicus Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	18 (de 18 à 65 ans)	Allemagne, Australie, États-Unis, Pays Bas, Royaume-Uni	18 semaines	Janvier 2016 – Juin 2019

- La société pharmaceutique *Amicus Therapeutics* a annoncé dans un communiqué de presse en décembre 2016 des résultats préliminaires de l'essai de phase I/II évaluant l'enzyme recombinante AT-B200 associée à la protéine chaperonne AT2221 dans la maladie de Pompe :
 - **tolérance** du produit : sur 9 personnes traitées pendant moins de 6 mois, il n'y a pas eu d'effets secondaires graves
 - **efficacité** du produit : sur 4 personnes ambulantes et préalablement traitées avec le Myozyme®, après 14 semaines de traitement AT-B200 associé à l'AT2221, les biomarqueurs musculaires (CPK, ASAT, ALAT) semblent indiquer une stabilisation chez 2 patients et une amélioration chez les 2 autres patients.

[Communiqué de presse de Amicus Therapeutics du 8 décembre 2016 « Amicus Therapeutics Announces Positive Preliminary Data from Phase 1/2 Study of Novel Treatment Paradigm for Pompe Disease »](#)

Salbutamol et clenbutérol

Le salbutamol (aussi appelé albutérol) et le clenbutérol sont des molécules utilisées dans le traitement de l'asthme, capable d'augmenter la masse musculaire. Ils sont tous les deux à l'étude pour améliorer les effets de l'enzymothérapie substitutive sur la fonction motrice.

Essai de phase I/II Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du salbutamol sur la fonction motrice chez des personnes atteintes de maladie de Pompe sous enzymothérapie substitutive (Promoteur : Duke University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	16 (18 ans et plus)	États-Unis	1 an	Juin 2013 – Décembre 2016

Un essai de **phase I/II** vise à évaluer la faisabilité, la tolérance et si possible l'efficacité d'un traitement en cours d'évaluation chez l'homme.
 >> [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.



Essai de phase IV				
Évaluer les effets du salbutamol chez des personnes atteintes de maladie de Pompe sous enzymothérapie substitutive (Promoteur : <i>National Taiwan University Hospital</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	14 (plus de 2 ans)	Taiwan	6 mois	Octobre 2013 – juin 2016

Essai de phase I/II				
Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité du clenbutérol sur la fonction motrice chez des personnes atteintes de maladie de Pompe sous enzymothérapie substitutive (Promoteur : <i>Dwight Koebert</i>)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	17 (18 ans et plus)	États-Unis	1 an	Septembre 2013 – Décembre 2016

VAL-1221

Le VAL-1221 est une protéine qui associe une forme recombinante de GAA à un anticorps (l'anticorps 3E10). Mise au point par *Valerion Therapeutics*, cette association a pour but de permettre à ce complexe de mieux pénétrer dans les cellules.

Le VAL-1221 cible le glycogène dans les lysosomes et le cytoplasme

Une équipe américaine a montré récemment l'efficacité du VAL-1221 dans des cellules ou des souris modèles de maladie de Pompe.

Non seulement le VAL-1221 **dégrade le glycogène** dans les lysosomes **de manière aussi efficace que l'ERT**, mais il dégrade aussi le glycogène présent dans le cytoplasme des cellules.

Antibody-mediated enzyme replacement therapy targeting both lysosomal and cytoplasmic glycogen in Pompe disease.

Yi H, Sun T, Armstrong D, Borneman S, Yang C, Austin S, Kishnani PS, Sun B. *J Mol Med (Berl.)*, 2017 (Fév).

Essai du VAL-1221 aux États-Unis

Un essai de phase I/II du VAL-1221, mené par *Valerion Therapeutics*, est en préparation aux États-Unis et au Royaume-Uni.

Il a pour objectif d'évaluer la sécurité d'utilisation, le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) et l'efficacité sur 3 mois d'une injection intraveineuse du VAL-1221 chez 16 participants atteint d'une forme de maladie de Pompe à début tardif, ambulants et non ventilés, âgés de 18 ans et plus.



Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que le gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, les tissus conjonctifs), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques...).

Un **virus adéno-associé (AAV)** pour adeno-associated virus est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

Thérapie génique

La thérapie génique consiste à remplacer le gène défectueux ou manquant par un gène thérapeutique transporté à l'aide d'un vecteur (vecteur viral, vecteur synthétique...).

