



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 des muscles respiratoires et/ou des membres. (ou une atteinte du foie)

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2018, 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

▪ Pr. Pascal Lafôret
Hôpital Raymond Pointcaré,
Garches

Des évènements médico-scientifiques dans les glycogénoses musculaires 6

| | |
|---|---|
| Congrès international de la <i>World Muscle Society</i> | 6 |
| WORLD Symposium 2018..... | 6 |
| Journée française de la maladie de Pompe..... | 6 |
| Journée française sur la glycogénose de type III..... | 6 |

Des études cliniques dans la maladie de Pompe 7

| | |
|------------------------------------|---|
| L'enzymothérapie substitutive..... | 7 |
| Des bases de données | 8 |
| Des études observationnelles | 8 |

Des essais cliniques dans la maladie de Pompe..... 9

| | |
|---|----|
| La Néo-GAA | 9 |
| L'ATB200 et l'AT2221 | 10 |
| Le salbutamol | 10 |
| Le VAL-1221 | 10 |
| La thérapie génique | 11 |
| Une thérapie génique visant le diaphragme | 11 |
| La ré-administration d'un produit de thérapie génique | 12 |

D'autres avancées médico-scientifiques dans la maladie de Pompe 12

| | |
|---|----|
| De nouvelles anomalies génétiques impliquées dans la maladie..... | 12 |
| Des pistes thérapeutiques | 12 |
| La GAA-AMFA est efficace dans des modèles de souris âgées | 12 |
| Réintégrer l'exon 2 de la GAA | 13 |
| Les tri-cyclo-ADN..... | 13 |
| La piste de la thérapie génique dans des modèles animaux | 14 |
| Des recommandations européennes sur l'utilisation de l'enzymothérapie substitutive chez l'adulte..... | 15 |
| Des études de l'enzymothérapie substitutive à long terme..... | 15 |

Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de Cori-Forbes 16

| | |
|--|----|
| Une base de données..... | 16 |
| Une étude de l'histoire naturelle..... | 16 |
| Des régimes alimentaires..... | 17 |
| Un nouveau modèle cellulaire mis au point à l'aide du système CRIPSR/Cas9..... | 17 |
| Une thérapie génique efficace dans les muscles et le foie..... | 17 |
| Une étude longitudinale française sur la fonction musculaire..... | 18 |

Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de McArdle .. 19

| | |
|---|----|
| Une base de données..... | 19 |
| Un essai de la triheptanoïne | 19 |
| Un essai du valproate de sodium | 19 |
| Un modèle de cellules souches pluripotentes induites..... | 20 |
| Un mode de vie actif semble être bénéfique..... | 20 |

*

* * *



Les glycoséoses 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 l'altération d'une réaction chimique 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.

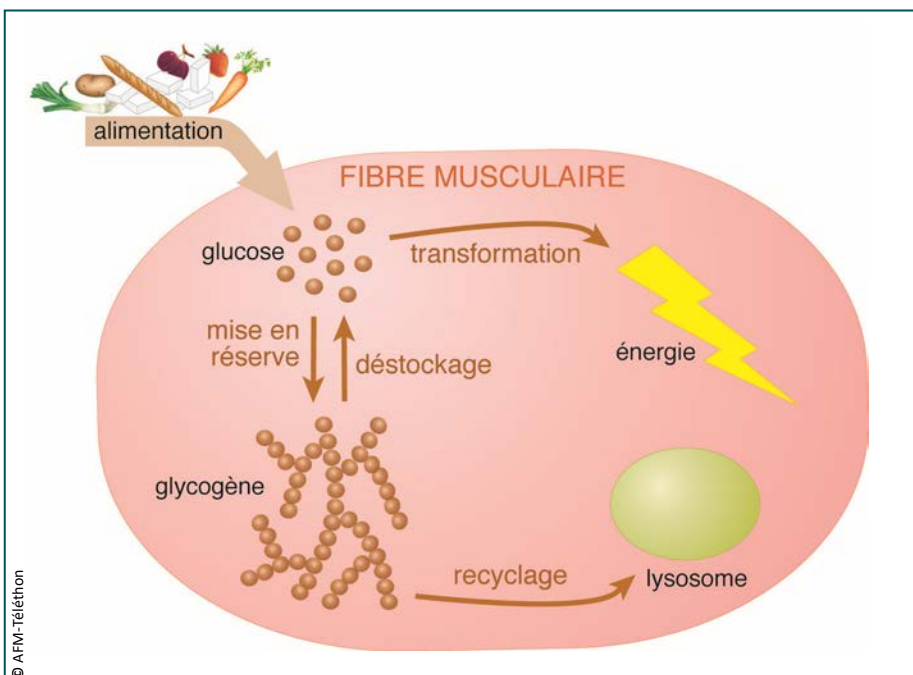
Lors de l'exercice physique, le glycogène est transformé en énergie (ATP) utilisable par les muscles, grâce à une série de réactions biochimiques qui font intervenir plusieurs enzymes (déstockage).

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

Si l'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 glycoséoses 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...).



