

# 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 2020, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant les glycogénoses musculaires : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales, colloques internationaux...

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](http://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 Giuseppe Ronzitti  
Responsable du laboratoire  
Transfert de gènes hépatiques  
et tolérance immunitaire,  
Généthon (Évry)

<b>Les glycoséoses musculaires .....</b>	<b>4</b>
Une accumulation de glycoséose .....	4
<b>Des recherches et des résultats dans la maladie de Pompe .....</b>	<b>7</b>
Les traitements à l'étude .....	8
Les essais cliniques en France .....	9
L'enzymothérapie par alglucosidase alfa .....	9
Des essais en cours .....	9
Des recherches pour comprendre et modérer la réponse immunitaire ...	11
Traiter l'enfant plus fort et plus tôt .....	12
Les effets à long terme se précisent .....	13
Le salbutamol améliorerait l'effet de l'enzymothérapie chez l'adulte .....	13
Le clenbutérol de nouveau à l'essai .....	14
L'arrêt à l'âge adulte en questions .....	14
Des enzymothérapies de nouvelle génération .....	15
La Néo-GAA .....	15
L'AT-GAA (ATB200 + AT2221) .....	17
La GAA-AMFA en préclinique .....	19
Le VAL-1221 s'efface .....	20
La thérapie génique .....	20
Le SPK-3006 .....	21
L'Actus-101 (ou AAV2/8-LSPHGAA) .....	23
L'AT845 .....	24
D'autres thérapies géniques en développement .....	24
Prévenir la réaction immunitaire anti-AAV .....	25
Une thérapie génique <i>ex vivo</i> à l'étude .....	25
Un oligonucléotide anti-sens au stade préclinique .....	25
Des traitements non médicamenteux .....	26
De nouveaux examens à l'étude .....	28
Des bases de données .....	28
Le Registre français .....	28
Une base de données internationale .....	29
Des études observationnelles .....	29
Des avancées dans le diagnostic et le suivi .....	31
Le tétraglycose urinaire conforte son rôle de biomarqueur .....	31
Des artères dilatées chez l'enfant aussi ? .....	31
Un diagnostic retardé pour la forme tardive .....	31
Peut-être des dépôts de glycoséose dans les fibres nerveuses .....	32
Écouter les enfants parler .....	32
Surveiller les voies aériennes supérieures .....	33
Des manifestations urinaires pas si rares .....	33
<b>Des avancées dans la maladie de Cori-Forbes .....</b>	<b>34</b>
La thérapie génique mobilise .....	34
Généthon sur les rangs .....	34
Ultragenyx pharmaceutical passe par l'ARNm .....	35
Les anomalies génétiques mieux connues .....	35
L'importance de l'autophagie .....	35
Un nouveau succès du régime cétogène .....	36
Une base de données .....	36
Une étude d'histoire naturelle .....	37



<b>Des avancées dans la maladie d'Andersen .....</b>	<b>37</b>
Une base de données .....	37
<b>Des avancées dans la maladie de McArdle .....</b>	<b>38</b>
Une thérapie génique en développement préclinique .....	38
Le REN001 à l'essai .....	38
Plusieurs essais d'un « carburant » alternatif pour les muscles .....	39
Des recherches sur l'imagerie .....	40
Un nouvel outil de suivi potentiel .....	40
Les connaissances génétiques s'affinent .....	41
Une autre glycoséose, en lien avec le même gène .....	41
Pas de corrélation génotype/phénotype dans une grande cohorte .....	41
Optimiser le diagnostic et les soins en France .....	42
Des résultats décevants pour deux essais cliniques .....	42
La triheptanoïne .....	42
Le valproate de sodium .....	42
<b>Des avancées dans la glycoséose de type XV .....</b>	<b>43</b>
La description de deux cas .....	43
<b>Des recherches communes à plusieurs glycoséoses .....</b>	<b>43</b>
Un essai clinique de la triheptanoïne .....	43
Une base de données .....	43
Une étude observationnelle .....	44
Une étude sur la physiopathologie .....	44
<b>Des événements médico-scientifiques dans les glycoséoses musculaires .....</b>	<b>45</b>
Congrès de la <i>World Muscle Society</i> .....	45
<i>WORLD Symposium 2020</i> .....	45
Journée Française Maladie de Pompe .....	45
Journées de la Société Française de Myologie .....	45
Congrès de l' <i>American Society of Gene &amp; Cell Therapy</i> .....	46
Congrès de la <i>Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism</i> .....	46

\*  
\*      \*

### Des recherches très actives

Les connaissances sur les glycoséoses musculaires et le développement de leurs traitements progressent d'année en année. Le nombre de publications scientifiques et d'essais cliniques en témoignent.

**231** publications scientifiques sur les glycoséoses  
(musculaires et non musculaires) entre mai 2019 et mai 2020  
**dont 51** sur la maladie de Pompe

**+ de 40** essais cliniques dans les glycoséoses  
musculaires en cours ou en préparation dans le monde  
au 31 mai 2020  
**dont 5** en France



## Les glycogénoses musculaires

Maladies rares, les glycogénoses musculaires sont d'origine génétique. Elles sont dues à des anomalies de l'ADN (mutations).

### Une accumulation de glycogène

Ces anomalies génétiques concernent des gènes qui codent des enzymes impliquées dans différentes étapes du métabolisme du glycogène musculaire, une forme de réserve énergétique de l'organisme. Elles entraînent une altération des réactions chimiques de mise en réserve, de déstockage ou de recyclage du glycogène.

#### Le glycogène dans les glycogénoses musculaires

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.

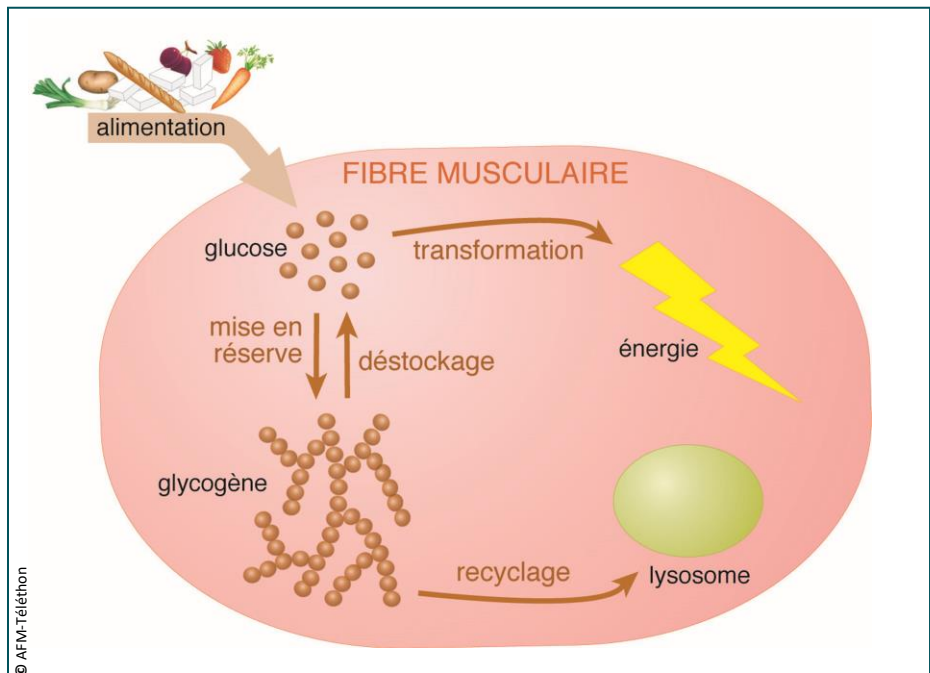
Lors de l'exercice physique, le glycogène est transformé en énergie (ATP) utilisable par les muscles, grâce à une série de réactions biochimiques qui font intervenir plusieurs enzymes (déstockage).

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 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...).

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



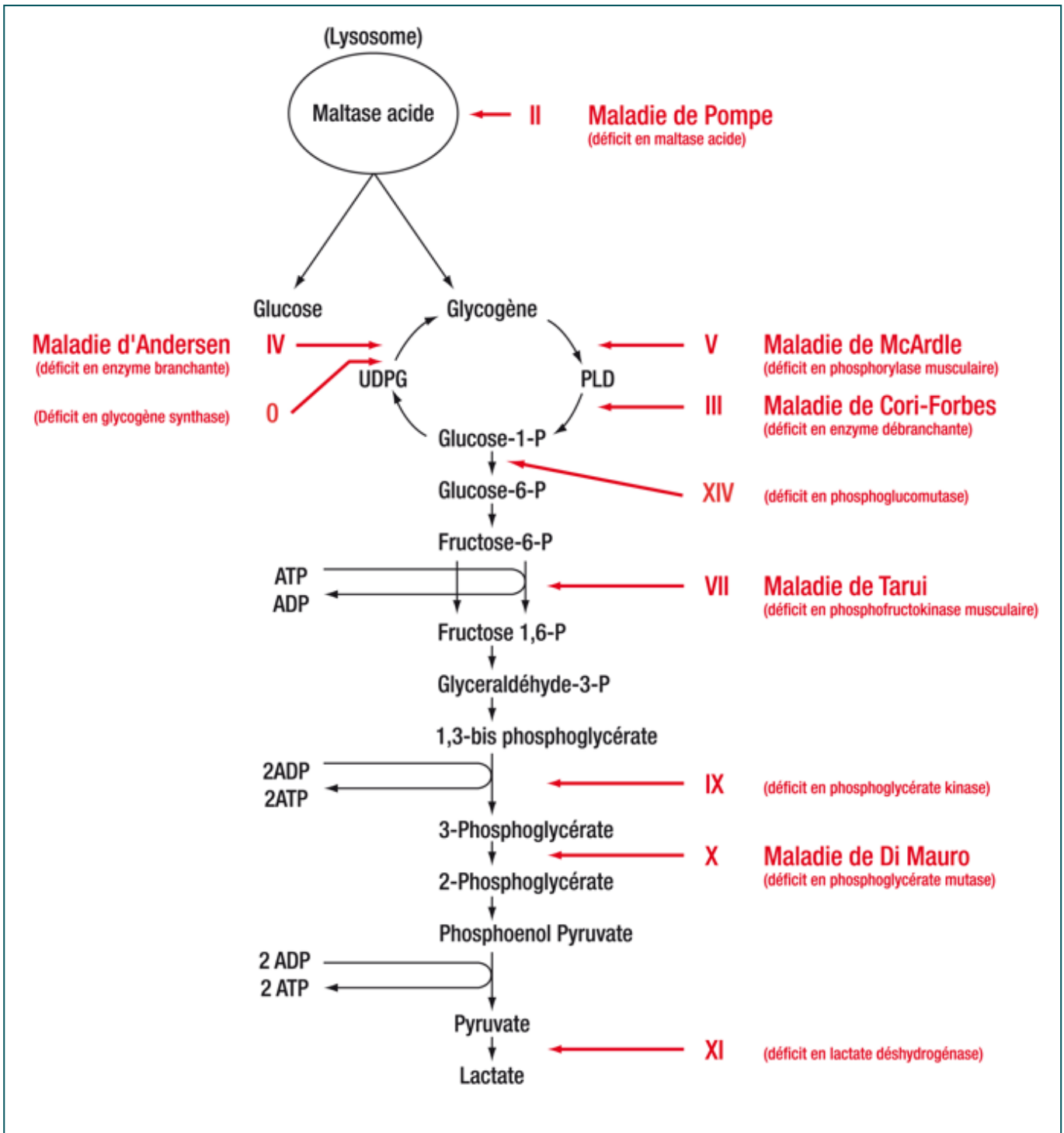
#### Métabolisme du glycogène

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



- Les différents types de glycogénoses musculaires se distinguent par le gène qui est muté, et l'enzyme qu'il code.

Type de glycogénose	Gène	Enzyme
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 recherches et des résultats dans la maladie de Pompe

La maladie de Pompe (ou glycoséose de type II) est une maladie génétique héréditaire qui se transmet selon le mode autosomique récessif. Cette glycoséose a la particularité d'être aussi une maladie lysosomale.

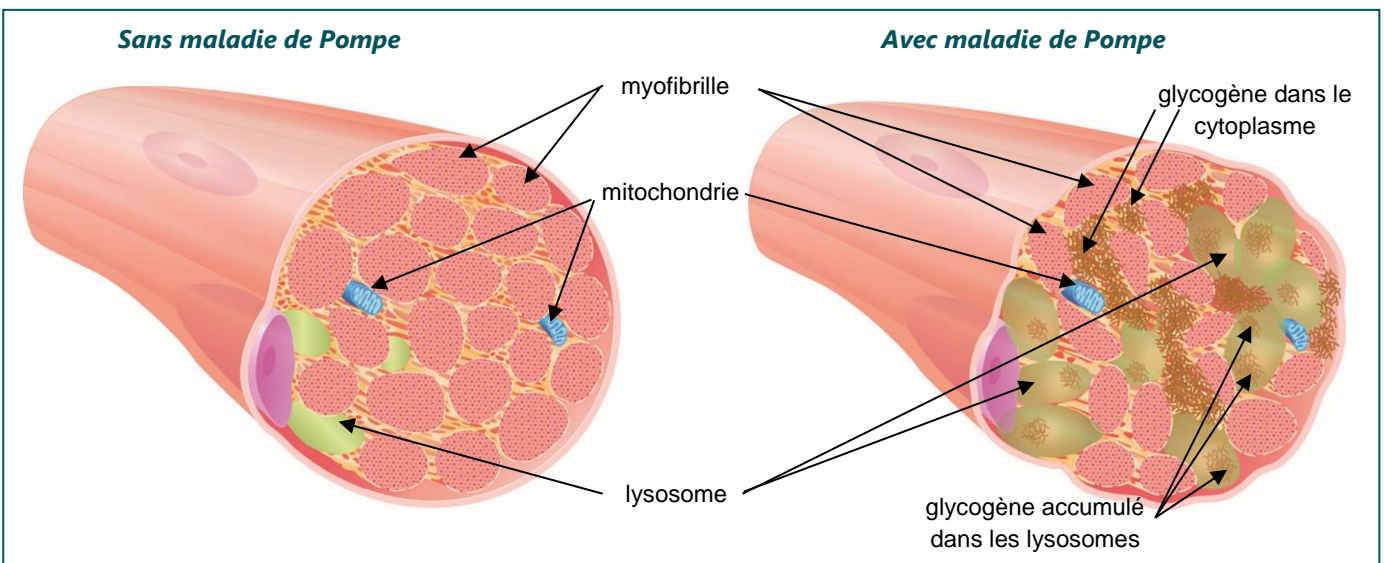
- Elle est due à des anomalies du **gène GAA**, qui code une enzyme : l'alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Cette enzyme est responsable de la dégradation du glycogène en glucose dans un compartiment de la cellule appelé le lysosome.