- Dans la maladie de Pompe, la thérapie génique permet d'introduire, à l'aide d'un virus adéno-associé (AAV), le gène de la GAA dans les cellules musculaires, dans le but de faire exprimer l'enzyme et de réduire ainsi l'accumulation de glycosémoses.

Essai de phase I/II				
Évaluer la sécurité d'utilisation d'un produit de thérapie génique délivré dans les cellules musculaires du diaphragme et déterminer la dose nécessaire pour une amélioration de la fonction respiratoire. (Promoteur : University of Florida)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé. Données en cours d'analyse	9 (de 2 à 18 ans)	États-Unis	1 an	Septembre 2010 – Décembre 2015
Résultats préliminaires (2013) : modestes améliorations des performances ventilatoires des 5 premiers enfants traités après 6 mois de traitement.				

Essai de phase I				
Évaluer, après avoir administré un produit de thérapie génique dans le muscle de la jambe des participants sous immunosuppresseur, les effets de la ré-administration 4 mois après du produit dans le muscle de l'autre jambe (les patients sont leur propre contrôle). (Promoteur : University of Florida)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	9 (de 18 à 80 ans)	États-Unis	7,5 mois	Juin 2017 – Avril 2019

Entraînement physique

L'entraînement physique dans la maladie de Pompe pourrait améliorer les fonctions musculaires et respiratoires. Plusieurs essais sur ce sujet sont en cours ou en préparation aux États-Unis.

Essai de l'entraînement physique				
Évaluer chez des patients sous enzymothérapie substitutive les effets de l'entraînement physique sur la force musculaire, l'endurance et la qualité de vie (Promoteur : University of California)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	10 (de 16 à 75 ans)	États-Unis	8 mois	Octobre 2015 – Mai 2017



<p>Essai de l'entraînement physique et de l'alimentation Évaluer chez des patients sous enzymothérapie substitutive les effets de l'entraînement physique et d'une alimentation individualisée sur la force musculaire, la qualité de vie et la fonction respiratoire (Promoteur : University of Florida)</p>				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
En préparation	30 (de 15 à 60 ans)	États-Unis	4 mois	Mars 2017 – Décembre 2017

D'autres avancées médico-scientifiques dans la maladie de Pompe

Des pistes thérapeutiques

Induire l'exocytose du glycogène

Une stratégie thérapeutique consiste à stimuler l'exocytose du glycogène afin que celui-ci soit éliminé hors de la cellule (espace extracellulaire) par les protéines circulantes.

- Une équipe de chercheurs australiens a identifié des composés capables d'entraîner une exocytose rapide du glycogène : la calcimycine, la lysophosphatidylcholine et l'α-L-iduronidase.

C'est la **calcimycine** qui semble le plus efficace dans un modèle cellulaire de la maladie de Pompe.

Drug induced exocytosis of glycogen in Pompe disease.

Turner CT, Fuller M, Hopwood JJ, Meikle PJ, Brooks DA.

Biochem Biophys Res Commun., 2016 (Oct).

La GAA-AMFA, une nouvelle piste d'enzymothérapie substitutive

La société française NanoMedSyn a développé une forme recombinante de l'alpha-glucosidase acide humaine couplée à un composé de synthèse analogue du mannose 6-phosphate (AMFA). L'enjeu du couplage GAA-AMFA est d'améliorer le ciblage et la pénétration cellulaire de l'enzyme recombinante.

- Des travaux publiés en décembre 2016 et présentés à la 7^{ème} Journée française de la maladie de Pompe ont montré que la GAA-AMFA parvient à **augmenter les capacités de marche de souris modèles** de maladie de Pompe âgées de 6,5 mois, par rapport à des souris contrôles ou des souris traitées par Myozyme[®].

La biopsie musculaire montre une augmentation de l'activité de GAA et une réduction des dépôts de glycogène dans les lysosomes.

Des résultats, encore non publiés, attestent également d'une efficacité sur la marche pour des souris plus âgées (10 à 12 mois).

- En 2016, ce produit a obtenu le statut de médicament orphelin de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans la maladie de Pompe. NanoMedsyn envisage désormais de lancer un essai clinique de phase I/II d'ici 1 an et demi à 2 ans.

Design of Potent Mannose 6-Phosphate Analogues for the Functionalization of Lysosomal Enzymes To Improve the Treatment of Pompe Disease.