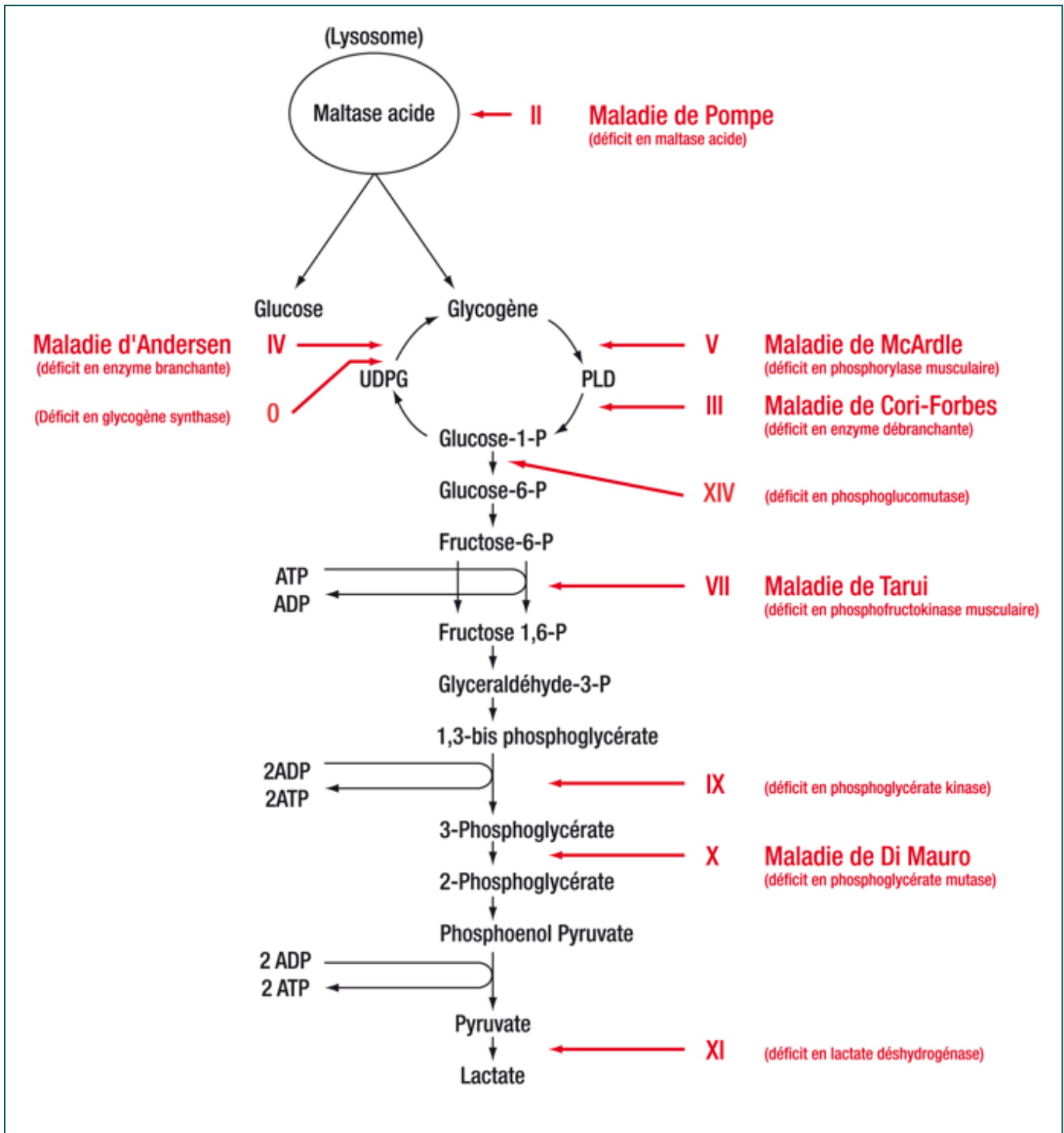
Métabolisme du glycogène
 Les glycoséoses sont dues à un défaut dans l'une des réactions chimiques de mise en réserve, de déstockage ou de recyclage du glycogène.

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



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

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



Des événements médico-scientifiques dans les glycosémoses musculaires

Congrès international de la *World Muscle Society*

Le Congrès international de la *World Muscle Society* (WMS) est un congrès annuel de référence sur les maladies neuromusculaires.

À l'occasion de sa 22^{ème} édition (WMS 2017), qui s'est déroulée à Saint-Malo, du 3 au 7 octobre 2017, plusieurs approches de thérapie génique dans le traitement de maladies neuromusculaires ont été présentées, comme celle qui consiste à apporter le gène *GAA* dans des modèles de souris atteintes de maladie de Pompe et chez le singe, ou encore la double thérapie génique pour apporter en deux fragments le grand gène codant l'enzyme débranchante du glycogène dans une souris modèle de glycosémosse de type III.

WORLD Symposium 2018

Du 5 au 9 février 2018 s'est déroulée à San Diego (État-unis) la 14^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). Les principaux thèmes abordés ont porté sur la recherche fondamentale, les pistes thérapeutiques et les essais cliniques en cours dans les maladies lysosomales.

Journée française de la maladie de Pompe

La 8^{ème} Journée française de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide ou glycosémosse de type II) a eu lieu le 30 mars 2018 à l'Institut Imagine (Paris). Elle a réuni près de 70 médecins, chercheurs et représentants de patients.

Des études sur l'enzymothérapie substitutive menées dans différents pays ont été présentées et ont montré que les meilleurs résultats sont obtenus pour les enfants traités les plus tôt.

Chez les adultes atteints de maladie de Pompe, l'enzymothérapie substitutive semble globalement ralentir l'évolution de la maladie, même s'il existe une grande variabilité d'une personne à l'autre.

Un point a été réalisé sur les principaux essais cliniques en cours dans la maladie de Pompe et les différentes pistes thérapeutiques à l'étude (tricyclo-ADN, thérapie génique...)

Journée française sur la glycosémosse de type III

La 2^{ème} Journée française sur la glycosémosse de type III (déficit en enzyme débranchante ou maladie de Cori-Forbes) a eu lieu le 15 mai 2018 à la Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre. Cet événement a été l'occasion de discuter des dernières avancées concernant la maladie tant d'un point de vue clinique (registre, étude d'histoire naturelle, études des atteintes cardiaques ou des membres supérieurs...) que scientifique (approche de thérapie génique...).