### Zoom sur les lysosomes

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.

- 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...).



### 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.

- Il existe plusieurs formes de maladie de Pompe, selon l'âge d'apparition des premières manifestations :
  - la forme à **début précoce** ou forme **infantile** (*infantile onset Pompe disease* ou *IOPD* en anglais) qui débute avant l'âge d'un an,



- la forme **à début tardif** (*late onset Pompe disease* ou *LOPD* en anglais) qui peut survenir soit avant l'âge de 20 ans (forme **juvénile**), soit après (forme **adulte** qui est la plus fréquente).

▪ La maladie de Pompe bénéficie d'un traitement spécifique. Disponible depuis 2006, il s'agit d'une enzymothérapie substitutive (*enzyme replacement therapy* ou ERT en anglais) qui vise 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'alglucosidase alfa**.

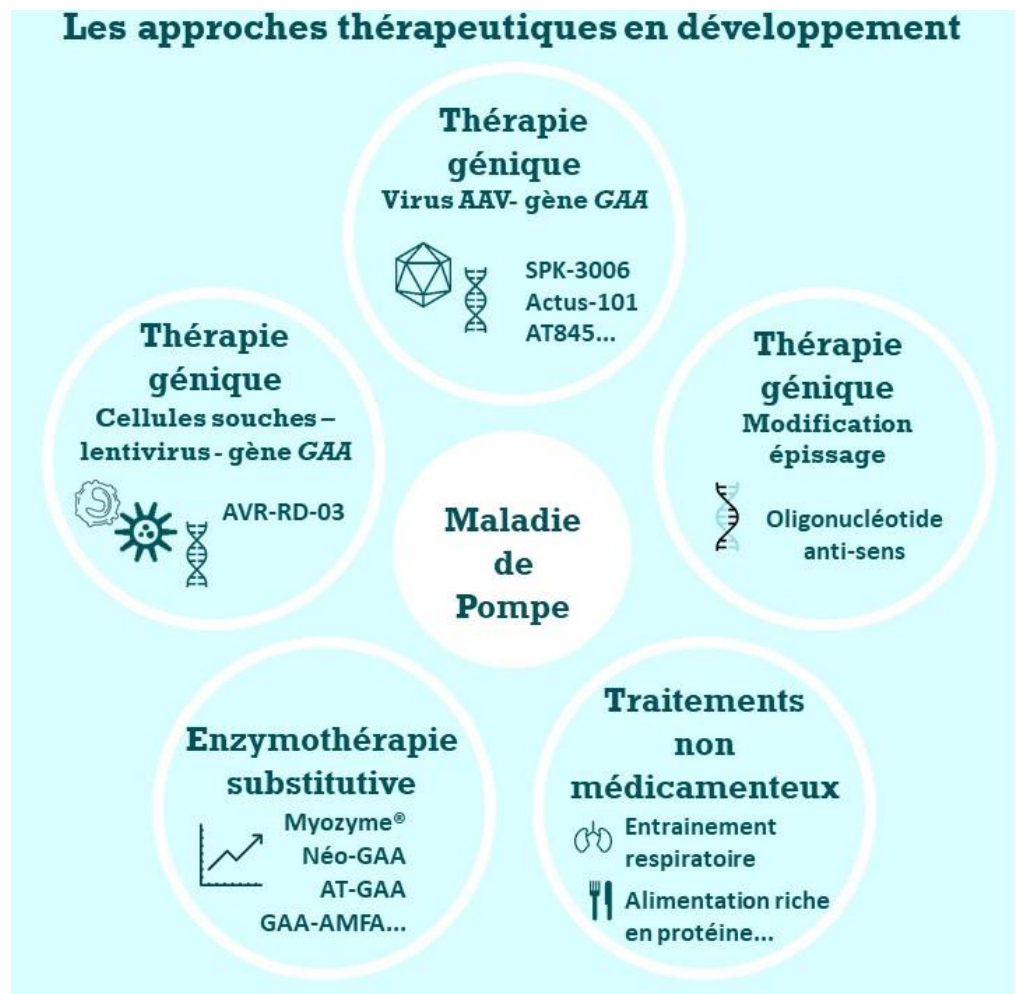
Commercialisée en France sous le nom de **Myozyme®** par le laboratoire Genzyme-Sanofi, l'alglucosidase alfa a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) comme traitement enzymatique substitutif à long terme des formes infantile et tardive de la maladie de Pompe.

**Les traitements à l'étude**

La recherche thérapeutique se poursuit dans la maladie de Pompe. Différentes pistes sont développées. Elles visent :

- soit à améliorer l'enzymothérapie substitutive (enzyme de nouvelle génération, association à des molécules qui augmentent son activité...)
- soit à trouver de nouveaux moyens de traitement (thérapie génique...).

*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.*

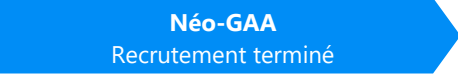

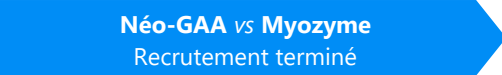
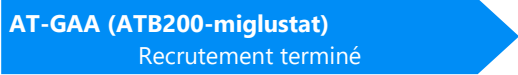







## Les essais cliniques en France

Un essai clinique consiste à tester un traitement potentiel afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie donnée. Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.


TITRE DE L'ESSAI Participants	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE			STATUT RÉGLEMENTAIRE
		PHASE I	PHASE II	PHASE III	
<b>Essai NEO-EXT</b> Extension en ouvert à long terme (8 ans) de l'essai NEO1 n=19 Forme à début tardif	<b>Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération</b>	 <p><b>Néo-GAA</b> Recrutement terminé</p>			<b>Statut de médicament orphelin en Europe</b>
<b>Essai Mini-COMET</b> n=22 Forme infantile répondant mal à l'alglucosidase α (Myozyme®) 6 mois à 17 ans	<b>Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération</b>	 <p><b>Néo-GAA</b> Recrutement terminé</p>			<b>Statut de médicament orphelin en Europe</b>
<b>Essai COMET</b> Avalglucosidase α (Néo-GAA) <i>versus</i> alglucosidase α (Myozyme®) n=102 Forme à début tardif 3 ans et plus	<b>Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération</b>	 <p><b>Néo-GAA vs Myozyme</b> Recrutement terminé</p>			<b>Statut de médicament orphelin en Europe</b>
<b>Essai PROPEL</b> AT-GAA (ATB200-miglustat) <i>versus</i> alglucosidase α n=123 Forme à début tardif 18 ans et plus	<b>Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération avec protéine chaperonne</b>	 <p><b>AT-GAA (ATB200-miglustat)</b> Recrutement terminé</p>			<b>Statut de médicament orphelin en Europe</b>
<b>Extension de l'essai PROPEL</b> En ouvert, durée de 4 ans n= 123	<b>Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération avec protéine chaperonne</b>	 <p><b>AT-GAA</b> Recrutement en cours</p>			<b>Statut de médicament orphelin en Europe</b>

### 2020, une année particulière

La pandémie de Covid-19 a impacté les essais cliniques menés dans toutes les maladies, et notamment dans les glycogénoses. Certains essais ont été interrompus de façon temporaire. D'autres ont suspendu les inclusions de nouveaux participants. D'autres enfin n'ont pas débuté à la date initialement prévue.

## L'enzymothérapie par alglucosidase alfa

### Des essais en cours

 L'alglucosidase alfa (Myozyme®) dispose d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2006 pour la forme infantile et 2011 pour la forme tardive de la maladie. Elle continue de faire l'objet d'études notamment pour évaluer ses effets et sa tolérance sur une plus longue durée.



<b>Suivi à long terme sous enzymothérapie substitutive</b> Suivre au long cours des personnes traitées par enzymothérapie substitutive [NCT02399748] (Promoteur : National Taiwan University Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	50 (enfant, adulte)	Taiwan	10 ans	Avril 2007 - Décembre 2026

<b>Réponse musculaire à l'enzymothérapie substitutive</b> Évaluer les effets du traitement sur les muscles (changements morphologiques) de personnes de tous âges atteintes d'une maladie de Pompe [NCT00713453] (Promoteur : National Taiwan University Hospital)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	16 (enfant, adulte)	Taiwan	6 mois	Janvier 2007 - Décembre 2019

Un essai clinique de **phase IV** est réalisé après la mise sur le marché du médicament. Son objectif est d'affiner la connaissance du médicament (risques, bénéfices, conditions d'utilisation optimales), de mieux évaluer sa place dans la stratégie thérapeutique de la maladie ciblée et d'argumenter la révision de son autorisation de mise sur le marché (AMM) tous les 5 ans. Tant que le médicament est disponible sur le marché, les études de phase IV ne sont jamais terminées.

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

<b>Croissance et développement sous alglucosidase alfa dans la forme infantile de la maladie de Pompe (phase IV)</b> Suivre la taille, le poids, le périmètre crânien, le développement moteur et cognitif d'enfants traités par alglucosidase alfa avant l'âge de 1 an [NCT00486889] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai en cours, recrutement terminé	30 (moins de 2 ans)	États-Unis	Jusqu'à 10 ans	Août 2008 – Avril 2023

<b>Efficacité et sécurité d'utilisation de l'alglucosidase alfa dans la forme infantile de la maladie de Pompe (phase IV)</b> Évaluer les effets et la tolérance de l'enzymothérapie substitutive chez des nourrissons qui débutent le traitement [NCT03687333] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	10 (moins de 1 an)	Chine	1 an	Décembre 2018- Décembre 2021



<b>Essai PAPAYA de phase IV sur la pharmacocinétique de l'αglucosidase alfa</b> Évaluer le devenir du médicament dans l'organisme et son lien potentiel avec le taux d'anticorps anti-αglucosidase alfa [NCT01410890] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	20 (enfant, adulte)	International (mais pas en France)	1 jour	Novembre 2014- Octobre 2020

**Des recherches pour comprendre et modérer la réponse immunitaire**

L'efficacité de l'αglucosidase alfa (Myozyme®) s'avère variable d'une personne à l'autre. Différentes équipes cherchent à savoir pourquoi, et notamment à préciser le rôle de différents facteurs susceptibles d'influencer les effets de l'enzymothérapie substitutive.

- Le statut « CRIM négatif » (CRIM pour *cross- reactive immunological material*) figure parmi ces facteurs dans la forme infantile de la maladie.

**Le statut CRIM à la loupe**

- Un enfant « CRIM négatif » ne produit pas du tout d'α-glucosidase acide, l'enzyme naturelle déficiente dans la maladie de Pompe. Son système de défense risque donc de prendre l'enzyme recombinante (Myozyme®) pour un élément « étranger » au corps et de produire des anticorps pour la neutraliser, d'où l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur préalable à l'enzymothérapie, pour freiner le système immunitaire.
- Un enfant qui produit de la GAA, que ce soit en quantité infime ou plus importante, et que cette enzyme soit fonctionnelle ou pas, est « CRIM positif » (CRIM+). Son système immunitaire reconnaît l'enzyme recombinante (Myozyme®) comme « familière ».

- Deux essais cliniques en cours explorent le statut CRIM et l'effet des traitements actifs sur le système immunitaire.

<b>Détermination du statut CRIM et suivi longitudinal</b> Valider une méthode de détermination du statut CRIM sur prise de sang, rechercher des corrélations entre ce statut et le génotype d'une part, la réponse au Myozyme® d'autre part, avec ou sans immunosuppresseurs, évaluer le rôle de la réponse immunitaire au traitement [NCT01665326] (Promoteur : Duke University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	300 (moins de 18 ans)	États-Unis	Jusqu'à 10 ans	Septembre 2009 – Août 2020



**Essai de phase IV sur l'immunomodulation dans la maladie de Pompe**  
 Évaluer les effets sur le taux d'anticorps anti-alglucosidase alfa de traitements qui modulent l'activité du système immunitaire (rituximab, immunoglobulines, bortézomib, méthotrexate) [NCT02525172]  
 (Promoteur : National Taiwan University Hospital)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	8 (enfant, adulte)	Taiwan	6 mois	Août 2015 - Juillet 2020

### Traiter l'enfant plus fort et plus tôt

L'enzymothérapie substitutive est habituellement prescrite à la dose de 20 mg/kg toutes les deux semaines. Plusieurs équipes avaient déjà publié sur les résultats positifs d'un traitement précoce par Myozyme® à des doses supérieures chez quelques enfants atteints de maladie de Pompe avec atteinte cardiaque majeure. Plusieurs publications scientifiques parues ces 12 derniers mois confortent cette possibilité thérapeutique.

- Taiwan a mis en place en 2008 un dépistage néonatal de la maladie de Pompe, ce qui permet de traiter les nourrissons atteints de forme infantile à un âge très précoce.

Dans un article paru en avril 2020, une équipe Taiwanaise rapporte les résultats du suivi d'un groupe des 28 enfants diagnostiqués grâce au dépistage néonatal et traités par alglucosidase alfa. Cinq nourrissons ont débuté l'ERT à dose élevée (*a minima* 40 mg/kg toutes les 2 semaines). Vingt-trois nourrissons ont eu une dose initiale habituelle, augmentée ensuite (jusqu'à 40 mg/kg/2 semaines ou 20 mg/kg/semaine) chez 22 enfants en raison d'une aggravation. Une enzymothérapie à forte dose instaurée immédiatement après le dépistage néonatal semble s'être montrée plus efficace sur le plan moteur.

#### **Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences.**

Chien YH, Tsai WH, Chang CL, et al.

*Molecular Genetics and Metabolism Reports* 23 (2020) 100591.

- Une équipe américaine a étudié de façon rétrospective l'évolution de 11 personnes dont la maladie de Pompe a débuté dans l'enfance (forme infantile ou juvénile). Elles ont bénéficié, à un moment donné, d'une dose plus élevée d'enzymothérapie (jusqu'à 40 mg/kg par semaine) avec une bonne tolérance et des résultats positifs sur les plans moteurs, de la force des muscles de la langue et des tests de la fonction pulmonaire.

#### **Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature.**

Khan AA, Case LE, Herbert M et al.

*Genet Med.*, 2020 May;22(5):898-907.