Un **modèle cellulaire** permet d'étudier les mécanismes biologiques d'une maladie à partir de cellules cultivées en laboratoire qui reproduisent les caractéristiques de cette maladie. Ces cellules peuvent provenir de personnes atteintes par la maladie. Un modèle cellulaire permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.

Un **médicament orphelin** est un médicament développé pour le traitement d'une maladie dite orpheline, c'est-à-dire une maladie rare. Cette désignation s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait leur preuve d'efficacité) dans le but d'inciter les entreprises pharmaceutiques à développer et à commercialiser des médicaments à destination des patients atteints de maladies rares, grâce à des mesures économiques et méthodologiques facilitant les différentes étapes du développement d'un médicament.

[WEB www.eurordis.org/fr](http://www.eurordis.org/fr) > Médicaments orphelins



Un **oligonucléotide antisens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire qui se lie spécifiquement à un ARN messenger naturel (la séquence de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN messenger). Il peut ainsi modifier à un endroit précis l'ARN messenger (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

Un **vecteur** est un système permettant le transfert de gènes médicaments dans les cellules d'un organisme. Pour avoir un effet, un gène médicament doit accéder au noyau de la cellule, où est situé l'ADN. Il faut donc que le gène médicament traverse plusieurs barrières biologiques pour accéder d'abord à la cellule (en traversant les vaisseaux, les tissus conjonctifs), puis à l'intérieur de la cellule (en traversant la membrane plasmique délimitant la cellule) et enfin au noyau (en traversant la membrane nucléaire). Pour ce faire, le gène médicament est introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit viral, soit non viral (plasmides, vecteurs lipidiques...).

Un **virus adéno-associé (AAV pour adeno-associated virus)** est un virus à ADN, qui peut infecter l'être humain. Toutefois, il ne provoque pas de maladie et n'entraîne qu'une réponse de défense immunitaire modérée. Une fois à l'intérieur des cellules, l'AAV exprime ses gènes (et ceux que l'on aurait introduit dans son génome). Il est utilisé en génie génétique comme vecteur pour la thérapie génique.

El Cheikh K, Basile I, Da Silva A, Bernon C, Cérutti P, Salgues F, Perez M, Maynadier M, Gary-Bobo M, Caillaud C, Cérutti M, Garcia M, Morère A. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2016.

Les tri-cyclo-ADN

Les oligonucléotides antisens tricyclo-ADN sont des oligonucléotides modifiés dans le but d'améliorer leur affinité avec l'ARN (leur cible), leur résistance aux enzymes nucléaires et leur distribution dans l'organisme.

- L'équipe de Luis Garcia (Paris) a montré qu'une injection de tricyclo-ADN à des souris modèles de myopathie de Duchenne, une autre maladie neuromusculaire, entraîne une amélioration des fonctions musculaire, respiratoire, cardiaque et cognitives. Ils passent la barrière hémato-encéphalique et restent longtemps fonctionnels dans les cellules sans être dégradés ce qui pourrait permettre d'espacer les injections (1/mois).

- Cette même équipe étudie les effets de tricyclo-ADN dans des modèles cellulaires de la maladie de Pompe.

Des tests menés *in vitro* ont montré que les cellules ainsi traitées produisent des **quantités de GAA similaires à celles des sujets sains**. Ces tricyclo-ADN reconnaissent donc leur cible et réhabilite l'ARN.

[7ème Journée française de la maladie de Pompe, Institut de Myologie \(Paris\) le 10 février 2017.](#)

La thérapie génique chez la souris

L'équipe de Federico Mingozzi de Généthon (Évry) a mis au point deux modèles animaux : un pour la glycosémosse de type 2 (ou maladie de Pompe), l'autre pour la glycosémosse de type 3 (ou maladie de Cori-Forbes).

- L'utilisation de ces deux modèles permet de développer une approche de thérapie génique, qui consiste à remplacer le gène défectueux par un gène thérapeutique pour produire l'enzyme manquante, l'alpha-glucosidase acide dans la glycosémosse de type 2 et l'enzyme débranchante du glycogène dans la glycosémosse de type 3.

Cette approche, qui cible le foie, devrait permettre **une sécrétion constante par le foie de l'enzyme manquante dans le sang** et limiterait de ce fait une éventuelle réaction immunitaire.

[7ème Journée française de la maladie de Pompe, Institut de Myologie \(Paris\) le 10 février 2017.](#)

La thérapie génique chez le singe

Dans la maladie de Pompe, la thérapie génique consiste à introduire le gène de la GAA transporté par un vecteur dans les cellules dans le but de réduire l'accumulation de glycogène. Cette approche s'est montrée encourageante dans des petits modèles animaux comme la souris mais pas encore dans des grands modèles animaux.