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.



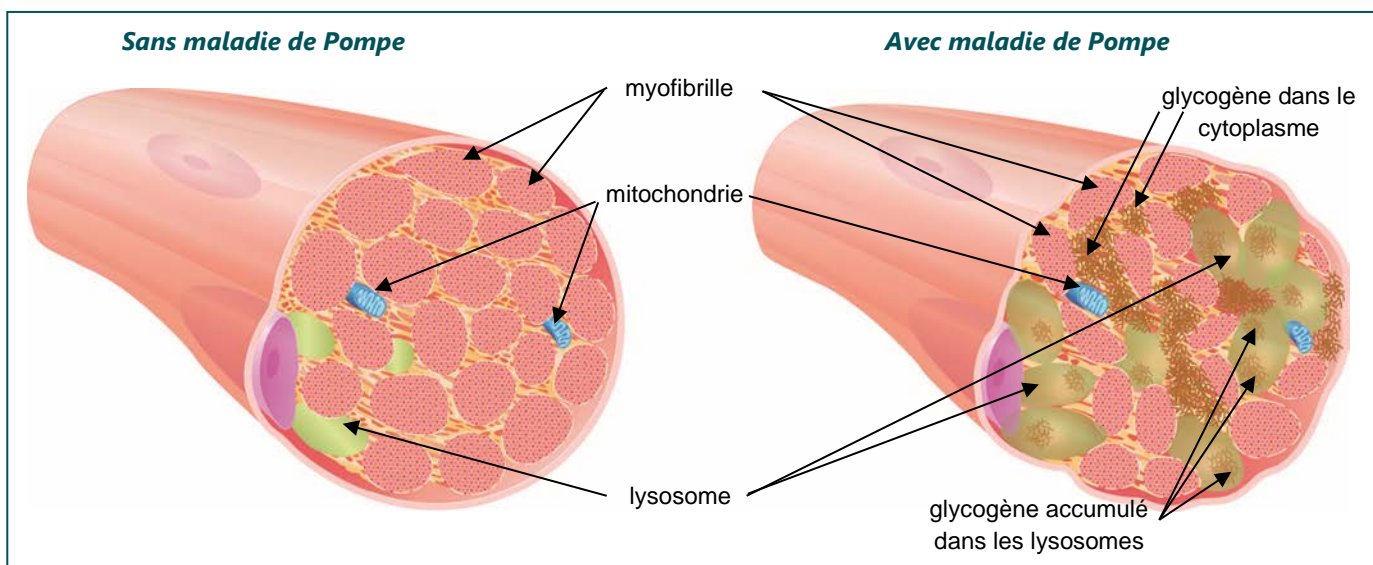
Des études cliniques dans la maladie de Pompe

La maladie de Pompe (ou glycosémosse de type II) est une maladie génétique héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Elle fait partie des glycosémoses 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. Cette enzyme est responsable de la dégradation du glycogène en glucose dans un compartiment de la cellule appelé le lysosome. Les lysosomes sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule.

Dans la maladie de Pompe, les anomalies du gène GAA provoquent un déficit partiel ou total en **alpha-glucosidase acide**. Il en résulte une accumulation de glycogène dans les lysosomes des cellules de différents organes (cœur, foie, muscles...).

Les **lysosomes** sont de petits sacs (vésicules) à l'intérieur des cellules dont le rôle est de digérer des éléments issus du fonctionnement cellulaire en petites molécules. Celles-ci sont soit évacuées et éliminées comme déchets, soit recyclées et réutilisées par la cellule. Les lysosomes dégradent et recyclent aussi bien des matériaux en provenance de l'extérieur de la cellule (hétérophagie) ou que ceux de la cellule (autophagie), grâce à un grand nombre d'enzymes différentes capables de digérer de grosses molécules.



Fibre musculaire vue en coupe

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 (en brun) s'accumule dans les lysosomes qui prennent de plus en plus de place, ainsi qu'entre les myofibrilles et les autres organites contenus dans le cytoplasme de la fibre musculaire.

L'enzymothérapie substitutive

Disponible depuis 2006 l'enzymothérapie substitutive (enzyme replacement therapy ou ERT en anglais) est un traitement visant à compenser le manque en alpha-glucosidase acide (ou maltase acide), à l'origine de la maladie de Pompe, par l'apport d'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

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.



Des bases de données

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.

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-Téléthon) | | |
| Statut | Pays | Date de création |
| Recrutement en cours | France | Septembre 2004 |
| En février 2018 : 202 patients (188 adultes et 14 enfants) sont inclus dans le registre français dont 155 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 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 | Durée du suivi | Début - Fin |
| Recrutement en cours | 500 (plus de 18 ans) | France | 1 visite | Décembre 2015 – Décembre 2019 |



Des essais cliniques dans la maladie de Pompe

La Néo-GAA

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

▪ Annoncés en février 2018, des résultats préliminaires d'un essai international (dont la France) de phase I de la néo-GAA chez 24 adultes atteints de maladie de Pompe, et de son extension (NEO-EXT) réalisés chez 19 de ces adultes (phase II/III), ont mis en évidence la bonne tolérance à long terme (en moyenne 3,5 ans de traitement) de cette enzyme de nouvelle génération.