- Des médecins néerlandais ont comparé l'évolution à long terme d'enfants atteints d'une forme infantile classique de maladie de Pompe et traités, pour 6 d'entre eux, par 20 mg/kg d'alglucosidase alfa toutes les 2 semaines, et pour 12 d'entre eux, par 40 mg/kg/semaine. Ceux qui ont reçu la dose la plus forte ont une meilleure survie (92% *versus* 66%), ont moins souvent besoin d'assistance ventilatoire (survie sans ventilateur de 92% *versus* 50%) et sont plus souvent capables de marcher à l'âge de 3 ans (92% vs 33%).



**Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic infantile Pompe patients.**

Poelman E, van den Dorpel J, Hoogeveen-Westerveld M et al.  
*J Inherit Metab Dis.* 2020;10.1002/jimd.12268.

**Les effets à long terme se précisent**

Au Japon, où le Myozyme<sup>®</sup> est utilisé depuis 2007, une étude a évalué sa sécurité d'utilisation au long cours (9 ans) chez 73 enfants, adolescents et adultes atteints de maladie de Pompe : 10 formes infantiles, 42 formes juvéniles et 21 formes de l'adulte.

- Parus en décembre 2019, les résultats de cette étude indiquent une bonne tolérance de l'enzymothérapie au long cours. Aucun effet secondaire (urticatoire, fièvre...) n'a nécessité l'arrêt du traitement. Du point de vue des médecins, la maladie est stabilisée ou améliorée dans la majorité des cas (86,1%). Tous les participants atteints d'une forme infantile de la maladie sont en vie après 9 ans.

**Long-term observation of the safety and effectiveness of enzyme replacement therapy in japanese patients with Pompe disease: results from the post-marketing surveillance.**

Nagura H, Hokugo J, Ueda K.  
*Neurol Ther.* 2019 Dec;8(2):397-409.

- En 2008, les résultats de l'essai LOTS (*Late-Onset Treatment Study*) avaient démontré l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive dans la forme adulte de la maladie de Pompe. Une équipe franco-néerlandaise a suivi, pendant 10 ans, 30 personnes ayant participé à l'essai LOTS pour évaluer les effets du traitement par Myozyme<sup>®</sup> à long terme.
- Les résultats de cette étude montrent que, pendant les premières années de traitement (3 à 5 ans en moyenne), le Myozyme<sup>®</sup> améliore l'état de santé : 93% des personnes traitées marchent plus facilement et/ou respirent mieux. Dans un second temps l'atteinte musculaire et/ou respiratoire s'aggrave à nouveau malgré le traitement, mais plus lentement qu'en l'absence de Myozyme<sup>®</sup>.
- Il existe une grande variabilité dans la réponse au traitement d'une personne à l'autre, et aucun des paramètres analysés (nature des anomalies génétiques, gravité des symptômes au début du traitement...) ne suffit à expliquer ces différences ni ne permet de savoir à l'avance quels bénéfices une personne retirera du traitement par Myozyme<sup>®</sup>.

**Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease.**

Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al.  
*Neurology.* 2019;93(19):e1756-e1767.

**Le salbutamol améliorerait l'effet de l'enzymothérapie chez l'adulte**

Des travaux réalisés chez la souris, ainsi qu'une première étude pilote menée chez 7 personnes atteintes de maladie de Pompe à début tardif, avaient mis en évidence une amélioration de l'efficacité de l'enzymothérapie par l'ajout de salbutamol (albutérol), un médicament utilisé dans l'asthme.



Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du principe actif et ceux du placebo.

Un essai de **phase I/II** vise à démontrer 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.

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, AFM-Téléthon.

Aux États-Unis, 12 personnes atteintes de maladie de Pompe à début tardif et traitées par ERT depuis cinq ans en moyenne ont participé à un essai clinique de phase I/II ([NCT01885936](#)) évaluant les effets d'un traitement additionnel par salbutamol à libération prolongée contre placebo. Publiés fin 2019, les résultats de cet essai montrent que l'ajout de salbutamol est bien toléré. Les fonctions motrice et respiratoire se sont significativement améliorées chez les participants ayant reçu du salbutamol, comparés à ceux sous placebo.

**Improved muscle function in a phase I/II clinical trial of albuterol in Pompe disease.**

Koeberl DD, Case LE, Desai A et al  
Mol Genet Metab. 2019 (Dec). pii: S1096-7192(19)30720-6.

**Le clenbutérol de nouveau à l'essai**



Comme le salbutamol, le clenbutérol appartient à la famille thérapeutique des agonistes des récepteurs  $\beta$ -2 adrénergiques et est utilisé pour dilater les bronches des personnes asthmatiques. Il a également des effets musculaires, à l'origine de son utilisation comme produit dopant.

Le clenbutérol a déjà été évalué dans le cadre d'un essai de phase I/II, contre placebo, mené aux États-Unis chez 11 personnes atteintes de maladie de Pompe à début tardif et traitées par enzymothérapie substitutive ([NCT01942590](#)).

Les résultats de cet essai ont montré, après un an de traitement, une amélioration biochimique (activité de la GAA augmentée, diminution du glycogène à la biopsie musculaire) et clinique (amélioration des fonctions motrice et pulmonaire) chez les participants sous clenbutérol par rapport à ceux qui ont reçu le placebo.

**Correction of biochemical abnormalities and improved muscle function in a phase I/II clinical trial of clenbuterol in Pompe disease.**

Koeberl DD, Case LE, Smith EC et al  
Mol Ther. 2018 (Septembre)

Un nouvel essai clinique du clenbutérol contre placebo va débuter aux États-Unis (*Duke University*).

Essai de phase II				
Évaluer la sécurité et l'efficacité sur la fonction motrice du clenbutérol versus placebo chez l'adulte atteint de forme tardive sous enzymothérapie substitutive [ <a href="#">NCT04094948</a> ] (Promoteur : <i>Duke University</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai en préparation	40 (18 ans et plus)	États-Unis	1 an	Août 2020 – Juin 2023

**L'arrêt à l'âge adulte en questions**

L'absence d'efficacité, la lourdeur ou la mauvaise tolérance de l'enzymothérapie, voire la lassitude sont, chez l'adulte, des motifs d'arrêt du traitement, lequel relève d'une décision médicale en accord avec la personne malade.

Dans un article publié en novembre 2019, des médecins néerlandais font état de leur expérience en ce domaine. Sur 111 adultes atteints de forme tardive de maladie de Pompe qui ont bénéficié de l'enzymothérapie



substitutive, 24 l'ont interrompu (21%) : 10 pour des raisons médicales ou personnelles, 14 du fait de leur décès. Dix de ces 14 personnes étaient déjà sévèrement atteintes à l'initiation du traitement et leur décès est dû aux conséquences de la maladie de Pompe.

Le suivi (de 1,3 à 8 ans) de 3 des 14 malades qui ont arrêté le traitement pour des raisons médicales ou personnelles n'a pas mis en évidence d'aggravation plus rapide après l'arrêt du traitement.

**Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: evaluating the European Pompe Consortium stop criteria.**

van Kooten HA, Harlaar L, van der Beek NA et al.

*Neuromuscul Disord.* 2019 (Nov). pii: S0960-8966(19)31205-2.

## Des enzymothérapies de nouvelle génération

Des traitements en développement dans la maladie de Pompe ont pour objectif d'améliorer l'enzymothérapie substitutive grâce des enzymes recombinantes de nouvelle génération, associées ou non à des molécules qui ont pour but d'en augmenter l'efficacité.

### 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, ce médicament est développé pour toutes les formes de maladie de Pompe. Comme le Myozyme<sup>®</sup>, il est administré, en perfusion toutes les deux semaines. Les autorités de santé européennes lui ont attribué le statut de médicament orphelin dès 2014.

- Un premier essai clinique nommé **NEO1** a été mené dans huit pays, dont la France, chez 24 personnes atteintes d'une **forme tardive** de la maladie. La Néo-GAA a été bien tolérée et les paramètres d'efficacité (fonction pulmonaire, capacité fonctionnelle motrice) sont restés stables ou se sont améliorés.

**Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study.**

Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ et al.

*Neuromuscul Disord.* 2019 (Mars)

- Sur les 24 participants de l'essai NEO1, 19 ont poursuivi avec sa phase d'extension, appelée **NEO-EXT**, qui est toujours en cours, avec l'objectif d'évaluer la sécurité et le devenir de la Néo-GAA dans l'organisme (pharmacocinétique) à long terme, sur une période de 8 ans, à la dose de 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

- Dans un communiqué de presse diffusé en février 2020 à l'occasion du 16<sup>e</sup> *WORLD Symposium* annuel, le laboratoire *Genzyme-Sanofi* rapporte de nouvelles données préliminaires de NEO-EXT. À 5,5 ans de traitement, les résultats de sécurité de l'avalglucosidase alfa sont cohérents avec ceux de l'essai NEO1 (bonne tolérance). Le candidat médicament a entraîné une stabilisation des fonctions respiratoire (évalué par la capacité vitale) et motrice (test de 6 minutes de marche) chez tous les participants, comparé à l'histoire naturelle de la maladie.

**Avalglucosidase alfa showed positive exploratory efficacy and was well-tolerated in Phase 2 trials in Pompe Disease.**

Communiqué de presse de Sanofi-Genzyme du 10 février 2020

*La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.*



<b>Essai NEO-EXT de phase II/III en ouvert</b> Évaluer la sécurité d'utilisation et la diffusion dans l'organisme de la Néo-GAA à long terme [NCT02032524] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	19 (enfant, adulte)	Europe (dont la France), États-Unis, Royaume-Uni	8 ans	Février 2014 – Décembre 2021

*La **créatine phosphokinase** (CPK ou créatine kinase, CK) est une enzyme musculaire qui joue un rôle dans la production d'énergie directement utilisable par les cellules. Abondamment présente dans les cellules musculaires, elle est libérée dans la circulation sanguine en cas d'atteinte musculaire. Son dosage dans le sang est utile au diagnostic de certaines myopathies.*

*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, AFM-Téléthon.

▪ Dans le même communiqué de presse, le laboratoire Genzyme-Sanofi publie aussi des résultats préliminaires de l'essai de phase II **Mini-COMET**, mené chez 22 enfants ou adolescents atteints d'une **forme infantile** de maladie de Pompe. Ils étaient tous traités par Myozyme® avant leur inclusion mais ce traitement n'avait eu qu'une efficacité partielle ou n'avait pas empêché la maladie de progresser. Six mois d'avalglucosidase alfa ont été bien tolérés à la dose de 20 ou de 40 mg/kg toutes les deux semaines. Tous les participants, sous avalglucosidase alfa comme sous alglucosidase alfa, ont connu une baisse ou une stabilisation des biomarqueurs de la maladie (créatine kinase et tétraglucose) mais leur réduction a été beaucoup plus marquée chez les enfants qui ont reçu la Néo-GAA.

<b>Essai Mini-COMET de phase II</b> Évaluer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de la Néo-GAA chez des enfants ayant déjà été traités par Myozyme® [NCT03019406] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	22 (de 6 mois à 17 ans)	France, États-Unis, Japon, Royaume-Uni, Taïwan	Jusqu'à 7 ans	Octobre 2017 – Décembre 2024

▪ Un troisième essai en cours, nommé **COMET**, compare la Néo-GAA au Myozyme® chez une centaine d'enfants et d'adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe et n'ayant jamais été traités par enzymothérapie substitutive. La France participe à cet essai international, dont des résultats préliminaires sont attendus pour le dernier trimestre 2020.





### Essai COMET de phase III

Comparer la sécurité d'utilisation et l'efficacité de la Néo-GAA à celles du Myozyme® chez des personnes n'ayant jamais été traitées par Myozyme®

[NCT02782741]


(Promoteur : Genzyme-Sanofi)


Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	102 (3 ans et plus)	International y compris en France	Jusqu'à 6 ans	Octobre 2016 – Septembre 2024

**WEB** [www.afm-telathon.fr/maladie-pompe-neogaa-essai-comet-100542](http://www.afm-telathon.fr/maladie-pompe-neogaa-essai-comet-100542)

### L'AT-GAA (ATB200 + AT2221)

Développé par le laboratoire *Amicus therapeutics*, l'AT-GAA associe une nouvelle enzyme de remplacement de la GAA (l'ATB200) à une protéine chaperonne (AT2221 ou miglustat). Les autorités de santé américaines, puis européennes lui ont accordé en 2017 et en 2018 la désignation de médicament orphelin

 L'enzyme **ATB200** comporte plus de sucres (mannose 6-phosphate) à sa surface, ce qui lui permettrait de mieux pénétrer jusqu'aux lysosomes. Elle est administrée par voie intraveineuse.

 La molécule chaperonne **AT2221** permet aux protéines (par exemple des enzymes) en cours de synthèse de prendre leur bonne forme dans l'espace. Elle est prise par voie orale.

- Des résultats d'essais précliniques de l'ATB200-AT2221, publiés en mars 2019, ont montré que cette association s'avère plus efficace que l'α-glucosidase alfa (Myozyme®) pour réduire la quantité de glycogène accumulée dans les lysosomes et les résidus d'autophagie dans les muscles de souris modèles de maladie de Pompe.

#### Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease.

Xu S, Lun Y, Frascella M et al.  
*JCI Insight.* 2019;4(5):e125358.

- En juin 2020, une équipe de chercheurs américains a publié les résultats d'une nouvelle étude menée dans un modèle murin de maladie de Pompe. Ils montrent que l'AT-GAA, contrairement à l'enzymothérapie actuelle, non seulement corrige totalement l'accumulation de glycogène dans les lysosomes, mais qu'elle corrige ou améliore aussi la cascade d'événements qui en résultent dans les cellules musculaires : défaut d'autophagie, altérations du métabolisme énergétique...

#### Enzyme replacement therapy can reverse pathogenic cascade in Pompe disease.

Meena NK, Ralston E, Raben N, Puertollano R  
*Molecular Therapy: Methods & Clinical Development* (2020)

Un essai de phase I/II de l'enzyme recombinante ATB200 seule ou en association à la protéine chaperonne AT2221 (AT-GAA) est en cours dans six pays (mais pas en France) chez des adultes atteints de maladie de Pompe.

- Des résultats préliminaires de cet essai ont été communiqués lors du 24<sup>e</sup> congrès annuel de la *World Muscle Society*, en octobre 2019 à Copenhague (Danemark).

*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.

*Les études précliniques ont pour objectifs d'apporter la preuve de principe de l'intérêt et de l'efficacité du candidat-médicament, d'évaluer son absence de toxicité, son devenir dans l'organisme et son mode d'administration, de définir les doses optimales et les critères d'évaluation de ses effets. Pour cela, les chercheurs vont tester le traitement sur des cellules et/ou des modèles animaux.*

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

*Un essai de phase I/II vise à démontrer 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.