- Dans un article publié en octobre 2016, une équipe américaine a montré que l'administration d'un produit de thérapie génique (une forme d'adénovirus transportant le gène de la GAA) à des babouins a été bien tolérée. La GAA a été retrouvée **dans le foie puis sécrétée et détectée dans le cœur, le diaphragme et les muscles squelettiques**.

[Long-term, high-level hepatic secretion of acid \$\alpha\$ -glucosidase for Pompe disease achieved in non-human primates using helper-dependent adenovirus.](#)

Rastall DP, Seregin SS, Aldhamen YA, Kaiser LM, Mullins C, Liou A, Ing F, Pereria-Hicks C, Godbehre-Roosa S, Palmer D, Ng P, Amalfitano A. *Gene Ther.*, 2016 (Oct).



▪ Une autre équipe américaine rapporte, dans un article publié en décembre 2016, la faisabilité d'une injection intra-péritonéale d'un produit de thérapie génique (un AAV transportant le gène de la GAA) dans des macaques rhésus en gestation. Chez les nouveau-nés âgés de 3 mois, la GAA a été retrouvée **dans le diaphragme et le péritoine**.

Transfer of Therapeutic Genes into Fetal Rhesus Monkeys Using Recombinant Adeno-Associated Type 1 Viral Vectors.

Conlon TJ, Mah CS, Pacak CA, Rucker Henninger MB, Erger KE, Jorgensen ML, Lee CC, Tarantal AF, Byrne BJ.
Hum Gene Ther Clin Dev., 2016 (Dec).

Des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge

Publication du Protocole national de diagnostic et de soins sur la maladie de Pompe

▪ Le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la maladie de Pompe a été **publié sur le site de la HAS en juillet 2016**. Il a été rédigé par un groupe de travail pluridisciplinaire rassemblant des experts de FILNEMUS, la filière de santé Maladies Rares dédiée à la prise en charge des maladies neuromusculaires, et de G2M, la filière de santé qui travaille à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies héréditaires rares du métabolisme.

Réalisé à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, le PNDS sur la maladie de Pompe donne les outils permettant de réaliser le diagnostic de la maladie de Pompe, de préciser la sévérité de la maladie, de poser les indications thérapeutiques et de définir les modalités et l'organisation du suivi.

WEB www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2659919/fr/maladie-de-pompe

Publication de recommandations internationales

▪ Dans un article publié en octobre 2016, un groupe d'experts européens et américains a défini des **recommandations de bonnes pratiques** tant pour l'évaluation clinique et paraclinique des patients que pour la mise en route et le suivi d'une éventuelle assistance respiratoire.

Ces recommandations tiennent compte de la nouvelle donnée thérapeutique que représente l'administration au long cours d'une enzyme recombinante substitutive (l'α-glucosidase-1 et d'autres à venir). Elles complètent idéalement, au niveau français, le PNDS consacré à la maladie de Pompe.

Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease.

Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U, Simonds AK, Wenninger S, Barrot Cortés E, Confalonieri M.
Int J Mol Sci., 2016 (Oct).

Publications de recommandations sur les indications de l'ERT chez les adultes atteints de maladie de Pompe

Dans la maladie de Pompe, une enzymothérapie substitutive (ERT) est disponible depuis dix ans et s'est avérée très bénéfique, surtout dans la forme du nourrisson. Son intérêt reste discuté dans la forme à début tardif.

▪ En 2014, un consortium européen sur la maladie de Pompe a été créé lors d'un atelier de travail organisé par l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) pour notamment renforcer les collaborations dans la recherche sur la maladie de Pompe.

Les **Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS)**

sont des recommandations destinées aux professionnels de santé. « L'objectif d'un PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie rare donnée. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire » (Haute Autorité de Santé, HAS).

L'ensemble des PNDS publiés sont consultables sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

WEB www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds

*L'**European Neuromuscular Centre** (ENMC) est une organisation internationale visant à soutenir la recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires. Il organise régulièrement des rencontres internationales (workshop ou atelier de travail en français) rassemblant scientifiques et cliniciens sur une thématique donnée.*

WEB www.enmc.org/



- Le consortium européen a publié en juin 2017 **les premières recommandations sur les indications de l'ERT** (initiation et interruption du traitement, modalités de suivi, prise pendant la grossesse...) chez les adultes atteints de maladie de Pompe.