Communiqué de presse de Genzyme du 7 février 2018 « *Sanofi announces new safety data for investigational avalglucosidase alfa in patients with Pompe disease* »

| Essai NEO-EXT de phase II/III (extension de la phase I) Évaluer la sécurité d'utilisation et la diffusion dans l'organisme de la néo-GAA à long terme (Promoteur : <i>Genzyme-Sanofi</i>) | | | | |
|---|------------------------------|--|----------------|-------------------------|
| Statut | Nombre de participants (âge) | Pays | Durée du suivi | Début - Fin |
| Recrutement terminé, essai en cours | 19 | France, Allemagne, Belgique, Danemark, États-Unis, Pays-Bas, Royaume-Uni | 6 ans | Février 2014 – Mai 2020 |

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 néo-GAA à celles de Myozyme® chez des participants n'ayant jamais été traités par Myozyme® (Promoteur : <i>Genzyme-Sanofi</i>) | | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------------|----------------|------------------------------|
| Statut | Nombre de participants (âge) | Pays | Durée du suivi | Début - Fin |
| Recrutement en cours | 96 (3 ans et plus) | International y compris en France | 1 an | Octobre 2016 – Novembre 2021 |

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.

WEB www.afm-telethon.fr/maladie-pompe-neogaa-essai-comet-100542

| Essai Mini-COMET de phase II Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de néo-GAA chez des enfants ayant déjà été traités par Myozyme® (Promoteur : <i>Genzyme-Sanofi</i>) | | | | |
|--|------------------------------|--|----------------|---------------------------|
| Statut | Nombre de participants (âge) | Pays | Durée du suivi | Début - Fin |
| Recrutement en cours | 20 (moins de 17 ans) | France, États-Unis, Japon, Royaume-Uni, Taïwan | 3 ans | Octobre 2017 – Avril 2022 |

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



L'ATB200 et l'AT2221

L'ATB200 est une nouvelle enzyme de remplacement de la GAA qui comporte plus de sucres (mannose 6-phosphate) à sa surface, ce qui lui permettrait de mieux pénétrer jusqu'aux lysosomes.

L'AT2221 est une protéine chaperonne qui permet aux protéines (par exemple des enzymes) en cours de synthèse de prendre leur bonne forme dans l'espace.

- L'association de l'ATB200 à la protéine chaperonne AT2221 s'avère plus efficace que le Myozyme® pour diminuer la quantité de glycogène accumulée dans les muscles de souris modèles de maladie de Pompe.
- Un essai de l'enzyme recombinante ATB200 seule ou en association à la protéine chaperonne AT2221 est en cours chez des personnes atteintes de maladie de Pompe.

Des résultats préliminaires de cet essai de phase I/II ont été annoncés par la société *Amicus Therapeutics* dans un communiqué de presse de février 2017. Les participants traités jusqu'à 12 mois ont vu leur distance de marche en 6 minutes augmenter, tout comme leur capacité vitale forcée.

[Communiqué de presse de Amicus Therapeutics du 7 février 2018](#) « *Amicus Therapeutics Announces Additional Positive Data in Pompe Disease Phase 1/2 Study at 14th Annual WORLDSymposium™* »

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 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 | 20 (de 18 à 65 ans) | Allemagne, Australie, États-Unis, Pays Bas, Royaume-Uni | 18 semaines | Janvier 2016 – Septembre 2019 |

Le salbutamol

Le salbutamol (aussi appelé albutérol) est une molécule utilisée dans le traitement de l'asthme, qui est aussi capable d'augmenter la masse musculaire. Il est à l'étude pour améliorer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive sur la fonction motrice.

- Les résultats d'un essai de phase I/II évaluant les effets du salbutamol chez 14 enfants (âgés de 2 à 12 ans) atteints d'une maladie de Pompe à début infantile traités par enzymothérapie substitutive ont été publiés en juin 2017. Ils ont mis en évidence, après 6 mois de traitement, la **bonne tolérance du salbutamol** (même si les bénéfices sont limités).

[Albuterol as an adjunctive treatment to enzyme replacement therapy in infantile-onset Pompe disease.](#)

Chien YH, Hwu WL, Lee NC, Tsai FJ, Koeberl DD, Tsai WH, Chiu PC, Chang CL. *Mol Genet Metab Rep.*, 2017 (Juin).

Le VAL-1221

Mise au point par *Valerion Therapeutics*, le VAL-1221 est une protéine qui associe une forme recombinante de GAA à un anticorps (l'anticorps 3E10).

Les **anticorps** sont des protéines capables de reconnaître et de se fixer spécifiquement à une molécule. Dans l'organisme, leur synthèse est déclenchée par la présence d'une substance ou d'une molécule considérée comme étrangère (antigène), qu'ils reconnaissent et à laquelle ils se combinent spécifiquement pour en neutraliser l'effet toxique. En laboratoire, du fait de leur spécificité moléculaire, les anticorps sont utilisés pour détecter la présence ou l'absence de certaines protéines sur des échantillons de tissu.



Cette association a pour but de permettre à la GAA de mieux pénétrer dans l'ensemble des compartiments de la cellule (y compris les lysosomes).

- Des travaux réalisés dans des cellules ou des souris modèles de maladie de Pompe ont montré que non seulement le VAL-1221 **dégrade le glycogène** dans les lysosomes **de manière aussi efficace que l'enzymothérapie de substitution (ERT)**, mais qu'il dégrade aussi le glycogène accumulé dans le cytoplasme des cellules.
- Un essai de phase I/II du VAL-1221, mené par *Valerion Therapeutics*, est en cours 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 12 participants atteint d'une forme de maladie de Pompe à début tardif, ambulants et non ventilés, âgés de 18 ans et plus.

| Essai de phase I/II Évaluer la sécurité d'utilisation, le devenir dans l'organisme (pharmacocinétique) et l'efficacité sur 1 an d'une injection intraveineuse du VAL-1221 (Promoteur : <i>Valerion Therapeutics</i>) | | | | |
|--|------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|
| Statut | Nombre de participants (âge) | Pays | Durée du suivi | Début - Fin |
| Recrutement en cours | 12 (plus de 18 ans) | États-Unis, Royaume-Uni | 1 an | Juin 2017 – Décembre 2018 |

La 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 glycogène.