Un **marqueur biologique**, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

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.

Un **essai en ouvert** est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.

L'AT-GAA serait bien toléré et entrainerait une amélioration durable (2 ans) de la distance parcourue au test de 6 minutes de marche, une amélioration ou une stabilisation de la fonction respiratoire, et une réduction des marqueurs biologiques de la maladie (CPK et tétraglycose), tant chez les participants naïfs de toute enzymothérapie que chez ceux sous une autre enzymothérapie substitutive avant le début de l'essai.

**First-in-human study of ATB200/AT2221 in patients with Pompe disease: 24 - month functional assessment results from the ATB200-02 trial.**

Schooser B, Kishnani P, Bratkovic D et al.  
Présentation lors du 24<sup>e</sup> congrès de la WMS

**Amicus Therapeutics announces additional positive data in Pompe disease phase 1/2 study of AT-GAA at the 24th international annual congress of the World Muscle Society.**

Amicus therapeutics  
Communiqué de presse du 2 octobre 2019

<b>Essai ATB200-02 de phase I/II</b>				
Évaluer la tolérance, la sécurité d'utilisation et la diffusion dans l'organisme de doses croissantes de l'ATB200 seul puis associé à l'AT2221 [NCT02675465] (Promoteur : Amicus Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé. Essai en cours	28 (de 18 à 65 ans)	International (mais pas en France)	24 mois, puis tous les 6 mois	Janvier 2016 – Septembre 2021

- Un essai de grande ampleur (phase III) a débuté fin 2018. Il compare l'AT-GAA à l'αglucosidase alfa dans la forme tardive de la maladie de Pompe et compte 59 centres investigateurs, dont 5 en France. Son recrutement est terminé depuis fin 2019. Ses résultats sont attendus pour le premier semestre 2021.

**Amicus therapeutics provides updates on clinical, regulatory and manufacturing advancements for AT-GAA for Pompe disease.**

Amicus therapeutics  
Communiqué de presse du 7 janvier 2020.

<b>Essai de phase III (PROPEL ou ATB200-03)</b>				
Comparer l'efficacité et la tolérance de l'AT-GAA comparées à celles de l'αglucosidase alfa (Myozyme®) associé à un placebo, dans la forme tardive de la maladie de Pompe [NCT03729362] (Promoteur : Amicus Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	123 (à partir de 18 ans)	International (dont la France)	1 an	Décembre 2018 – Janvier 2021

- Les participants de l'essai PROPEL peuvent participer à son extension en ouvert, qui a débuté fin 2019.



<b>Essai en ouvert de phase III</b> Évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'AT-GAA [NCT04138277] (Promoteur : Amicus Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	123 (à partir de 18 ans)	International	Jusqu'à 4 ans	Déc. 2019 – Déc. 2023

- En parallèle, un essai clinique de phase III en ouvert nommé « ZIP » a débuté pour évaluer l'AT-GAA chez des enfants et des adolescents atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe, déjà traités ou non par enzymothérapie substitutive.

<b>Essai ZIP de phase III en ouvert</b> Évaluer la diffusion dans l'organisme, la sécurité d'utilisation et l'efficacité de l'AT-GAA [NCT03911505] (Promoteur : Amicus Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	14 (de 12 à 17 ans)	Canada, États-Unis, Taïwan	1 an	Février 2020 – Septembre 2021

- Le laboratoire *Amicus therapeutics* a également ouvert un programme d'accès étendu (EAP ou *Expanded Access Program* en anglais) pour l'AT-GAA (NCT03865836) destiné aux enfants et aux adultes atteints de maladie de Pompe et qui ne remplissent pas les critères d'éligibilité des différents essais du laboratoire et dont l'état de santé décline sous Myozyme®.

### La GAA-AMFA en préclinique

Une autre approche, développée par la société montpelliéraine NanoMedSyn, consiste à coupler l'enzyme recombinante à un analogue de synthèse du mannose 6-phosphate (M6P) nommé AMFA (pour *Analogue of M6P Functionalized on Aglycone*). L'AMFA cible le récepteur cellulaire du M6P, lequel est impliqué dans la pénétration des enzymes dans les lysosomes. Le couplage GAA-AMFA pourrait ainsi améliorer l'entrée de l'enzyme recombinante dans les cellules et dans les lysosomes.

- En 2016, le GAA-AMFA a obtenu le statut de médicament orphelin de l'Agence européenne des médicaments dans la maladie de Pompe.
- En septembre 2019, une équipe de recherche a publié les résultats d'études *in vitro* et *in vivo*. Ces travaux démontrent, sur des cellules musculaires de personnes atteintes de maladie de Pompe et sur des souris modèles de la maladie, que la supériorité en termes d'efficacité de la GAA-AMFA sur la GAA recombinante est liée, pour partie, à une meilleure maturation cellulaire de l'enzyme conjuguée.

Cette meilleure maturation serait liée à la moindre sensibilité de la GAA-AMFA aux phosphatases acides lors de son trajet jusqu'aux lysosomes. Les phosphatases acides sont surexprimées dans les maladies lysosomales et cette surexpression nuit à la maturation de la GAA.

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.



### **Mannose 6-phosphonate labelling: A key for processing the therapeutic enzyme in Pompe disease.**

Godefroy A, Daurat M, Da Silva A, et al.  
*J Cell Mol Med.* 2019;23(9):6499-6503.

#### **Le VAL-1221 s'efface**

Mis au point par *Valerion Therapeutics*, le VAL-1221 associe une forme recombinante de GAA à un anticorps (l'anticorps 3E10). Cette association administrée en perfusion avait pour but de permettre à la GAA de mieux pénétrer dans l'ensemble des compartiments de la cellule, y compris dans les lysosomes.

- Des travaux précliniques (cellules, souris modèles) avait montré que non seulement le VAL-1221 dégrade le glycogène dans les lysosomes de manière aussi efficace que l'enzymothérapie de substitution, mais qu'il dégrade aussi le glycogène accumulé dans le cytoplasme des cellules.

- Un essai de phase I/II du VAL-1221 chez des adultes atteints de maladie de Pompe à début tardif avait commencé en 2017 [NCT02898753].

Des résultats préliminaires publiés en février 2019 ont fait état d'une bonne tolérance du VAL-1221 et d'une efficacité dose-dépendante, notamment sur la distance parcourue au test de 6 minutes de marche.

### **Safety and efficacy of VAL-1221, a novel fusion protein targeting cytoplasmic glycogen, in patients with late-onset Pompe disease.**

Kishnani P, Lachmann R, Mozaffar T et al.  
*Mol. Genet. Metab.* 2019 (Février)

Depuis, il n'y a pas eu de nouvelles publications scientifiques ni de communication du laboratoire et le site *Clinicaltrials.gov* affiche aujourd'hui l'essai comme terminé, avec « *clôture de l'entreprise en raison d'un manque de financement* ».

#### **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 (virus inoffensif, vecteur synthétique...).

- Dans la maladie de Pompe, la thérapie génique vise à introduire, à l'aide le plus souvent d'un vecteur viral adéno-associé (AAV), le gène GAA dans les cellules de l'organisme (muscles, foie...) afin de leur faire produire l'enzyme déficiente (alpha-glucosidase acide ou GAA) et de réduire ainsi l'accumulation de glycogène. Cette approche pourrait changer de façon radicale la façon de traiter la maladie de Pompe, en termes pratiques (une seule injection au lieu de perfusions à intervalles réguliers) et d'efficacité.

- Plusieurs équipes de recherche travaillent au développement d'une thérapie génique pour la maladie de Pompe avec des candidats-médicaments à différents stades de développement, mais pour certains déjà en phase d'essais cliniques. Ils diffèrent notamment par le vecteur choisi (AAV2, AAV9...) et la cible préférentielle : cellules du foie (afin de leur faire sécréter de la GAA ensuite libérée dans la circulation sanguine), cellules du système nerveux central, muscles...

- Des défis, communs à toutes les thérapies géniques en développement, restent à relever, comme développer des capacités de production suffisantes pour traiter tous les malades concernés, et maîtriser la réaction immunitaire au vecteur viral qui pourrait survenir lors de l'injection ou de la réinjection d'une thérapie génique.

Un essai de **phase I/II** vise à démontrer 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.

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.



**Progress and challenges of gene therapy for Pompe disease**

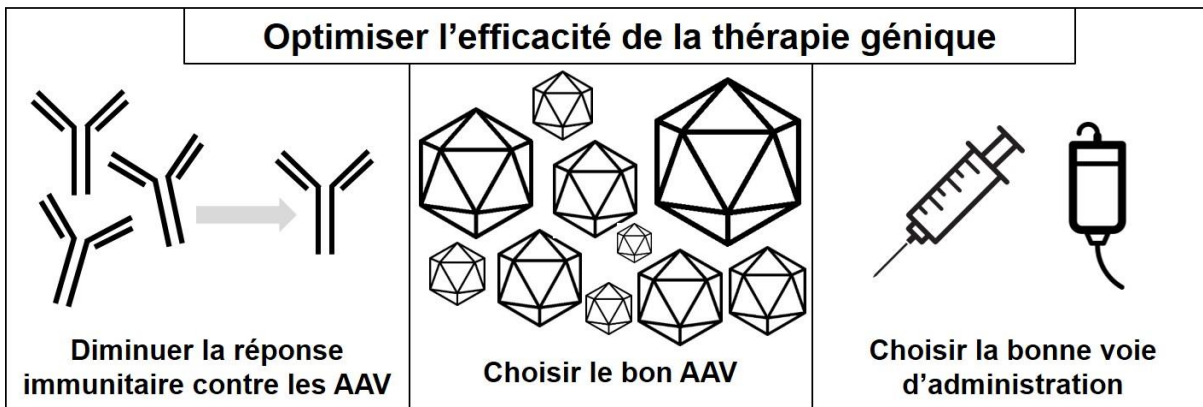
Ronzitti G, Collaud F, Laforet P, Mingozi F.  
Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):287.

**Advancements in aav-mediated gene therapy for Pompe disease.**

Salabarria SM, Nair J, Clement N, et al.  
J Neuromuscul Dis. 2020;7(1):15-31.

**Pompe disease gene therapy: neural manifestations require consideration of CNS directed therapy.**

Byrne BJ, Fuller DD, Smith BK, et al.  
Ann Transl Med. 2019;7(13):290.



**L'immunité contre les AAV**

La population humaine est régulièrement exposée aux virus adéno-associés (AAV). Elle peut ainsi développer une immunité dirigée contre ces germes. Avant toute thérapie génique, certaines personnes présentent donc une immunité préexistante. Elles produisent des anticorps neutralisants capables de détruire les produits de thérapie génique construits avec des AAV, les empêchant d'être efficaces. Ces personnes immunisées ne peuvent participer à des essais cliniques avec AAV.

De la même façon, l'injection d'un produit de thérapie génique dans l'organisme entraîne une réponse immunitaire dirigée contre le vecteur AAV, qui limitera l'efficacité d'une ré-administration du produit.


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.

- En collaboration avec des équipes du CNRS, de l'Inserm et de *Spark Therapeutics*, une équipe de recherche de Généthon est parvenue à inhiber la réponse immunitaire liée aux anticorps dirigés contre les AAV, présents dans le cadre d'une immunité naturelle ou consécutive à une thérapie génique. Les chercheurs ont pour ce faire utilisé une enzyme nommée IdeS (pour *IgG-degrading enzyme of Streptococcus*). Dans des modèles animaux, le traitement par IdeS a entraîné une élimination rapide des anticorps neutralisants anti-AAV et rétablit l'efficacité de la thérapie génique. Publiés en juin 2020, ces résultats ouvrent la possibilité de traiter par thérapie génique un plus grand nombre de personnes atteintes de maladie génétique.

**IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies.**

Leborgne C, Barbon E, Alexander JM, et al.  
Nat Med. 2020; 10.1038/s41591-020-0911-7.

**Le SPK-3006**

 Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, a mis au point une thérapie génique virale adéno-associée (AAV9) pour la maladie de Pompe, puis signé en 2017 un accord de licence avec la société *Spark Therapeutics*



Les **études précliniques** ont pour objectifs d'apporter la preuve de principe de l'intérêt et de l'efficacité du candidat-médicament, d'évaluer son absence de toxicité, son devenir dans l'organisme et son mode d'administration, de définir les doses optimales et les critères d'évaluation de ses effets. Pour cela, les chercheurs vont tester le traitement sur des cellules et/ou des modèles animaux.

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.

pour développer et commercialiser ce traitement, désormais appelé SPK-3006.

- Cette thérapie génique consiste à apporter aux cellules hépatiques, en une seule injection, le gène de la GAA pour leur faire produire et libérer en continu dans le sang une forme stable de cette enzyme à destination de tous les organes et notamment des muscles. Cette approche réduirait le risque de réaction immunitaire
- Lors du 24<sup>e</sup> congrès annuel de la *World Muscle Society* (WMS), en octobre 2019, *Spark therapeutics* a présenté un point d'étape de son projet de thérapie génique et un récapitulatif de ses résultats précliniques. L'administration du candidat médicament augmente la durée de vie, réduit l'accumulation de glycogène et améliore les fonctions cardiaque, respiratoire et musculaire de souris modèles de maladie de Pompe, en comparaison de souris non traitées. Les résultats sur leur force musculaire sont meilleurs avec cette thérapie génique qu'avec l'enzymothérapie substitutive à la dose de 20 mg/kg. Chez des primates non humains, une perfusion unique de SPK-3006 entraîne la sécrétion dose dépendante d'enzyme GAA, dont le taux augmente dans le sang.

**0.6 Pre-clinical development of SPK-3006, an investigational liver-directed AAV gene therapy for the treatment of Pompe disease.**

Armour S, Nordin J, Costa Verdera H et al.

*Neuromuscular Disorders*; 2019 October; 29 (1):S39.

- Avant de lancer son premier essai clinique du SPK-3006, *Sparks Therapeutics* a initié en 2019 l'étude SPK-GAA-100, destinée à évaluer la présence dans le sang d'anticorps neutralisants dirigés contre ce candidat médicament. Trois sites français (Garches, Marseille, Nice) participent à cette étude.