Ces recommandations s'appuient sur l'expérience clinique de 34 experts (provenant de 11 pays d'Europe) et sur les études médico-scientifiques qui ont été publiées concernant l'efficacité de l'ERT.

Elles seront réétudiées tous les 2 ans par le consortium européen sur la maladie de Pompe.

European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience.

van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, Pascual Pascual SI, Roberts M, Rösler K, Stulnig T, van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Vissing J, Schoser B; European Pompe Consortium.

Eur J Neurol. 2017 (Juin).

Une méta-analyse confirme l'intérêt de l'enzymothérapie dans les formes à début tardif

Dans un article publié en juillet 2016, plusieurs spécialistes internationaux de la maladie de Pompe ont entrepris une analyse exhaustive et critique de la littérature dans le domaine.

- Dix-neuf études portant sur l'évolution des paramètres respiratoires (capacité vitale) et moteurs (test de marche de six minutes), avec et sans enzymothérapie substitutive de personnes atteintes de maladie de Pompe à début tardif ont fait l'objet d'une méta-analyse. L'ensemble correspondait à 438 personnes avec une durée de suivi de 45 mois en moyenne.

- Les personnes bénéficiant de l'ERT ont vu leur capacité vitale augmenter légèrement puis se stabiliser. Le gain sur le test de marche était significatif, tout comme la diminution relative de la mortalité à long terme.

Les auteurs concluent au **réel bénéfice** apporté par l'enzymothérapie substitutive dans les formes tardives de maladie de Pompe.

Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis.

Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A.

J Neurol. 2016 (Juil).

Études de la réponse immunitaire

Une désensibilisation à l'ERT : le protocole SWORD

Dans un article publié en novembre 2016, l'équipe du Centre de référence neuromusculaire de Lyon s'est penchée sur les problèmes d'allergie survenant, avec une fréquence non négligeable dans leur expérience, lors de l'administration de l'enzyme recombinante par voie veineuse. Dans la pire des situations, une réaction anaphylactique peut être observée et compromettre la reprise du traitement à moyen-long terme.

- Après une analyse exhaustive des mécanismes en cause selon les différents types de cellules immunitaires activés, les auteurs rapportent le cas d'une patiente chez qui **un protocole de désensibilisation, simple d'utilisation** et appelé « Sword » (pour « *start with one regular drop* »), a permis une immunotolérance du produit. Ce protocole a ensuite été utilisé, avec succès, par d'autres équipes.



SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease.

Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F.
Neuromuscul Disord., 2016 (Nov).

Étude de la réponse immunitaire sous enzymothérapie à long terme

Une équipe française, soutenue par l'AFM-Téléthon, a étudié la réponse immunitaire après un traitement à long terme par ERT dans la maladie de Pompe à début tardif. Pour cela, elle a comparé des données de 28 participants traités par ERT depuis plus de 4 ans à celles de 10 participants non traités.

- Les résultats publiés en novembre 2016 ont mis en évidence chez les participants traités un taux élevé d'anticorps dirigés contre l'ERT pendant les 1000 premiers jours de traitement. Puis, à long terme, ce taux tend à diminuer ou à se stabiliser.

Les auteurs émettent l'hypothèse d'un phénomène d'immuno-modulation médié par des lymphocytes T dits régulateurs. Ils se sont également intéressés au taux de cytokines et ont observé que le dosage de l'interleukine 2 pourrait servir de marqueur biologique pour les sujets traités.

Cette étude montre l'absence de lien entre la réponse au traitement et les taux ou la nature des anticorps dirigés contre l'enzyme recombinante, chez les adultes.

Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients.

Masat E, Laforêt P, De Antonio M, Corre G, Perniconi B, Taouagh N, Mariampillai K, Amelin D, Mauhin W, Hogrel JY, Caillaud C, Ronzitti G, Puzzo F, Kuranda K, Colella P, Mallone R, Benveniste O, Mingozi F; French Pompe Registry Study Group.