Une thérapie génique visant le diaphragme

Un essai clinique de thérapie génique a été mené aux États-Unis chez 11 enfants atteints de maladie de Pompe à début précoce présentant une insuffisance ventilatoire.

Le but de cet essai était d'une part d'apporter le gène codant la GAA directement dans le diaphragme des participants et d'autre part d'observer si le risque de réaction immunitaire contre le produit de thérapie génique pouvait être diminué par la prise concomitante d'un immunomodulateur.

- Les résultats ont montré que **cette approche ciblant le diaphragme a été bien tolérée par tous les participants**. Ceux qui étaient sous immunomodulateur n'ont pas présenté de réaction immunitaire contre le produit de thérapie génique, contrairement à ceux qui n'en n'avaient pas, soulignant l'intérêt des immunomodulateurs pour augmenter l'efficacité à long terme du produit de thérapie génique.

[Safety of Intradiaphragmatic Delivery of Adeno-Associated Virus-Mediated Alpha-Glucosidase \(rAAV1-CMV-hGAA\) Gene Therapy in children affected by Pompe Disease.](#)

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.



Corti M, Liberati C, Smith BK, Lawson LA, Tuna IS, Conlon TJ, Erger KE, Islam S, Herzog R, Fuller DD, Collins S, Byrne BJ.

Hum Gene Ther Clin Dev., 2017 (Nov).

La ré-administration d'un produit de thérapie génique

Un essai américain a démarré dans le but d'évaluer, après avoir administré un produit de thérapie génique dans le muscle d'une jambe de 9 participants sous immunosuppresseur, les effets de la ré-administration 4 mois après du produit dans le muscle de l'autre jambe.

| Essai de phase I | | | | |
|---|------------------------------|------------|----------------|--------------------------|
| Évaluer les effets de la ré-administration d'un produit de thérapie génique dans un muscle de la jambe (Promoteur : University of Florida) | | | | |
| Statut | Nombre de participants (âge) | Pays | Durée du suivi | Début - Fin |
| Recrutement en cours | 9 (de 18 à 50 ans) | États-Unis | 1 an et demi | Octobre 2017 – Juin 2019 |

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

De nouvelles anomalies génétiques impliquées dans la maladie

Ces dernières années, de nouvelles techniques de diagnostic génétiques ont été mises au point. Ces techniques de séquençage dites « de nouvelle génération » permettent de séquencer simultanément des centaines de gènes, voir l'exome ou le génome entier.

▪ Dans le cadre du projet MYO-SEQ, qui s'appuie sur les techniques de séquençage de nouvelle génération, **un panel de 169 gènes** a été analysé chez 606 personnes présentant une faiblesse des muscles des ceintures et un taux sanguin de créatine kinase élevé.

Les résultats ont révélés 35 variants du gène GAA parmi lesquels 4 étaient associés à la maladie de Pompe. La découverte de ces nouvelles anomalies aidera à mieux diagnostiquer et prendre en charge la maladie.

Identification of GAA variants through whole exome sequencing targeted to a cohort of 606 patients with unexplained limb-girdle muscle weakness.

Johnson K, Töpf A, Bertoli M, Phillips L, Claeys KG, Stojanovic VR, Perić S, Hahn A, Maddison P, Akay E, Bastian AE, Łusakowska A, Kostera-Pruszczyk A, Lek M, Xu L, MacArthur DG, Straub V.

Orphanet J Rare Dis., 2017 (Nov).

Des pistes thérapeutiques

La GAA-AMFA est efficace dans des modèles de souris âgées

Une forme recombinante de l'alpha-glucosidase acide (GAA) humaine couplée à un composé de synthèse analogue du mannose 6-phosphate (AMFA) a été mise au point par la société française NanoMedSyn. Cette enzyme recombinante, la GAA-AMFA comporte ainsi plus de sucres à sa surface, dans l'objectif de mieux pénétrer jusqu'aux lysosomes.

Les **techniques de séquençage de nouvelle génération** permettent de rechercher de nouveaux gènes ou d'identifier de nouvelles anomalies génétiques dans des gènes connus. Elles sont plus rapides et plus précises que les techniques standard.

Séquencer l'ADN permet de déterminer l'ordre (la séquence) des nucléotides successifs constituant l'ADN. En comparant les séquences d'une personne atteinte d'une maladie génétique et d'une personne indemne, on peut mettre en évidence une anomalie génétique.

L'**exome** est l'ensemble des exons du génome qui codent des protéines.



- Des travaux publiés en décembre 2016 et présentés à la 7^{ème} Journée française de la maladie de Pompe ont montré une augmentation de la capacité de marche de souris modèles de maladie de Pompe âgées de 6,5 mois et traitées par GAA-AMFA, par rapport à celle de souris contrôles sans traitement ou de souris traitées par Myozyme®.

- En janvier 2018, de nouveaux travaux ont mis en évidence l'efficacité de la GAA-AMFA dans des modèles de souris plus âgées (au moins 10 mois) réfractaires au traitement standard.

La biopsie musculaire montre une augmentation de l'activité de GAA et une réduction des dépôts de glycogène dans les lysosomes. Ce traitement entraîne une **amélioration de la fonction motrice (capacité de marche)** de ces souris, alors que l'enzyme recombinante seule (GAA) s'avère inefficace.