<b>Recherche d'anticorps neutralisant anti SPK-3006</b>				
Rechercher la présence d'anticorps dirigés contre SPK-3006 chez des adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe traités par enzymothérapie substitutive depuis au moins 1,5 an <a href="#">[NCT03893240]</a> (Promoteur : <i>Spark Therapeutics</i> )				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement terminé, essai en cours	60 (plus de 18 ans)	Europe (dont la France), États-Unis,	1 jour	Juin 2019 – Juin 2022

- Au printemps 2020, *Sparks Therapeutics* a lancé un essai clinique nommé RESOLUTE (ou SPK-GAA-101). Il va inclure 20 adultes atteints d'une forme tardive modérée de maladie de Pompe, traités depuis au moins deux ans par enzymothérapie substitutive. Leur recrutement a été suspendu aux États-Unis, en raison de la pandémie de Covid-19. Il n'avait pas encore commencé en Europe, où des sites investigateurs devraient s'ouvrir dans les mois à venir.

**Statement from Spark Therapeutics on COVID-19 and their Pompe program**

Fisher AK.

Lettre publiée par l'International Pompe Association, Mars 2020



<b>Essai RESOLUTE de phase I/II</b>				
Évaluer la sécurité d'utilisation, la tolérance et l'efficacité du SPK-3006 chez des adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe [NCT04093349] (Promoteur : Spark Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement suspendu	20 (plus de 18 ans)	Europe, États-Unis	1 an	Mai 2020 – Mai 2023

Un essai de **phase I/II** vise à démontrer 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.

### L'Actus-101 (ou AAV2/8-LSPHGA)

Mis au point par la *Duke University* (États-Unis), l'Actus-101 est aujourd'hui développé par *Actus therapeutics*, une société d'*Asklepios BioPharmaceutical*. Administré en une seule injection par voie intraveineuse, ce candidat médicament cible également le foie. Il aurait obtenu des autorités de santé américaines la « *fast track designation* », un statut à même de faciliter son développement et d'accélérer l'examen réglementaire de sa demande de commercialisation.

- L'Actus-101 fait l'objet depuis début 2019 d'un essai clinique de phase I/II chez des adultes atteints d'une forme tardive de maladie de pompe et traités par enzymothérapie substitutive depuis au moins 2 ans.

**[AskBio announces first patient dosed with gene therapy in phase 1/2 study of ACTUS-101 in patients with Pompe disease.](#)**

Actus Therapeutics et Asklepios BioPharmaceutical  
 Communiqué de presse, 22 janvier 2019

**[Liver depot gene therapy for Pompe disease.](#)**

Kishnani P, Koeberl D.  
*Ann Transl Med.* 2019 Jul; 7(13): 288.

- Des résultats préliminaires de cet essai ont été communiqués à l'occasion du congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire, mi-mai 2020. Ils portent sur un premier groupe de 3 participants ayant reçu la plus faible dose d'Actus-101 et qui a continué à recevoir, toutes les 2 semaines, l'enzymothérapie substitutive. Elle a pu être arrêtée 6 mois après la perfusion unique d'Actus-101 en raison d'une amélioration de l'activité GAA dans le sang. Les paramètres respiratoires (capacité vitale) et les performances au test de 6 minutes de marche se sont améliorés chez 2 des 3 participants. Aux termes d'un semestre de suivi, aucun effet indésirable en lien avec la thérapie génique n'est survenu.

**[Phase 1 study of gene therapy in late-onset Pompe disease: analyses of safety and secondary endpoints.](#)**

Koeberl, D Smith EC, Case L, et al.  
 Congrès 2020 de l'ASGCT, abstract n°509



<b>Essai de phase I/II en ouvert</b>				
Évaluer la sécurité et l'efficacité de l'Actus-101 chez des adultes atteints de maladie de Pompe à début tardif [NCT03533673] (Promoteur : Asklepios BioPharmaceutical)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	6 (18 ans et plus)	États-Unis	1 an	Novembre 2018 – Mars 2020

### L'AT845



Développé par *Audentes*, une société du laboratoire japonais *Astellas*, l'AT845 est une thérapie génique qui utilise un AAV8 comme vecteur. Administré en une seule injection, il cible les muscles squelettiques et le muscle cardiaque.

- Ses résultats précliniques ont été communiqués en février 2020 lors du 16<sup>e</sup> *WORLD Symposium*. L'administration d'AT845 à des souris modèles de maladie de Pompe entraîne une augmentation de la production de GAA, une réduction de l'accumulation de glycogène dans les muscles squelettiques et cardiaque, ainsi qu'une amélioration fonctionnelle dose-dépendante. Préalable aux essais cliniques, les études de toxicologie menées chez les primates non humains ont montré une bonne tolérance de l'AT845 aux doses thérapeutiques.

#### **Pre-clinical safety and efficacy findings of AT845, a novel gene replacement therapy for Pompe disease targeting skeletal muscle and heart.**

Mavilio F, Cunningham J, Eggers M et al.

*Molecular Genetics and Metabolism*. February 2020; 129(2):S106

- Un essai clinique multicentrique de l'AT845 est en préparation.

<b>Essai FORTIS de phase I/II en ouvert</b>				
Évaluer la sécurité et l'efficacité de l'AT845 chez des adultes atteints de maladie de Pompe à début tardif, marchants ou non [NCT04174105] (Promoteur : Audentes Therapeutics)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Essai en préparation	8 (18 ans et plus)	Non encore précisé	11 mois	Mars 2020 – Mars 2026

### D'autres thérapies géniques en développement

Plusieurs laboratoires ou *biotechs* développent des approches de thérapie génique dans la maladie de Pompe, à l'exemple de *Sarepta*, ou encore d'*Amicus therapeutics*. Ce dernier a présenté en mai 2020 des résultats encourageants d'essais précliniques (souris modèles, primates non humains) lors du 23<sup>e</sup> congrès annuel de l'*American Society of Gene & Cell Therapy* (ASGCT).

#### **Combined CNS and systemic directed gene therapy in a mouse model.**

Hordeaux J, Tuske S, Yu T et al

Présentation d'Amicus à la 23<sup>e</sup> ASGCT Conference





### Prévenir la réaction immunitaire anti-AAV

Dans la maladie de Pompe, le vecteur viral utilisé pour apporter le gène GAA (AAV le plus souvent) peut provoquer une réaction du système de défense de l'organisme. Cette réaction immunitaire chez la personne traitée rendra inefficace la ré-administration ultérieure du produit de thérapie génique, or cette réinjection pourrait être nécessaire pour assurer l'efficacité du traitement sur le long terme, en particulier chez l'enfant.

- Aux États-Unis, un essai clinique évalue, après avoir administré un produit de thérapie génique (AAV9 et GAA) dans le muscle d'une jambe de participants sous traitement immunosuppresseur, les effets d'une seconde administration 4 mois après du même produit dans le muscle de l'autre jambe. La rapamycine fait partie des médicaments immunosuppresseurs explorés par cet essai.

Essai de phase I				
Évaluer les effets de la ré-administration d'un produit de thérapie génique (AAV9-GAA_IM) dans un muscle de la jambe [NCT02240407] (Promoteur : University of Florida)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	7 (de 18 à 50 ans)	États-Unis	1 an et demi	Octobre 2017 – Juin 2021

### Une thérapie génique ex vivo à l'étude

La plupart des thérapies géniques en développement dans la maladie de pompe sont dites « in vivo » : elles consistent à injecter, directement dans l'organisme de la personne, le gène GAA thérapeutique transporté par un vecteur viral.

- La société américaine Avrobio développe pour sa part une thérapie génique ex vivo nommée AVR-RD-03. Elle consiste à prélever chez la personne des cellules souches à partir desquelles se développent toutes les cellules sanguines (hématopoïétiques), à les modifier génétiquement en laboratoire (apport du gène GAA à l'aide d'un lentivirus), puis à les réinjecter au malade.
- Des résultats précliniques (chez la souris) encourageants de l'AVR-RD-03 ont été présentés lors du congrès de l'ASGCT 2020 et publiés en mai 2020.

#### Lentiviral gene therapy program for Pompe disease at ASGCT 2020.

Communiqué de presse d'Avrobio, 14 mai 2020

#### Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy corrects murine Pompe disease.

Stok M, de Boer H, Huston MW et al.

Mol Ther Methods Clin Dev. 2020 May 4; 17:1014-1025.

### Un oligonucléotide anti-sens au stade préclinique

En thérapie génique, les approches de modification d'épissage qui utilisent des oligonucléotides anti-sens consistent à modifier l'ARN des cellules de personnes atteintes de maladies génétiques. Elles ont déjà abouti à la commercialisation d'un médicament pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) : l'eteplirsén ou Exondys 51®.

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.

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...).

L'**épissage** est une étape de la fabrication des protéines. Dans la première étape, la transcription, le message du gène est "transcrit" en ARN messager (un peu comme une photocopie de la région d'ADN qui porte le gène). Dans la seconde étape, l'épissage, l'ARN messager est "épissé" : certaines parties (les introns) sont coupées et les morceaux restants (les exons) sont réunis en un seul brin d'ARN messager mature qui ne contient que les informations nécessaires pour guider la synthèse de la protéine.



Un **oligonucléotide anti-sens** est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire, qui peut se lier spécifiquement à un ARN messenger naturel : la séquence nucléotidique (sa formule chimique) de l'oligonucléotide anti-sens est complémentaire de celle de l'ARN messenger qu'il cible. Il peut ainsi modifier l'ARN messenger (saut ou incorporation d'exon(s) en intervenant à l'étape de sa maturation (l'épissage).

- Plus de 500 mutations possibles du gène GAA ont été identifiées dans la maladie de Pompe. La plus fréquente dans la forme tardive (c.-32-13T > G) impacte l'épissage de l'exon 2 du gène GAA.

- Une équipe de chercheurs australiens a développé 20 oligonucléotides anti-sens de type morpholino modulant l'épissage pour améliorer l'inclusion de l'exon 2 du gène GAA dans l'ARNm, puis les a testé sur des fibroblastes de malades porteurs d'un allèle c.-32-13T > G. L'oligonucléotide anti-sens le plus efficace a été évalué dans des cellules dérivés de fibroblastes de 9 patients porteurs de cette même mutation. Cet oligonucléotide anti-sens a entraîné une augmentation de l'enzyme GAA et de son activité dans les cellules de tous les malades, quel que soit la nature de la mutation sur le second allèle de GAA.

**Splice modulating antisense oligonucleotides restore some acid-alpha-glucosidase activity in cells derived from patients with late-onset Pompe disease.**

Aung-Htut MT, Ham KA, Tchan M, et al. *Sci Rep.* 2020;10(1):6702.

**Des traitements non médicamenteux**

Différents essais cliniques explorent l'intérêt de méthodes thérapeutiques qui ne font pas appel à des médicaments.

**Entraînement des muscles respiratoires**  
 Évaluer les effets de l'entraînement des muscles respiratoires dans la forme tardive de la maladie de Pompe [NCT02801539]  
 (Promoteur : Duke University)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai terminé, données en cours d'analyse	22 (18 ans et plus)	États-Unis	9 mois	Février 2017 – Avril 2019

**Stimulation diaphragmatique**  
 Évaluer les effets sur la respiration respiratoire d'un stimulateur du muscle diaphragmatique dans la maladie de Pompe avec insuffisance respiratoire [NCT02354651]  
 (Promoteur : University of Florida)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	16 (2 à 65 ans)	États-Unis	6 mois	Mai 2013 – Mars 2021



<p><b>Entraînement des muscles de la langue</b>                      Évaluer les effets sur la faiblesse de la langue d'un entraînement des muscles linguaux dans la forme tardive de la maladie de Pompe  <a href="#">[NCT0325213]</a>                      (Promoteur : Duke University)</p>				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	5 (12 ans et plus)	États-Unis	3 mois	Mars 2018 – Juin 2020

<p><b>Etude du développement et des capacités cognitives</b>                      Évaluer les fonctions cognitives et les effets de l'utilisation d'applications (iPad) sur la vitesse de traitement cognitif d'enfants sous enzymothérapie substitutive au long cours <a href="#">[NCT02950298]</a>                      (Promoteur : Duke University)</p>				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, essai en cours	22 (6 à 18 ans)	États-Unis	2 ans	Déc. 2015 – Sept. 2020

<p><b>Alimentation et exercice</b>                      Évaluer les effets d'un régime alimentaire riche en protéines et pauvre en glucides, et d'un programme d'activité physique sur la force musculaire, la qualité de vie et la fonction respiratoire dans la maladie de Pompe  <a href="#">[NCT02363153]</a>                      (Promoteur : University of Florida)</p>				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	26 (15 à 55 ans)	États-Unis	4 mois	Nov. 2017 – Déc.2022

- De façon similaire à l'essai mené aux États-Unis (NCT02363153), une équipe italienne a évalué les effets d'un programme d'entraînement physique (bicyclette ergométrique, assouplissement, équilibre) d'une durée de 6 mois, seul ou associé à une alimentation riche en protéines (25 à 30%). Cette étude a inclus 13 participants âgés de 38 à 60 ans, atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe et traitée par enzymothérapie substitutive depuis plusieurs années.
- Publié en juin 2020, les résultats de cette étude montrent que les participants avaient, à l'inclusion, une tolérance à l'exercice réduite. Elle s'améliore grâce à l'entraînement physique, surtout s'il est associé à un régime hyperprotéiné. L'association exercice – alimentation riche en protéines entraîne également une baisse des taux sanguins d'enzymes musculaires (CK, LDH) ainsi qu'une amélioration de la fonction respiratoire et de la qualité de vie.

[Exercise training alone or in combination with high-protein diet in patients with late onset Pompe disease: results of a cross over study.](#)



Sechi A, Zuccarelli L, Grassi B et al  
*Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun 6; 15(1):143

**De nouveaux examens à l'étude**

Non invasive et indolore, l'échographie utilise des ultrasons pour visualiser les tissus et les organes. Différentes équipes s'intéressent à son utilisation pour le diagnostic et le suivi de maladies neuromusculaires.

Également non invasive, la myographie d'impédance électrique (MIE) utilise une sonde, comparable à une sonde d'échographie, pour mesurer l'impédance du tissu musculaire c'est-à-dire sa « résistance » au passage d'un courant de très faible intensité délivré par des électrodes de surface. Cette résistance dépend de la composition du muscle (proportion d'eau, de graisse...). La myographie d'impédance électrique est également à l'étude dans d'autres maladies neuromusculaires, comme la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale (FSH) et les myopathies inflammatoires (ou myosites).

- Une étude menée aux États-Unis évalue l'intérêt de ces deux examens dans le suivi de la maladie de Pompe.