Collaborators

Bassez G, Bedat-Millet AL, Behin A, Eymard B, Leonard-Louis S, Stojkovic T, Canal A, Decostre V, Bouhour F, Boyer F, Castaing Y, Chapon F, Cintas P, Durieu I, Echaniz-Laguna A, Feasson L, Furby A, Hamroun D, Ferrer X, Solé G, Froissart R, Piraud M, Germain D, Benistan K, Guffon-Fouilhoux N, Journal H, Labauge P, Lacour A, Levy A, Magot A, Péréon Y, Minot-Myhié MC, Nadaj-Pakleza A, Nathier C, Orlikowski D, Pellegrini N, Petiot P, Praline J, Lofaso F, Prigent H, Dutry A, Renard D, Sacconi S, Desnuelle C, Salort-Campana E, Pouget J, Tiffreau V, Vincent D, Zagnoli F.

Sci Rep., 2016 (Nov).



Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de Cori-Forbes

*Une maladie héréditaire est transmise sur le **mode autosomique récessif** lorsque la personne malade a deux copies du gène - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - porteuses d'une anomalie génétique. La maladie ne se manifeste que lorsque les deux copies du gène sont altérées.*

*Ce que les médecins appellent l'**histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.*

*Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...). On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.*

La maladie de Cori-Forbes (ou glycoséose de type III) est une maladie génétique héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle est due à des anomalies dans le **gène AGL**, qui code l'**enzyme débranchante du glycogène**.

Cette enzyme intervient dans une des premières étapes de la transformation du glycogène en glucose et joue un rôle essentiel dans la dégradation du glycogène musculaire et hépatique. Les anomalies du gène AGL entraînent l'accumulation toxique de glycogène dans ces organes.

Une base de données

Une base de données permet de recenser des personnes atteintes d'une même maladie, de décrire l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

Base de données Glycoséose de type III Étudier l'histoire naturelle de la maladie et identifier des patients pour la recherche clinique (Promoteur : Valerion Therapeutics)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	2015
<i>En janvier 2017 : 54 patients ont été inclus dans la base de données.</i>		

Une étude de l'histoire naturelle

La détermination de l'histoire naturelle de la maladie est un pré-requis essentiel avant la mise en place d'essais cliniques.

Suivi prospectif de personnes atteintes de glycoséose de type III Étudier l'histoire naturelle de la maladie sur 4 ans, préciser les meilleures méthodes de suivi de l'évolution de l'atteinte musculaire et préparer les essais cliniques (Promoteur : Institut de Myologie)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	43 (plus de 10 ans)	France	4 ans	Février 2011 – Août 2016

Des régimes alimentaires

Deux essais évaluant différents régimes alimentaires pour améliorer les performances à l'exercice sont en cours l'un au Danemark, l'autre au Pays-Bas.



Essai de suppléments énergétiques Évaluer les effets de suppléments énergétiques pour améliorer la tolérance à l'exercice (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	15 (plus de 18 ans)	Danemark	5 jours	Janvier 2015 – Février 2018

Essai d'un régime cétoène Évaluer les effets d'un régime cétoène au cours d'un exercice physique (Promoteur : University Medical Center Groningen)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	6 (de 16 à 65 ans)	Pays-Bas	1 jour	Février 2017 – Février 2019

Étude française sur l'évolution de la maladie de Cori-Forbes

Dans un article publié en septembre 2016, une équipe française rapporte l'évolution de l'atteinte musculaire chez 18 personnes atteintes de maladie de Cori-Forbes, suivies de 2006 et 2010 à l'Institut de Myologie (Paris) dans le but d'évaluer le degré d'évolutivité de la maladie.

Toutes ont fait l'objet d'une batterie de tests dont des mesures de force (*testing* musculaire manuel, dynamométrie sur plusieurs groupements musculaires, test de Purdue...) et des scores fonctionnels (mesure de fonction motrice).

- D'après les auteurs, le *testing* musculaire manuel et la mesure dynamométrique de l'extension du coude sont les deux paramètres rendant le moins bien compte de l'évolution de la maladie. Les autres paramètres sont plus sensibles et constitueront des critères pertinents de jugement en vue de prochains essais cliniques.

[Cross-sectional retrospective study of muscle function in patients with glycogen storage disease type III.](#)

Decostre V, Laforêt P, Nadaj-Pakleza A, De Antonio M, Leveugle S, Ollivier G, Canal A, Kachel K, Petit F, Eymard B, Behin A, Wahbi K, Labrune P, Hogrel JY. *Neuromuscul Disord.*, 2016 (Sept).

Étude internationale sur la maladie de Cori-Forbes

Une étude internationale sur la maladie de Cori-Forbes a été réalisée auprès de 175 personnes provenant de 147 familles concernées par la maladie. Elle met en évidence **une grande variabilité des manifestations cliniques** de la maladie.