Efficient therapy for refractory Pompe disease by mannose 6-phosphate analogue grafting on acid α -glucosidase.

Basile I, Da Silva A, El Cheikh K, Godefroy A, Daurat M, Harmois A, Perez M, Caillaud C, Charbonné HV, Pau B, Gary-Bobo M, Morère A, Garcia M, Maynadier M. *J Control Release.*, 2018 (Janv).

Réintégrer l'exon 2 de la GAA

Une des anomalies génétiques les plus fréquemment retrouvées chez les personnes atteintes de maladie de Pompe induit une exclusion partielle ou totale de l'exon 2 dans le gène GAA. Une piste thérapeutique à l'étude vise à modifier la maturation de l'ARN messager de GAA (l'épissage) afin qu'il réintègre l'exon 2 manquant.

- En 2017, deux équipes (italienne et hollandaise) sont parvenues, dans des cellules de personnes présentant l'anomalie génétique en question ou dans des cellules souches pluripotentes induites (iPS), à **réintégrer l'exon 2 dans le gène GAA** à l'aide d'oligonucléotides antisens. Cela a permis d'augmenter considérablement l'activité de la GAA dans les modèles cellulaires étudiés. Les travaux de l'équipe italienne ont de surcroît mis en évidence une réduction de l'accumulation de glycogène dans les cellules de personnes présentant cette anomalie génétique.

Antisense Oligonucleotides Promote Exon Inclusion and Correct the Common c.-32-13T>G GAA Splicing Variant in Pompe Disease.

van der Wal E, Bergsma AJ, Pijnenburg JM, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. *Mol Ther Nucleic Acids.*, 2017 (Juin)

GAA Deficiency in Pompe Disease Is Alleviated by Exon Inclusion in iPSC-Derived ZSkeletal Muscle Cells.

van der Wal E, Bergsma AJ, van Gestel TJM, In 't Groen SLM, Zaehres H, Araúzo-Bravo MJ, Schöler HR, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. *Mol Ther Nucleic Acids.*, 2017 (Juin).

Glycogen Reduction in Myotubes of Late-Onset Pompe Disease Patients Using Antisense Technology.

Goina E, Peruzzo P, Bembi B, Dardis A, Buratti E. *Mol Ther.*, 2017 (Sept).

Les tri-cyclo-ADN

Une autre piste de traitement consiste à utiliser des oligonucléotides antisens modifiés, les tri-cyclo-ADN, pour rétablir une fabrication suffisante de GAA en agissant sur les ARN messagers du gène qui code cette enzyme.

Chaque gène est structuré en une alternance de séquences codantes : les **exons**, et de séquences non codantes : les introns. On appelle "codant" les portions du gène qui sont utilisées par la machinerie cellulaire comme guide de montage pour la fabrication de la protéine et donc seuls les exons sont traduits en protéine.

Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).

WEB www.inserm.fr>

Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie > [Dossiers d'information > Cellules souches embryonnaires humaines](#)

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



Les résultats obtenus dans des cellules de personnes atteintes de maladie de Pompe et dans des souris non atteintes de la maladie sont prometteurs.

8^{ème} Journée française de la maladie de Pompe, Institut de Myologie (Paris) le 30 mars 2018.

La piste de la thérapie génique dans des modèles animaux

Apporter le gène de la GAA

Plusieurs approches de thérapie génique sont à l'essai chez l'homme. Les chercheurs continuent toutefois d'étudier en laboratoire différentes stratégies de thérapie génique pour introduire dans les cellules à l'aide d'un vecteur le gène de la GAA afin qu'elles expriment l'enzyme.

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...).

- Le traitement par enzymothérapie substitutive ne peut traverser la barrière entre la circulation sanguine et le système nerveux central (la barrière hémato-encéphalique), c'est pourquoi une équipe de chercheurs a évalué les effets d'une **thérapie génique visant à corriger le gène GAA, administrée dans le cerveau** (injection intra-cérébro-ventriculaire) de souris modèles de la maladie de Pompe.

Non seulement ce traitement a augmenté l'activité de la GAA et diminué l'accumulation de glycogène dans les cellules du cerveau et de la moelle épinière des souris mais il a aussi amélioré leur coordination motrice.

A Neuron-Specific Gene Therapy Relieves Motor Deficits in Pompe Disease Mice.

Lee NC, Hwu WL, Muramatsu SI, Falk DJ, Byrne BJ, Cheng CH, Shih NC, Chang KL, Tsai LK, Chien YH.

Mol Neurobiol., 2017 (Sept).

- Des souris déficientes en GAA et âgées d'un mois ont été traitées par un produit de thérapie génique transportant le gène GAA **administré par voie intrathécale** (dans le liquide céphalo-rachidien). Ce traitement a entraîné une correction des manifestations neurologiques à long terme ainsi qu'une amélioration de la force musculaire et des anomalies cardiaques.

Long-term neurologic and cardiac correction by intrathecal gene therapy in Pompe disease.

Hordeaux J, Dubreil L, Robveille C, Deniaud J, Pascal Q, Dequéant B, Pailloux J, Lagalice L, Ledevin M, Babarit C, Costiou P, Jamme F, Fusellier M, Mallem Y, Ciron C, Huchet C, Caillaud C, Colle MA.

Acta Neuropathol Commun., 2017 (Sept).

- Des chercheurs de Généthon ont mis au point un produit de thérapie génique ciblant le foie. Le but de cette approche est de **faire fabriquer par le foie une forme modifiée de GAA, qui, sécrétée dans le sang**, ira se distribuer aux muscles, tout en réduisant les risques de réaction immunitaire. Cette approche de thérapie génique a permis de réduire l'accumulation de glycogène dans les muscles et d'améliorer les symptômes et la survie de souris modèles de maladie de Pompe. Elle s'est également montrée efficace chez le singe.