<b>Échographie musculaire et myographie d'impédance électrique dans la maladie de Pompe</b> Évaluer la fiabilité de deux examens non invasifs pour étudier l'atteinte musculaire <a href="#">[NCT02742298]</a> (Promoteur : Duke University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai en cours, recrutement terminé	25 (plus de 18 ans)	États-Unis	1 à 2 ans	Octobre 2016 – Avril 2020

**Des bases de données**

Développer une base 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 malades dans les essais cliniques.

**Le Registre français**

Créé en 2004, le **Registre français de la maladie de Pompe** inclut les données d'une dizaine de nouveaux patients chaque année. Ces informations servent à réaliser des travaux de recherche.

<b>Registre français de la maladie de Pompe</b> Étudier l'histoire naturelle et évaluer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive (soutenu par l'AFM-Téléthon)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	France	Septembre 2004
<i>En 2019 : 212 patients (198 adultes et 14 enfants) étaient inclus dans le registre français dont 153 sous traitement par enzymothérapie substitutive.</i>		

*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 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.*



### Une base de données internationale

Une **base de données internationale** (*Pompe registry*), alimentée aujourd'hui par une cinquantaine de centres experts dans le monde, fait également l'objet de différents travaux de recherche.

<b>Base de données internationale « Maladie de Pompe »</b> Étudier l'histoire naturelle et évaluer l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive [NCT00231400] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	International (mais pas en France)	Août 2004
<i>L'objectif à terme est d'inclure 2 000 personnes.</i>		

- Deux sous-registres ont été créés à partir de la base de données internationale.

<b>Sous-base de données internationale</b> <b>« Grossesse et maladie de Pompe »</b> 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 [NCT00567073] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	International	Novembre 2011

<b>Sous-base de données internationale</b> <b>« Lactation et maladie de Pompe »</b> Étudier le lait des mères atteintes de maladie de Pompe traitées par alglucosidase alfa, dans les 6 mois qui suivent leur accouchement [NCT00566878] (Promoteur : Genzyme-Sanofi)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	International	Mars 2012

### Des études observationnelles

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

Plusieurs études observationnelles portant sur la maladie de Pompe sont en cours dans différents pays, et notamment en France.



### Histoire naturelle de la maladie de Pompe

Identifier des marqueurs biologiques et des critères cliniques de progression de la maladie chez des patients ambulants porteurs de la mutation c.-32-13T>G [NCT03564561]  
(Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
En préparation	20 (18 à 80 ans)	France	2 ans	Mai 2019 – Janvier 2021

Un **marqueur biologique**, aussi appelé biomarqueur, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique. L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).

### Biomarqueurs pour la maladie de Pompe (étude BioPompe)

Identifier dans le sang des marqueurs de la maladie afin de favoriser un diagnostic plus précoce [NCT01457443]  
(Promoteur : Centogene AG Rostoc.)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	1 000 (plus de 1 an)	Allemagne, Arabie saoudite, Brésil, Grèce, Inde, Iran	3 ans	Août 2018 – Août 2021

### Dépistage de la maladie de Pompe chez des patients avec insuffisance respiratoire restrictive et faiblesse musculaire (essai POPS3)

Évaluer chez ces patients la fréquence de la maladie de Pompe dépistée par analyse de l'activité de la GAA sur goutte de sang séché [NCT02746718]  
(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

### Étude de l'histoire naturelle dans l'enfance de la forme tardive de la maladie de Pompe

Analyser l'évolution clinique de nourrissons diagnostiqués à la naissance (dépistage néonatal) comme atteints de la maladie mais indemnes d'atteinte cardiaque et déterminer sur quels critères débiter des traitements préventifs [NCT03694561]  
(Promoteur : Duke University)

Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	20 (de 3 à 20 mois)	États-Unis	1,5 an	Mars 2019 – Décembre 2023



## Des avancées dans le diagnostic et le suivi

### Le tétraglycose urinaire conforte son rôle de biomarqueur

Différents paramètres sont utilisés comme marqueurs biologiques de la maladie de Pompe, à l'exemple du contenu en glycogène du muscle à la biopsie, du volume du cœur à l'échographie ou encore du taux de créatine kinase dans le sang... Ils nécessitent des examens invasifs ou ne sont pas spécifiques. Identifié en 1974, le tétraglycose ou Glc4 n'est pas non plus spécifique, puisque son taux augmente également dans la glycoséose de type III ou la myopathie de Duchenne, mais il est très facile d'accès. Un simple échantillon d'urines suffit.

- Une équipe de recherche française a étudié, entre 2006 et 2017, le taux de Glc4 dans les urines d'un total de 240 enfants et adultes atteints de maladie de Pompe (forme tardive dans 192 cas), avant et après le début de l'enzymothérapie. Des prélèvements de 195 personnes contrôles, indemnes de la maladie, ont également été analysés.
- Les résultats de cette étude montrent que le taux de Glc4 dans les urines est un biomarqueur utile pour conforter le diagnostic de maladie de Pompe dans les cas complexes (déficit en GAA incertain, absence de symptômes...). L'augmentation de Glc4 est corrélée avec le phénotype (forme infantile ou forme tardive), l'âge du diagnostic, la présence du variant c.-32-13 T > G, l'importance de l'accumulation de glycogène dans le muscle et le stade de la maladie. Glc4 est donc utile au suivi. En France, le Protocole de diagnostic et de soins (PNDS) Maladie de Pompe préconise d'ailleurs de doser le Glc4 au moment du diagnostic, puis tous les 3 mois dans la forme infantile et tous les 6 mois dans la forme juvénile.

#### Urine glucose tetrasaccharide: A good biomarker for glycogenoses type II and III? A study of the French cohort.

Piraud M, Pettazzoni M, de Antonio M, et al.  
Mol Genet Metab Rep. 2020;23:100583.

### Des artères dilatées chez l'enfant aussi ?

Dans la forme tardive de la maladie de Pompe, le glycogène peut s'accumuler dans la paroi de vaisseaux comme l'aorte ou les artères du cerveau. Cette accumulation fragilise leur paroi avec l'apparition possible de dilatations (anévrisme, dolichoectasie) ou d'une augmentation de rigidité.

- En mars 2020, des médecins américains ont publié le cas d'un garçon de 14 ans atteint d'une forme infantile de maladie de Pompe, traité par enzymothérapie substitutive et qui présente également des dilatations d'artères cérébrales.

#### Dilated cerebral arteriopathy in classical pompe disease: a novel finding.

Viamonte M, Tuna I, Rees J.  
Pediatr Neurol. 2020;S0887-8994(20)30076-X

### Un diagnostic retardé pour la forme tardive

Une équipe belge a analysé les données médicales de 52 personnes atteintes d'une forme tardive de maladie de Pompe et suivies entre 2000 et 2017.

- La maladie a souvent commencé à se manifester par une faiblesse des muscles des ceintures (65% des cas), parfois par des symptômes respiratoires (13%). Le délai moyen entre les premières manifestations de la maladie et le diagnostic atteint 12,9 ans. Près de 4 malades sur 10 ont besoin d'une ventilation non invasive, en moyenne 15 ans après le début des symptômes.

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/fc\\_1249588/fr/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil)



Présentes uniquement dans le système nerveux périphérique, les **cellules de Schwann** produisent la myéline qui forme une gaine isolante et protectrice autour de certaines fibres nerveuses (ou axones). Cette gaine augmente la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Les cellules de Schwann sont également impliquées dans la croissance, le fonctionnement et la survie des axones et leur réparation en cas de lésions.

L'**électroneuromyogramme** (ENMG) est un examen qui consiste à recueillir à l'aide de fines aiguilles - servant d'électrodes - implantées dans le muscle, les signaux électriques transmis par les nerfs ou émis par les fibres musculaires au repos, pendant et après un mouvement.

### **Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures**

Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, et al  
*Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):83.

#### **Peut-être des dépôts de glycogène dans les fibres nerveuses**

Dans la maladie de Pompe, une accumulation de glycogène dans les cellules de Schwann et autour des nerfs périphériques a été démontrée notamment dans des modèles murins.

- Plusieurs cas de malades (forme tardive) avec une atteinte des nerfs périphériques (polyneuropathie) ont également été publiés. En décembre 2019, une équipe belge en a rapporté 4 nouveaux, renforçant l'hypothèse selon laquelle les nerfs périphériques feraient partie des organes touchés par la maladie de Pompe, aux côtés des muscles squelettiques, des muscles lisses, du système nerveux central... Cette atteinte nerveuse pourrait avoir des conséquences en termes de prise en charge (recherche d'une atteinte des nerfs périphériques, kinésithérapie spécifique...).

### **Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy.**

Lamartine S Monteiro M, Remiche G.  
*Neuromuscul Disord.* 2019;29(12):968-972

- Les résultats d'une étude taiwanaise menée auprès de 7 enfants, âgés de 7 à 11 ans, atteints d'une forme infantile de la maladie diagnostiquée à la naissance et traités par enzymothérapie substitutive au long cours, ont été publiés en novembre 2019. En plus de l'atteinte musculaire caractéristique de la maladie de Pompe, ils ont également développé une chute des pieds, une faiblesse distale des 4 membres, une réduction ou une disparition des réflexes, sans anomalie de la sensibilité. Les résultats des électroneuromyogrammes plaident en faveur de la coexistence d'une atteinte musculaire et d'une atteinte motrice neuropathique.

### **Clinical features of Pompe disease with motor neuronopathy.**

Tsai LK, Hwu WL, Lee NC, et al.  
*Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):903-906.

#### **Écouter les enfants parler**

L'enzymothérapie substitutive a considérablement modifié l'évolution de la maladie de Pompe infantile. Parmi les premiers bébés traités, certains sont aujourd'hui des adolescents. Corollaire de cet énorme progrès, les médecins observent au fil des ans des symptômes inconnus jusque-là dans la forme infantile de la maladie.

En grandissant, les enfants peuvent avoir par exemple une baisse de l'audition ou encore des os moins bien minéralisés (ostéoporose), mais aussi des troubles du langage et des fonctions oromotrices (boire, mastiquer, avaler...).

- Une équipe américano-taiwanaise a mené une étude auprès de 14 enfants atteints de maladie de Pompe. Un tiers d'entre eux présente un retard de langage modéré à sévère. Une réduction de l'intelligibilité de la parole, des difficultés pour articuler et une voix nasonnée sont présents chez au moins 2/3 de ces enfants. Tous ces symptômes sont accessibles à une prise charge orthophonique.

### **Language, speech, and oromotor function in children with Pompe disease.**

Su HT, Wang LM, Yang CF, et al.  
*Neuromuscul Disord.* 2020;30(5):400-412.





### Surveiller les voies aériennes supérieures

Dans un article publié en janvier 2020, les mêmes cliniciens taiwanais se sont intéressés au devenir ORL à moyen et long terme de 15 enfants diagnostiqués à la naissance comme atteints de maladie de Pompe (dépistage néonatal) et traités par enzymothérapie substitutive de façon très précoce, en moyenne à moins de 10 jours de vie.

- Avec un recul de huit ans pour les plus âgés, les 15 enfants ont tous des anomalies d'importance variable des voies aériennes supérieures (cavités nasales, gorge...), lesquelles peuvent entraîner un retard d'acquisition du langage et/ou des fausses routes de salive.

#### **Airway abnormalities in very early treated infantile-onset Pompe disease: A large-scale survey by flexible bronchoscopy.**

Yang CF, Niu DM, Tai SK, et al.

*Am J Med Genet A.* 2020 Apr; 182(4):721-729

### Des manifestations urinaires pas si rares

Des médecins d'un hôpital universitaire allemand ont mené une étude auprès de 10 femmes et 8 hommes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe. Plus du tiers (38,9%) présentent des symptômes urinaires : perte involontaire des urines, sensation de miction urgente ou incomplète, mictions plus fréquentes le jour, miction lente, obligation de pousser... Les résultats des examens fonctionnels (bilans urodynamique) montrent que ces symptômes sont liés à une atteinte nerveuse (neurogène), à une trop faible activité du muscle de la vessie (détrusor) ou à une obstruction de la sortie de la vessie. Ces phénomènes pourraient être dus à une accumulation de glycogène dans le système nerveux central et dans l'épithélium qui tapisse la vessie. Les manifestations urinaires qui en résultent devraient être recherchées, et traitées.

#### **Urodynamic and clinical studies in patients with late - onset Pompe disease and lower urinary tract symptoms.**

Kuchenbecker KS, Kirschner-Hermanns R, Kornblum C, et al.

*Neurourol Urodyn.* 2020; 39(5):1437-1446.

*J Inherit Metab Dis.* 2020; 43(3):549-557.



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.

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...).

## Des avancées dans la maladie de Cori-Forbes

La maladie de Cori-Forbes (ou glycogénose 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** (ou GDE).

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 le foie et dans les muscles.

### La thérapie génique mobilise

La mise au point d'une thérapie génique dans la glycogénose de type III s'est heurtée au manque initial de petits animaux modèles de la maladie, à la complexité de la maladie (qui exige de cibler à la fois le muscle et le foie) et à la grande taille du gène *GDE* (ou *AGL*).

### Généthon sur les rangs

En France, des chercheurs de Généthon travaillent à une thérapie génique sur un modèle animal (souris) de glycogénose de type III qu'ils ont développé.

- Le gène qui code l'enzyme débranchante du glycogène (*GDE*) étant trop grand pour être placé dans un seul vecteur viral, l'équipe a apporté aux souris un gène plus petit qui code une enzyme impliquée également dans la dégradation du glycogène en glucose : l'alpha-glucosidase acide ou *GAA*. L'apport de ce gène *GAA* par thérapie génique en intraveineux a bien entraîné une diminution de l'accumulation de glycogène dans le foie, mais pas dans les muscles.
- Les chercheurs de Généthon ont donc développé une autre stratégie : scinder le gène *GDE* en deux, chaque moitié étant apportée par un vecteur. Cette technique a entraîné une baisse de l'accumulation du glycogène dans les muscles et le cœur, ainsi qu'une augmentation de la force musculaire des souris modèle, mais est resté sans effet sur le foie.
- Afin de combiner les effets positifs de la thérapie dans les muscles et dans le foie, une nécessité pour traiter à la fois les manifestations métaboliques (perturbations de la glycémie) et musculaires de la maladie, les chercheurs du laboratoire de l'AFM-Téléthon ont utilisé, avec succès, un promoteur.

### Rescue of GSDIII phenotype with gene transfer requires liver- and muscle-targeted GDE expression.

Vidal P, Pagliarani S, Colella P et al  
*Mol Ther.*, 2018 (Mars)

- Dans un article publié en octobre 2019, des chercheurs de Généthon et de l'Inserm indiquent cependant que, lorsqu'un promoteur spécifique du foie est utilisé, la glycémie n'est que partiellement normalisée et il existe une forte variabilité de l'expression du gène *GDE*.