- Le symptôme le plus fréquemment observé, avant l'âge d'un an et demi, était une hépatomégalie. Les auteurs concluent de l'importance de mettre en place un registre international dans la maladie de Cori-Forbes pour mieux décrire l'évolution de la maladie et les effets des différents régimes alimentaires des personnes atteintes de la maladie.



Glycogen storage disease type III: diagnosis, genotype, management, clinical course and outcome.

Sentner CP, Hoogeveen IJ, Weinstein DA, Santer R, Murphy E, McKiernan PJ, Steuerwald U, Beauchamp NJ, Taybert J, Laforêt P, Petit FM, Hubert A, Labrune P, Smit GP, Derks TG.

J Inherit Metab Dis., 2016 (Sept).

Une maladie héréditaire est transmise sur le **mode autosomique récessif** lorsque la personne malade a ses deux copies du gène - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - porteuses d'une anomalie génétique. La maladie ne se manifeste que lorsque les deux copies du gène sont altérées.

Ce que les médecins appellent **l'histoire naturelle d'une maladie** est la description des différentes manifestations d'une maladie et de leur évolution au cours du temps en l'absence de traitement.

Les études de **corrélations génotype/phénotype** recherchent l'existence de liens entre les caractéristiques génétiques, le génotype, et les caractéristiques s'exprimant de façon apparente, le phénotype (taille, couleur et forme des yeux, couleur des cheveux, manifestation d'une maladie...).

On peut ainsi identifier une relation plus ou moins étroite entre la présence d'une anomalie génétique et les manifestations d'une maladie génétique.

Au cours d'un **essai clinique de phase II**, un médicament, dont il a été montré au préalable qu'il était bien toléré (au cours d'un essai de phase I), est administré à un groupe de malades dans le but de déterminer l'efficacité thérapeutique, les doses optimales et la sécurité du traitement (Quel est le mode d'administration et la dose maximale tolérée ?).

➤ [Essais cliniques et maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFMT-Téléthon.

Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de McArdle

La maladie de McArdle (ou glycoséne de type V) est une maladie génétique héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique récessif.

- Elle est due à des anomalies dans le **gène PYGM**, qui code l'enzyme phosphorylase musculaire (ou myophosphorylase). Cette enzyme intervient dans la première étape de la transformation du glycoséne en glucose.
- Son déficit provoque une accumulation toxique de glycoséne majoritairement dans les cellules musculaires.

Une base de données

Une base de données permet de recenser des personnes atteintes d'une même maladie, de décrire l'histoire naturelle de la maladie, d'établir des corrélations génotype/phénotype et de faciliter le recrutement de patients dans les essais cliniques.

Base de données EuroMac		
Étudier l'histoire naturelle de la maladie et promouvoir la recherche (Financement européen)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Europe (dont la France), États-Unis, Turquie	Mars 2013
En mai 2017 : 300 patients environ sont inclus dans cette base de données.		

Un essai de la triheptanoïne

La triheptanoïne est une huile végétale qui stimule des réactions du métabolisme énergétique (cycle de Krebs).

- Pour contrer la perte d'énergie liée à l'accumulation de glycoséne, un essai de la triheptanoïne est en cours dans la maladie de McArdle.

Essai de phase II				
Étudier les effets de la triheptanoïne sur la capacité d'exercice de personnes atteintes de maladie de McArdle (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	28 (de 18 à 65 ans)	Danemark, France	28 jours	Avril 2015 – Juillet 2017



Un essai du valproate de sodium

Le valproate de sodium est un inhibiteur d'histone acétylase, une molécule qui agit sur l'expression de gènes. Dans un modèle animal de la maladie de McArdle, le valproate de sodium stimule une autre forme de l'enzyme manquante dans la maladie, l'isoforme cérébrale.

Un essai du valproate de sodium est en cours chez des adultes atteints de maladie de McArdle.

Essai de phase II				
Évaluer les effets du valproate de sodium dans la maladie de McArdle (Promoteur : University College, London)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	8 (de 18 à 64 ans)	Danemark, Royaume Uni	28 semaines	Janvier 2015 – Juillet 2017

Des avancées médico-scientifiques dans la maladie d'Andersen

La maladie d'Andersen (ou glycoséne de type IV) est caractérisée par une accumulation d'une forme anormale du glycoséne (polyglucosans) dans les muscles.