Rescue of Pompe disease in mice by AAV-mediated liver delivery of secreted acid α -glucosidase.

Puzzo F, Colella P, Biferi MG, Bali D, Paulk NK, Vidal P, Collaud F, Simon-Sola M, Charles S, Hardet R, Leborgne C, Meliani A, Cohen-Tannoudji M, Astord S, Gjata B, Sellier P, van Wittenberghe L, Vignaud A, Boisgerault F, Barkats M, Laforet P, Kay MA, Koeberl DD, Ronzitti G, Mingozi F.

Sci Transl Med., 2017 (Nov).



Apporter le gène de TFEB

Le facteur de transcription EB, TFEB, est une molécule qui présente un grand intérêt dans les maladies lysosomales, puisqu'il stimule l'autophagie et induit la libération du contenu des lysosomes hors de la cellule.

- De récents travaux italiens ont montré que **l'injection d'un produit de thérapie génique apportant le gène TFEB** à des souris modèles de maladie de Pompe âgées d'un mois a permis de ralentir l'évolution de la maladie. Les souris ont vu leurs fonctions musculaire et cardiaque s'améliorer de façon statistiquement significative à long terme.

AAV-mediated transcription factor EB (TFEB) gene delivery ameliorates muscle pathology and function in the murine model of Pompe Disease.

Gatto F, Rossi B, Tarallo A, Polishchuk E, Polishchuk R, Carrella A, Nusco E, Alvino FG, Iacobellis F, De Leonibus E, Auricchio A, Diez-Roux G, Ballabio A, Parenti G. *Sci Rep.*, 2017 (Nov).

Des recommandations européennes sur l'utilisation de l'enzymothérapie substitutive chez l'adulte

Disponible depuis 2006 dans la maladie de Pompe, l'enzymothérapie substitutive (ERT) 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.

- Ce 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 (de 11 pays d'Europe) et sur les études médico-scientifiques publiées concernant l'efficacité de l'ERT.

Elles seront mises à jour 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, Schoer B; European Pompe Consortium. *Eur J Neurol.*, 2017 (Juin).

Des études de l'enzymothérapie substitutive à long terme

Plusieurs équipes à travers le monde ont évalué les effets de l'enzymothérapie substitutive (ERT) à long terme dans la maladie de Pompe. À long terme, le traitement semble être **bénéfique sur les fonctions musculaire et respiratoire**, même si son efficacité reste très variable selon les personnes. Des études sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ces observations.

Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects.

Löscher WN, Huemer M, Stulnig TM, Simschitz P, Iglseider S, Eggers C, Moser H, Möslinger D, Freilinger M, Lagler F, Grinzinger S, Reichhardt M, Bittner RE, Schmidt WM, Lex U, Brunner-Krainz M, Quasthoff S, Wanschitz JV. *J Neurol.*, 2018 (Janv).

Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy.

L'autophagie est un processus permettant à une cellule de dégrader une partie de son contenu.

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/



Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, Concolino D, Della Casa R, Deodato F, Donati MA, Fiumara A, Gasperini S, Menni F, Pagliardini V, Sacchini M, Spada M, Taurisano R, Valsecchi MG, Di Rocco M, Bembi B. *Orphanet J Rare Dis.*, 2018 (Fév).

Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy.

van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT.

J Inherit Metab Dis., 2018 (Mars).

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

La maladie de Cori-Forbes (ou glycosémosse 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** ou **gène GDE**, 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 (ou GDE) 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 Glycosémosse 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 |
| En avril 2018 : 54 patients ont été inclus dans la base de données. | | |

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 glycosémosse 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 2018 |

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.



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 cétogène Évaluer les effets d'un régime cétogène 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 |

Un nouveau modèle cellulaire mis au point à l'aide du système CRISPR/Cas9

Le système CRISPR/Cas9 est une approche récente qui, comme de véritables « ciseaux moléculaires », coupe l'ADN à des endroits précis du génome. Il permet de cibler une séquence d'ADN ou un gène pour l'enlever, le réparer ou le modifier.

▪ Récemment, une équipe chinoise a développé une lignée de cellules souches embryonnaires modèle de la maladie de Cori-Forbes. Pour ce faire, elle a utilisé **le système CRISPR/Cas9 afin de créer une délétion dans l'exon 13 du gène GDE**, en cause dans la maladie. Ce modèle cellulaire sera un bon outil pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires en cause dans la maladie et identifier de potentiels traitements.

[Generation of a GDE heterozygous mutation human embryonic stem cell line WAe001-A-14 by CRISPR/Cas9 editing.](#)

Xu G, Guo D, Wu F, Abbas N, Lai K, Yuan F, You K, Liu Y, Zhuang Y, Wu Y, Xu Y, Chen Y, Yang F, Pan T, Li YX.
Stem Cell Res., 2018 (Mars).

*Les **cellules souches** possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).*

Une thérapie génique efficace dans les muscles et le foie

▪ Afin de trouver un traitement dans la glycoséne de type III, des chercheurs de Généthon ont d'abord mis au point un modèle de souris atteintes de la maladie.

Ce nouveau modèle reproduit les caractéristiques principales de la maladie observée chez l'homme et sert ainsi d'outil pour étudier les mécanismes de survenue de la maladie et identifier des molécules susceptibles de corriger ces anomalies.