Ces phénomènes pourraient s'expliquer par les anomalies des cellules du foie (hépatocytes) provoquées par la glycogénose de type III elle-même. Ces anomalies affectent l'efficacité à long terme de toute thérapie génique potentielle. Ce même obstacle est rencontré dans la glycogénose de type I, une autre glycogénose hépatique.



Une solution pourrait consister à faire précéder la thérapie génique d'un traitement pharmacologique ou d'un régime alimentaire spécifique, afin d'améliorer les anomalies des hépatocytes avant d'administrer la thérapie génique

**Challenges of gene therapy for the treatment of glycogen storage diseases type I and type III**

Jauze L, Monteillet L, Mithieux G, et al  
*Hum Gene Ther.* 2019 Oct;30(10):1263-1273

**Ultragenyx pharmaceutical passe par l'ARNm**

La société américaine *Ultragenyx Pharmaceutical* met au point une thérapie génique de la glycogénose de type III basée sur l'apport, non pas du gène *GDE*, mais de ses ARN messagers (ARNm). Ce produit nommé UX503 cible le foie. Il est en phase préclinique.

- Des résultats préliminaires encourageants d'essais précliniques de l'UX503 dans des souris modèle de la maladie ont été communiqués en mai 2019 dans le cadre d'une présentation à des analystes financiers et des investisseurs.

**Présentation d'Ultragenyx Pharmaceutical le 17 avril 2019 « Analyst Day Presentation ».**

- Dans un communiqué de presse diffusé en mai 2020, *Ultragenyx* annonce qu'elle pourrait déposer en 2021 une demande d'essais cliniques pour l'UX053.

**Ultragenyx Announces Exercise of Option to Purchase Additional Stock of Arcturus Therapeutics**

Ultragenyx Pharmaceutical  
Communiqué de presse du 21 Mai 2020

**Les anomalies génétiques mieux connues**

En décembre 2019, 258 mutations pathogéniques du gène *AGL* à l'origine d'une glycogénose de type III avaient été identifiées dans le monde. ▪ Une équipe de New Delhi (Inde) a apporté sa pierre aux connaissances génétiques sur la maladie grâce à une étude menée chez 24 personnes chez lesquelles ce diagnostic était suspecté. Leurs tests génétiques ont mis en évidence 18 mutations pathogéniques, dont 78% sont nouvelles. Il s'agit de la première grande étude sur la glycogénose de type III dans la population indienne.

**Spectrum of amyloglucosidase mutations in Asian Indian patients with Glycogen storage disease type III.**

Perveen S, Gupta N, Kumar M, et al.  
*Am J Med Genet A.* 2020; 182(5):1190-1200.

**L'importance de l'autophagie**

Dans un article publié en octobre 2019, une équipe du Centre de référence neuromusculaire Paris-Ile de France Nord-Est soutenue par l'AFM-Téléthon, en lien avec d'autres spécialistes mondiaux, a étudié les données cliniques, génétiques et histologiques (biopsie) de 30 adultes atteints de GSD III.

- Les lésions observées sur la biopsie musculaire plaident en faveur d'un rôle important de l'autophagie dans la dégénérescence des fibres musculaires, un phénomène également observé dans un modèle murin de GSD III.

**Deep morphological analysis of muscle biopsies from type III glycogenesis (GSDIII), debranching enzyme deficiency, revealed stereotyped vacuolar myopathy and autophagy impairment.**

*L'ARN messenger est une réplique d'une région d'ADN correspondant à un gène, qui sert de modèle à la synthèse d'une protéine. Il est constitué d'un enchaînement de nucléotides qui détermine la séquence en acides aminés de la protéine, c'est-à-dire la composition et la structure de cette protéine.*

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



Laforêt P, Inoue M, Goillot E, et al.  
*Acta Neuropathol Commun.* 2019 Oct 28;7(1):167.

D'autres équipes de recherche ont également retrouvé des anomalies de l'autophagie dans d'autres glycogénoses.

**Links between autophagy and disorders of glycogen metabolism –Perspectives on pathogenesis and possible treatments.**

Farah BL, Yen PM, Koeberl DD.  
*Mol Genet Metab.* 2020;129(1):3-12.

**Un nouveau succès du régime cétogène**

Le traitement de la maladie de Cori-Forbes fait appel à des mesures diététiques pour réduire le risque d'hypoglycémie : petits repas toutes les 3 à 4 heures, réduction des produits sucrés et des graisses, augmentation des sucres lents et des protéines.

- Par le passé, trois publications médicales avaient rapporté chacune le cas d'un enfant atteint de glycogénose de type III dont les symptômes cardiaques et musculaires s'étaient améliorés grâce à un régime dit « cétogène », lequel est riche en lipides (graisses) mais pauvres en glucides (sucres). Ce régime est déjà utilisé dans certaines formes d'épilepsie et à l'essai dans la glycogénose de type V. Une alternative facilite son suivi au quotidien : il s'agit du régime Atkins modifié (ou MAD pour *Modified Atkins Diet*)

- Dans un article publié en 2019, une équipe de médecins italiens rapporte le cas d'un homme âgé de 34 ans atteint de glycogénose de type III avec atteinte cardiaque. Un an de régime Atkins modifié a entraîné une amélioration de sa fonction cardiaque (fraction d'éjection de 45% contre 30% avant), de ses taux sanguins d'enzymes hépatiques et musculaires, de son niveau d'activité physique (2 800 pas/jour au lieu de 1 300) et de sa qualité de vie. En revanche, ses taux d'acide urique et de triglycérides dans le sang ont augmenté.

**Modified Atkins ketogenic diet improves heart and skeletal muscle function in glycogen storage disease type III.**

Francini-Pesenti F, Tresso S, Vitturi N.  
*Acta Myol.* 2019;38(1):17-20.

**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.

- En France, une base de données dédiée à la glycogénose de type III recueille des informations cliniques, biologiques, génétiques et de traitement de patients suivis par 13 centres experts.

La **fraction d'éjection cardiaque** est le reflet de la capacité du cœur à propulser le sang dans la circulation. Plus le cœur se contracte efficacement, plus la fraction d'éjection est grande.

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.

<b>Base de données Glycogénose de type III</b> 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	2014
<i>En avril 2018 : 54 patients avaient été inclus dans la base de données.</i>		



### Une étude d'histoire naturelle

Déterminer l'histoire naturelle d'une maladie est un prérequis essentiel à la mise en place d'essais cliniques.

<b>Suivi prospectif de personnes atteintes de glycogénose de type III</b> Étudier l'histoire naturelle de la maladie sur 4 ans, préciser les meilleures méthodes de suivi 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

### Des avancées dans la maladie d'Andersen

Héréditaire, la maladie d'Andersen (ou glycogénose de type IV) est due à des anomalies dans le **gène GBE1**, qui code l'**enzyme branchante du glycogène**. Le déficit en cette enzyme entraîne le stockage d'un glycogène de structure anormale.

Transmise sur le mode autosomique récessif, la maladie d'Andersen se manifeste de façon très variable, par une atteinte du foie ou des muscles.

### Une base de données

Constituer 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.

<b>Base de données Glycogénose de type IV</b> Recueillir des données de patients afin de mieux comprendre les complications à long terme et l'histoire naturelle de la maladie <a href="#">[NCT02683512]</a> (Promoteur : Duke University)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	États-Unis	Décembre 2015
L'objectif est d'inclure les données de 200 patients.		

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.

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 avancées dans la maladie de McArdle

La maladie de McArdle (ou glycogénose 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. Lorsqu'elle est absente, les muscles manquent rapidement d'énergie lors des efforts (ce qui se manifeste par une intolérance à l'effort) et le glycogène s'accumule dans les cellules musculaires, sans pouvoir être utilisé.

### Une thérapie génique en développement préclinique

Des premières recherches sur des moutons naturellement atteints de la maladie de McArdle avaient montré qu'il était possible de restaurer la fabrication de la phosphorylase musculaire grâce à la thérapie génique.

- Une équipe de chercheurs australiens a développé un nouveau produit de thérapie génique pour apporter aux cellules musculaires une copie fonctionnelle du gène *Pygm*, grâce à un virus adéno-associé (rAAV2/8) et sous le contrôle d'un promoteur musculaire. Injecté à des souris atteintes de maladie de McArdle à leur naissance, ce produit de thérapie génique a entraîné la fabrication de la phosphorylase musculaire, la diminution de l'accumulation du glycogène au niveau des cellules musculaires et l'amélioration des capacités de course des souris traitées.

Ces travaux précliniques se poursuivent afin d'étudier la sécurité d'utilisation et l'efficacité du produit à plus long terme ou sur des souris plus âgées, ce qui correspondrait plus à l'âge habituel du diagnostic dans l'espèce humaine

#### Systemic AAV8-mediated delivery of a functional copy of muscle glycogen phosphorylase (Pygm) ameliorates disease in a murine model of McArdle disease.

McNamara EL, Taylor RL, Clayton JS, et al.  
*Hum Mol Genet.* 2020;29(1):20-30.

### Le REN001 à l'essai



Développé par la société *Reneo Pharmaceuticals*, le REN001 active de façon sélective les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes delta ou PPAR $\delta$  (pour *peroxisome proliferator-activated receptor*). Les PPARs contrôlent l'expression de nombreux gènes impliqués, notamment, dans la régulation du métabolisme des graisses et des sucres.

- Les autorités de santé américaines ont attribué au REN001 le statut de médicament orphelin en septembre 2019 pour le traitement des troubles de l'oxydation des acides gras, des maladies rares génétiques qui affectent la capacité des mitochondries à utiliser les acides gras comme sources d'énergie.

#### FDA grants orphan drug designation to Reneo Pharmaceuticals for REN001 for treatment of fatty acid oxidation disorders.

*Reneo Pharmaceuticals*  
Communiqué de presse, 20 septembre 2019.

En février 2020, *Reneo* a annoncé le lancement d'un essai clinique de phase I de son candidat médicament dans la maladie de McArdle, au Royaume-Uni et en Espagne. Selon cette société, l'activation des PPARs delta pourrait

À ses débuts, la **thérapie génique** consistait uniquement à remplacer un gène défectueux en apportant à l'organisme le gène normal.

Depuis, les techniques de thérapie génique se sont développées : en font partie toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (gène médicament, oligonucléotides antisens...) à des fins thérapeutiques.

Les **études précliniques** ont pour objectifs d'apporter la preuve de principe de l'intérêt et de l'efficacité du candidat-médicament, d'évaluer son absence de toxicité, son devenir dans l'organisme et son mode d'administration, de définir les doses optimales et les critères d'évaluation de ses effets. Pour cela, les chercheurs vont tester le traitement sur des cellules et/ou des modèles animaux.

La désignation de « **médicament orphelin** » s'applique à des candidats-médicaments (qui n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité) dans les maladies rares, dans le but de faciliter les différentes étapes de leur développement.



constituer une stratégie alternative pour fournir l'énergie nécessaire aux tâches de la vie quotidienne.

**Reneo Pharmaceuticals initiates clinical trial in McArdle disease.**

Reneo Pharmaceuticals

Communiqué de presse, 18 février 2020.

<b>Essai de phase I</b>				
Évaluer la sécurité du REN001, une prise/jour par voie orale, dans la maladie de McArdle [NCT04226274] (Promoteur : Reneo Pharma)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	16 (18 ans et plus)	Espagne, Royaume-Uni	12 semaines	Décembre 2019– Mars 2021

**Plusieurs essais d'un « carburant » alternatif pour les muscles**

Dans la maladie de McArdle, les muscles ne parviennent pas à transformer leurs réserves de glycogène (forme de stockage des sucres) en glucose utilisable pour produire de l'énergie, d'où une intolérance à l'exercice car les muscles manquent de « carburant » énergétique.

- Une équipe danoise va évaluer l'intérêt d'une supplémentation (voie orale) par des corps cétoniques. Ces composés, que le foie est aussi capable de produire à partir des graisses, sont utilisables par les muscles comme source d'énergie.

<b>Supplémentation par voie orale en corps cétoniques</b>				
Évaluer les effets immédiats de l'ingestion de corps cétoniques exogènes versus placebo sur la capacité à l'exercice physique [NCT03945370] (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Essai en préparation	10 (18 ans et plus)	Danemark	2 jours	Mai 2019– Mars 2023

Déjà utilisé pour traiter certaines formes d'épilepsie, le régime dit « cétoène » conduit à la production de corps cétoniques (cétose). Il est riche en graisses (lipides) et pauvres en sucres (glucides). On le commence à l'hôpital, à l'aide d'aliments diététiques cétoènes qui, au début, remplacent l'alimentation.

- De février à mai 2019 au Danemark, un essai clinique en ouvert (NCT03843606) a évalué 3 aliments diététiques cétoènes, avec l'objectif de déterminer lequel a la composition optimale pour assurer un degré adéquat de cétose chez des personnes atteintes de maladie de McArdle.
- L'aliment retenu contient 75% de graisses, 15% de protéines et 10% de glucides. Il est désormais évalué contre placebo dans le cadre d'un nouvel essai clinique.

*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 en ouvert est un essai thérapeutique dans lequel les médecins et les participants ont connaissance du traitement à l'essai.*



Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

<b>Régime cétogène modifié – Partie B</b>				
Évaluer l'efficacité d'un aliment diététique cétogène contre placebo sur la capacité à l'exercice [NCT04044508] (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	18 (18 à 80 ans)	Danemark, Royaume-Uni	12 semaines	Août 2019– Mars 2022

- Un autre essai clinique, mené en Italie, porte sur un régime pauvre en glucides.

<b>Régime cétogène</b>				
Évaluer les effets d'une alimentation cétogène pauvre en glucides versus l'alimentation habituelle [NCT04292938] (Promoteur : IRCCS Eugenio Medea)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	30 (18 ans et plus)	Italie	6 mois	Mars 2019– Juin 2021

### Des recherches sur l'imagerie

Une équipe danoise évalue l'importance de l'atteinte des muscles de personnes atteintes de maladie de McArdle sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la force musculaire. Les données sont comparées à celle de personnes non malades.

L'**IRM** ou **imagerie par résonance magnétique** 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.

<b>L'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la maladie de McArdle</b>				
Évaluer l'atteinte musculaire par IRM et par mesure de la force musculaire [NCT03844022] (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours	50 (18 ans et plus)	Danemark	1 jour	Mars 2018 – Décembre 2020

### Un nouvel outil de suivi potentiel

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) consiste à appliquer sur la peau du crâne des impulsions magnétiques dans l'objectif de moduler l'activité du cortex cérébral situées en regard.