- Elle est due à des anomalies du gène **GBE1** qui code l'enzyme branchante du glycoséne.

Une nouvelle forme neuromusculaire de maladie d'Andersen

Dans un article publié en octobre 2016, des cliniciens français rapportent le cas d'un jeune enfant âgé de trois ans présentant une arthrogrypose à révélation néonatale associée à un retard des acquisitions motrices et un syndrome de la colonne raide (*rigid spine*). Issu d'une union consanguine, il était le seul atteint dans la famille.

- La biopsie musculaire a été d'une aide très précieuse en mettant en évidence des dépôts de polyglucosans. L'imagerie par résonance magnétique a apporté des indications intéressantes sur la répartition de l'atrophie musculaire.
- L'identification ultérieure de deux anomalies du gène **GBE1** a permis de confirmer le diagnostic.

A novel neuromuscular form of glycogen storage disease type IV with arthrogryposis, spinal stiffness and rare polyglucosan bodies in muscle.

Malfatti E, Barnerias C, Hedberg-Oldfors C, Gitiaux C, Benezit A, Oldfors A, Carlier RY, Quijano-Roy S, Romero NB. *Neuromuscul Disord.*, 2016 (Oct).

Une GAA recombinante pour traiter la maladie d'Andersen

L'enzymothérapie substitutive (ERT) est le traitement de la maladie de Pompe qui vise à remplacer l'enzyme manquante (l'alpha-glucosidase acide) par une enzyme recombinante humaine (fabriquée en laboratoire), l'alpha-glucosidase alfa (ou GAA).

- Dans un article publié en octobre 2016, une équipe américaine a émis l'hypothèse qu'un traitement par enzyme GAA recombinante pourrait

Le **polyglucosan** est une forme anormale du glycoséne qui présente moins de branchement que celui-ci.

L'**imagerie par résonance magnétique** ou **IRM** est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir des images en coupe ou en volume d'un organe ou d'une région du corps humain. Pendant l'examen, la personne est allongée, immobile, sur un lit mobile qui coulisse dans un appareil cylindrique constitué d'un aimant très puissant. Cet examen n'est pas douloureux. L'impression d'être enfermé, isolé, le bruit de la machine, la durée de l'examen peuvent cependant être un peu impressionnants.

➤➤ [Diagnostic des maladies neuromusculaires](#), Repères Savoir & Comprendre, AFM-Téléthon.

Les protéines **recombinantes** sont produites par un organisme dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Ce qui permet de faire fabriquer par des cellules mises en culture ou par des animaux des protéines humaines identiques, ou presque, à la protéine naturellement produite chez l'homme.



augmenter l'activité de la GAA dans les lysosomes et ainsi favoriser la dégradation du glycogène dans les lysosomes.

Pour vérifier cette hypothèse, elle a injecté une GAA recombinante pendant 4 semaines à des souris modèles de maladie d'Andersen. Cela entraîné une **réduction de l'accumulation de glycogène dans le foie** et une **amélioration de la fonction hépatique**.

Alglucosidase alfa treatment alleviates liver disease in a mouse model of glycogen storage disease type IV.

Yi H, Gao F, Austin S, Kishnani PS, Sun B.
Mol Genet Metab Rep., 2016 (Oct).

Thérapie génique chez la souris

Dans la maladie d'Andersen, une stratégie de thérapie génique consiste à introduire le gène *GBE1* à l'aide d'un vecteur dans les cellules dans le but de réduire l'accumulation de glycogène.

- Dans un article publié en novembre 2016, une équipe américaine a montré l'efficacité à long terme d'une injection d'un produit de thérapie génique (un AAV transportant le gène *GBE1*) dans des souris modèles de maladie d'Andersen : à 3 mois, l'activité de l'enzyme branchante du glycogène a été retrouvée dans le cœur, les muscles et le cerveau des souris ; à 9 mois, les souris présentaient une **amélioration de leurs fonctions musculaire et hépatique**.

Systemic Correction of Murine Glycogen Storage Disease Type IV by an AAV-Mediated Gene Therapy.

Yi H, Zhang Q, Brooks ED, Yang C, Thurberg BL, Kishnani PS, Sun B.
Hum Gene Ther., 2016 (Nov).

*
* *

- Tout au long de l'année, suivez l'actualité de la recherche dans les maladies neuromusculaires sur :

WEB www.afm-telathon.fr > Voir toutes les actus > Maladies