- L'équipe a ensuite cherché à diminuer l'accumulation de glycogène dans le foie de ces souris modèles par thérapie génique. Comme le gène *GDE* humain est très grand, il est difficile à intégrer et à transporter au sein d'un vecteur. C'est pourquoi, l'équipe de chercheurs s'est d'abord intéressée au gène *GAA*, un gène plus petit qui code une enzyme participant également à la dégradation du glycogène en glucose (les anomalies du gène *GAA* entraîne la survenue d'une maladie de Pompe ou glycosénose de type II). Si l'apport du gène *GAA* par thérapie génique en intraveineux a entraîné une diminution de l'accumulation de glycogène dans le foie, il n'a pas permis de rétablir la fonction musculaire des souris modèles de glycosémoses de type III.
- Finalement, les chercheurs de Généthon ont créé **deux vecteurs portant chacun une moitié du gène *GDE***. L'injection de ces 2 vecteurs aux souris modèles de glycosémoses de type III a permis de faire exprimer l'enzyme débranchante du glycogène (*GDE*) entière dans le foie et dans les muscles des souris.

Rescue of GSDIII Phenotype with Gene Transfer Requires Liver- and Muscle-Targeted GDE Expression.

Vidal P, Pagliarani S, Colella P, Costa Verdera H, Jauze L, Gjorgjieva M, Puzzo F, Marmier S, Collaud F, Simon Sola M, Charles S, Lucchiari S, van Wittenberghe L, Vignaud A, Gjata B, Richard I, Laforet P, Malfatti E, Mithieux G, Rajas F, Comi GP, Ronzitti G, Mingozzi F.
Mol Ther., 2018 (Mars).

Une étude longitudinale française sur la fonction musculaire

Dans un article publié en novembre 2017, une équipe française rapporte les données de mesure de force, collectées sur une période de 5 à 9 ans, auprès de 13 personnes atteintes de maladie de Cori-Forbes.

- D'après les auteurs, la **mesure de la fonction motrice (MFM) et de la force de préhension sont les outils de mesure les plus sensibles** pour le suivi des personnes atteintes de glycosénose de type III âgées de plus de 35 ans, la faiblesse musculaire étant plutôt stable chez les personnes plus jeunes.

L'identification d'outils de mesure sensibles et fiables permettra de suivre l'évolution de la maladie lors de la mise en place de futurs essais cliniques.

Long term longitudinal study of muscle function in patients with glycogen storage disease type IIIa.

Decostre V, Laforêt P, De Antonio M, Kachel K, Canal A, Ollivier G, Nadaj-Pakleza A, Petit FM, Wahbi K, Faysoil A, Eymard B, Behin A, Labruno P, Hogrel JY.
Mol Genet Metab., 2017 (Nov).



Des avancées médico-scientifiques dans la maladie de McArdle

La maladie de McArdle (ou glycoséose 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 glycogène en glucose.
- Son déficit provoque une accumulation toxique de glycogène surtout 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 2018 : 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 glycogène, 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 |
| Essai terminé, données en cours d'analyse | 28 (de 18 à 65 ans) | Danemark, France | 1 mois | Avril 2015 – Avril 2018 |

Un essai du valproate de sodium

Déjà utilisé pour traiter l'épilepsie, le valproate de sodium est un inhibiteur d'histones désacétylases, des enzymes impliquées dans la régulation de l'expression des 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.

*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.



Un essai du valproate de sodium a été réalisé 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 |
| Essai terminé, données en cours d'analyse | 8 (de 18 à 64 ans) | Danemark, Royaume Uni | 6 mois | Janvier 2015 – Avril 2017 |

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. Il permet aussi de tester les effets d'un traitement potentiel.

Les cellules souches possèdent à la fois la capacité de se multiplier à l'identique pour produire de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et celle de donner naissance, dans des conditions déterminées, à des cellules différenciées (cellules sanguines, cellules du foie, cellules musculaires...).

[WEB www.inserm.fr](http://www.inserm.fr) >

[Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie](#) > [Dossiers d'information](#) > [Cellules souches embryonnaires humaines](#)

Un modèle de cellules souches pluripotentes induites

Une équipe espagnole a développé une lignée de cellules souches pluripotentes induites à partir de fibroblastes d'un patient atteint de maladie de McArdle et qui présentait l'anomalie du gène **PYGM la plus fréquemment retrouvée** dans la population caucasienne. Ce modèle permettra de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la maladie de McArdle et de tester les effets d'un traitement potentiel.

Establishment of a human iPSC line (IISHDOi001-A) from a patient with McArdle disease.

Ortuño-Costela MDC, Rodríguez-Mancera N, García-López M, Zurita-Díaz F, Moreno-Izquierdo A, Lucía A, Martín MÁ, Garesse R, Gallardo ME. *Stem Cell Res.*, 2017 (Août).

Un mode de vie actif semble être bénéfique

Une autre équipe espagnole a comparé différents paramètres chez 36 personnes atteintes de maladie de McArdle et 103 personnes contrôles. Elle a constaté une baisse significative de la masse maigre (dont font partie les muscles), mais aussi de la masse osseuse chez les personnes atteintes de maladie de McArdle, sauf si celles-ci sont actives physiquement. D'après les auteurs, un mode de vie actif peut atténuer au moins en partie la réduction de masse osseuse, probablement du fait de son effet bénéfique sur la masse maigre.

A New Condition in McArdle Disease: Poor Bone Health-Benefits of an Active Lifestyle.

Rodríguez-Gómez I, Santalla A, Díez-Bermejo J, Munguía-Izquierdo D, Alegre LM, Nogales-Gadea G, Arenas J, Martín MÁ, Lucía A, Ara I. *Med Sci Sports Exerc.*, 2018 (Jan).



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

[WEB www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr) > Voir toutes les actus > Maladies