- Une équipe néerlandaise l'utilise pour stimuler la zone de cortex qui commande la motricité de la main afin de provoquer une relaxation des muscles fléchisseurs des doigts. Les caractéristiques de ce relâchement sont analysées dans trois myopathies, dont la maladie de McArdle, avec l'objectif de déterminer si ce test peut être utile au suivi.





<b>Quantification de la relaxation musculaire induite par stimulation magnétique transcrânienne (SMT)</b> Évaluer la relaxation des muscles fléchisseurs des doigts provoquée par SMT [NCT03211923] (Promoteur : Radboud University)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement en cours (sur invitation)	30 (18 ans et plus)	Pays-Bas	1 jour	Janvier 2017 – Décembre 2019

## Les connaissances génétiques s'affinent

### Une autre glycoséose, en lien avec le même gène

En collaboration avec le *Rigshospitalet* de Copenhague (Danemark), une équipe française a étudié une famille comptant, depuis au moins 4 générations, des personnes atteintes d'une maladie génétique neuromusculaire. Celle-ci se transmet sur le mode dominant et se manifeste par l'apparition à l'âge adulte (40-55 ans) d'une faiblesse musculaire des jambes puis des bras, sans intolérance à l'exercice. À l'inverse, la maladie de McArdle se transmet sur le mode récessif et s'accompagne d'une intolérance à l'exercice.

- Treize membres de la famille étudiée ont bénéficié de tests génétiques, lesquels ont mis en évidence une mutation hétérozygote faux-sens du gène *PYGM* (c.1915G>C). Comme dans la maladie de McArdle, cette mutation conduit également à une accumulation de glycogène dans les cellules musculaires, mais par des mécanismes différents (altération de la seule activité myophosphorylase indépendante de l'AMP). Il se produit dans les myofibrilles une agrégation de la myophosphorylase mutante avec des filaments de desmine. Cette nouvelle maladie a été classée dans les glycoséoses.

#### **A new glycogen storage disease caused by a dominant PYGM mutation.**

Echaniz-Laguna A, Lornage X, Laforêt P, et al.  
*Ann Neurol.* 2020;10.1002/ana.25771.

### Pas de corrélation génotype/phénotype dans une grande cohorte

Des médecins allemands ont mené une étude auprès de 60 femmes et hommes de différents pays (mais pas de France) atteints d'une maladie de McArdle. Leur diagnostic avait été posé en moyenne à l'âge de 37 ans, alors même que les premiers symptômes de la maladie étaient survenus avant l'âge de 15 ans dans 92% des cas.

- Toutes les personnes de cette cohorte ont une intolérance à l'exercice avec des douleurs musculaires et une fatigue, et 47% d'entre elles présentent de surcroît une faiblesse musculaire permanente. Des anomalies de la myophosphorylase et une accumulation de glycogène n'ont pas toujours été retrouvées à la biopsie musculaire. Dans cette cohorte, les tests génétiques objectivent près de 30 anomalies différentes du gène *PYGM* et aucune corrélation génotype/ phénotype n'est mise en évidence.

#### **McArdle disease: clinical, biochemical, histological and molecular genetic analysis of 60 patients.**

Joshi PR, Deschauer M, Zierz S.  
*Biomedicine.* 2020;8(2):33.

Une maladie héréditaire est dite "**dominante**" lorsqu'une seule copie du gène de la personne malade est touchée par l'anomalie génétique. La maladie, conséquence de l'anomalie sur l'une des deux copies du gène, se manifeste même si l'autre copie du gène n'est pas altérée.

Une maladie héréditaire est dite "**récessive**" lorsque les deux copies du gène de la personne malade - celle reçue de son père et celle reçue de sa mère - sont touchées par une anomalie génétique. La maladie, conséquence de l'anomalie génétique, ne se manifeste, dans ce cas-là, que lorsque les deux copies du gène sont altérées.

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.



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/fc\\_1249588/fr/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil)

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 ?).

## Optimiser le diagnostic et les soins en France

Les filières de santé Filnemus (maladies rares neuromusculaires) et G2M (maladies héréditaires du métabolisme) ont publié en juin 2019 un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour la maladie de McArdle. Ce document rassemble des recommandations destinées aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des personnes malades. Il s'accompagne d'une « synthèse pour le médecin traitant », utile pour une pathologie rare, mal connue des généralistes.

- Comme détaillée dans le PNDS, la prise en charge médicale vise essentiellement à améliorer le confort de vie en adaptant les habitudes alimentaires et sportives et en évitant les efforts physiques trop intenses. Un entraînement d'intensité modérée (marche rapide, vélo...) permet d'améliorer la tolérance à l'exercice, les capacités cardio-respiratoires et la qualité de vie.

### Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la Glycogénose de Type V, maladie de McArdle.

Filières de Santé Maladies Rares FILNEMUS et G2M, Juin 2019

## Des résultats décevants pour deux essais cliniques

### La triheptanoïne

Des études ont montré que la triheptanoïne, une huile végétale, est capable d'augmenter le métabolisme des graisses et du sucre chez des patients atteints d'autres maladies métaboliques que la maladie de McArdle, améliorant ainsi leurs performances physiques.

- Un essai contre placebo (NCT02432768) a été mené à l'Institut de Myologie (France) et au Danemark pour étudier les effets de la triheptanoïne chez 22 personnes atteintes de maladie de McArdle. Publiés en septembre 2019, ses résultats sont négatifs : 14 jours de triheptanoïne n'ont pas amélioré les capacités d'exercice (bicyclette ergométrique) des participants.

### No effect of triheptanoïn on exercise performance in McArdle disease.

Madsen KL, Laforêt P, Buch AE, et al.

Ann Clin Transl Neurol. 2019 Sep 14.

### Le valproate de sodium

La Dépakine® (valproate de sodium) est un médicament utilisé depuis des décennies dans l'épilepsie. Des études précliniques (souris et mouton) avaient montré qu'il pouvait augmenter l'expression d'une forme de phosphorylase et réduire l'accumulation de glycogène dans les muscles squelettiques.

- Au Royaume-Uni et au Danemark, un essai clinique de phase II en ouvert (NCT03112889) a évalué le valproate de sodium chez 15 personnes atteintes de maladie de McArdle. Communiqués à l'occasion du 24<sup>e</sup> congrès de la *World Muscle Society*, fin 2019, les résultats de cet essai montrent que la prise de valproate de sodium pendant six mois n'entraîne ni changement de la tolérance à l'effort, ni -amélioration significative des critères secondaires d'efficacité (test de 6 minutes de marche, biopsie musculaire, qualité de vie).

### P.122 Feasibility open label trial shows no effect of sodium valproate for McArdle disease.

Scalco R, Stemmerik M, Løkken N, et al.

Neuromuscular Disorders 29 (2019) S37–S208.



## Des avancées dans la glycogénose de type XV

Décrite pour la première fois en 2010, la glycogénose de type XV (ou déficit en glycogénine-1) est liée à des anomalies du gène **GYG1**. Il code la **glycogénine 1**, une protéine impliquée dans la synthèse du glycogène. Une trentaine de personnes atteintes par cette maladie ont été identifiées dans le monde.

### La description de deux cas

Dans un article paru en décembre 2019, une équipe européenne décrit deux hommes atteints de glycogénose de type XV. Leurs premiers symptômes ont été des douleurs et des crampes musculaires survenues à l'âge de 50 ans pour l'un, une faiblesse musculaire débutant à l'âge de 70 ans pour l'autre.

- Dans les deux cas, la biopsie montre une accumulation de glycogène. Il a été mis en évidence une absence totale de glycogénine-1 pour l'un des malades, et l'expression réduite d'une glycogénine-1 non fonctionnelle pour l'autre. Les bilans cardiaques sont normaux.

#### Functional characterization of GYG1 variants in two patients with myopathy and glycogenin-1 deficiency.

Hedberg-Oldfors C, De Ridder W, Kalev O, et al. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(12):951-960.

## Des recherches communes à plusieurs glycogénoses

### Un essai clinique de la triheptanoïne

La triheptanoïne est une huile végétale qui stimule des réactions du métabolisme énergétique (cycle de Krebs). Un essai clinique danois évalue son efficacité dans différents types de glycogénoses musculaires.

Essai de phase II dans les glycogénoses de types III, VII et XV Évaluer les effets de la triheptanoïne, contre placebo, sur le métabolisme des graisses et la tolérance à l'exercice [NCT03642860] (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début – Fin
Recrutement en cours	20 (15 à 85 ans)	Danemark	2 semaines	Août 2018 – Déc. 2019

### Une base de données

Les bases de données permettent 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 des personnes malades dans les essais cliniques.

- La base de données internationale *EUROMAC registry* permet de recueillir des informations médicales sur les personnes atteintes de maladie de McArdle, mais aussi de toute autre glycogénose musculaire dont l'intolérance à l'exercice est le principal symptôme (types 0, IV, VII, IX, X, XIII...). Neuf pays y participent, dont la France.

Ses objectifs, rappelés à l'occasion du 24<sup>e</sup> congrès de la *World Muscle Society* en octobre 2019, sont d'améliorer les connaissances sur les

Le **placebo** est un produit dont la présentation est identique à celle d'un médicament, mais qui ne contient pas de principe actif. Dans un essai clinique, un placebo est utilisé pour mesurer l'action réelle du médicament testé, en comparant les effets du médicament testé contenant le principe actif et ceux du placebo.

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.



glycoséoses musculaires, d'harmoniser les standards de diagnostic et de prise en charge et de promouvoir la recherche. L'*EUROMAC registry* inclut les données de 313 personnes atteintes de glycoséoses, dont 270 de maladie de McArdle ce qui en fait plus grande base de données internationale sur cette pathologie.

**P.120EUROMAC: A European registry for patients with McArdle disease and other very rare muscle glycosenosis.**

Pinós T, R. Scalco R, A. Lucia A, et al.

*Neuromuscular Disorders* 29 (2019) S37–S208

<b>Base de données EuroMac</b> Étudier l'histoire naturelle et promouvoir la recherche (Financement européen)		
Statut	Pays	Date de création
Recrutement en cours	Europe (dont la France), États-Unis, Turquie	Mars 2013
<i>En Octobre 2019 : 313 patients étaient inclus dans cette base de données dont 22 suivis en France.</i>		

### Une étude observationnelle

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

Les glycoséoses de types II, III, IV, V, VII et VIII font l'objet de travaux de recherche sur l'identification d'un biomarqueur.

*Un marqueur biologique, aussi appelé **biomarqueur**, est une caractéristique mesurable qui indique un processus biologique normal ou pathologique.*

*L'identification de nouveaux marqueurs biologiques d'une maladie est très importante pour surveiller l'évolution d'une maladie et l'efficacité de nouveaux traitements, que ces marqueurs soient physiologiques (modification de la pression sanguine, du rythme cardiaque...) ou moléculaires (modification de l'expression d'une protéine...).*

<b>Biomarqueurs pour les glycoséoses (étude BioGlycogen)</b> Identifier (par spectrométrie de masse) dans le sang et valider un nouveau biomarqueur afin de faciliter un diagnostic plus précoce <a href="#">[NCT02385162]</a> (Promoteur : Centogene AG Rostock)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, étude en cours	1 000 (2 mois et plus)	Allemagne, Inde, Pakistan	3 ans	Août 2018 – Août 2021

### Une étude sur la physiopathologie

Des recherches sont en cours au Danemark pour mieux comprendre les mécanismes des glycoséoses musculaires et d'autres myopathies métaboliques.



<b>Métabolisme des sucres et des graisses pendant l'exercice dans 21 myopathies métaboliques</b> Évaluer la capacité à l'exercice et les anomalies métaboliques durant l'activité physique, avec ou sans perfusion d'un produit sucré [NCT02635269] (Promoteur : Rigshospitalet)				
Statut	Nombre de participants (âge)	Pays	Durée du suivi	Début - Fin
Recrutement terminé, étude en cours	60 (15 à 80 ans)	Danemark	3 jours	Janvier 2016 – Décembre 2020

## Des évènements médico-scientifiques dans les glycoséoses musculaires

La pandémie d'infections à coronavirus a fortement perturbé la tenue de nombreux congrès en 2020.

### Congrès de la *World Muscle Society*

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

Sa 24<sup>e</sup> édition a eu lieu à Copenhague au Danemark du 1 au 5 octobre 2019, avec des communications orales sur les glycoséoses et les essais de thérapie génique. Pandémie oblige, la 25<sup>e</sup> édition du congrès *WMS* adoptera le format d'un e-congrès, du 30 septembre au 2 octobre 2020.

**WEB** [www.wms2020.com/](http://www.wms2020.com/)

### *WORLD Symposium 2020*

Le symposium *WORLD* (pour *We're organizing research for lysosomal diseases*) est un congrès international sur les maladies lysosomales, dont fait partie la maladie de Pompe. Sa 16<sup>e</sup> édition était organisée du 10 au 13 février 2020 à Orlando (États-Unis). La prochaine aura lieu du 8 au 11 février en 2021, soit à San Diego, soit en format virtuel.

### Journée Française Maladie de Pompe

La journée française Maladie de Pompe réunit tous les ans à Paris médecins, chercheurs et représentants de personnes concernées par la glycoséose de type II. Sa 10<sup>e</sup> édition, qui devait avoir lieu le 18 mars 2020, a dû être annulée en raison du contexte épidémique.

### Journées de la Société Française de Myologie

Les Journées de la Société française de myologie (SFM) se sont déroulées cette année du 20 au 22 novembre 2019 à Marseille. Elles ont donné lieu à des communications sur les glycoséoses musculaires II et III. La prochaine édition aura lieu à Saint Etienne du 25 au 27 novembre 2020.

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.



### Congrès de l'*American Society of Gene & Cell Therapy*

Le 23<sup>e</sup> congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire a adopté un format virtuel, du 12 au 15 mai 2020, en raison de la pandémie de Covid-19. À cette occasion ont été abordés les travaux de recherche sur la thérapie génique dans les glyco-génoses musculaires.

### Congrès de la *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*

Le congrès annuel de la Société pour l'étude des maladies héréditaires du métabolisme a été organisé à Rotterdam (Pays-Bas) du 3 au 6 septembre 2019, avec de très nombreuses communications orales sur les glyco-génoses musculaires. En raison de la pandémie de Covid-2019, la prochaine édition n'aura lieu qu'en septembre 2022 à Freiburg (Allemagne).



- 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