

AVANCÉES dans la maladie de Pompe

- > *glycogénose musculaire de type II*
- > *déficit en alpha-glucosidase acide*
 - > *déficit en maltase acide*
 - > *infantile-onset Pompe disease*
 - > *late-onset Pompe disease*
- > *Formes infantile, juvénile et adulte de la maladie de Pompe*

SAVOIR &
COMPRENDRE

AVANCÉES
DE LA
RECHERCHE



La maladie de Pompe est une maladie musculaire rare d'origine génétique qui se traduit par une accumulation anormale de glycogène, une forme de réserve énergétique de l'organisme. Il s'agit d'une forme de glycogénose musculaire.

Elle se manifeste par un manque de force, d'intensité variable selon les personnes et qui prédomine aux muscles des membres inférieurs et respiratoires.

Ce document, publié à l'occasion de l'Assemblée Générale de l'AFM-Téléthon 2021, présente les actualités de la recherche de l'année écoulée concernant les glycogénoses musculaires : études ou essais cliniques en cours, publications scientifiques et médicales...

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

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



Sommaire

Rédaction

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

Validation

▪ Dr Giuseppe Ronzitti
Responsable du laboratoire
Transfert de gènes hépatiques
et tolérance immunitaire,
Généthon (Évry)

La maladie de Pompe, en synthèse	3
Mieux comprendre les essais et les études cliniques	6
Des recherches très actives (en dépit de la pandémie)	8
Une deuxième année marquée par la Covid-19	8
Des études dédiées.....	8
Des congrès reportés ou en format virtuel	9
Les essais médicamenteux dans la maladie de Pompe en France.....	9
Apporter un gène thérapeutique	10
Trois produits de thérapie génique en essai clinique	10
Le SPK-3006	10
L'Actus-101 (ou AAV2/8-LSPHGA)	12
L'AT845	13
D'autres produits de thérapie génique en développement.....	13
Prévenir la réaction contre le virus vecteur, un défi majeur	15
Cibler les anomalies du gène GAA	17
Les ciseaux CRISPR-Cas9 en préclinique.....	17
Où il est question d'oligonucléotides anti-sens en France.....	17
La déféroxamine se repositionne.....	18
Apporter l'enzyme manquante.....	19
L'enzymothérapie par alglucosidase alfa.....	19
Des bénéfiques à long terme dans les formes tardives.....	19
Une preuve d'efficacité par l'arrêt inopiné et de courte durée	20
Avec exercices et régime ad hoc, c'est encore mieux selon EPOC	20
L'évaluation se poursuit	20
Prévenir la réponse immunitaire.....	22
Le clenbutérol de nouveau à l'essai	24
Des enzymothérapies de nouvelle génération	24
La Néo-GAA	24
L'AT-GAA.....	27
Des traitements non médicamenteux.....	30
L'auto-évaluation à l'étude.....	31
L'avis du malade vaut bien les examens.....	31
Un questionnaire spécifique en développement.....	31
Des études cliniques	32
Le Registre français	32
Une base de données internationale	32
Des études observationnelles	33
Autour du diagnostic	33
À la recherche d'atteintes du système nerveux.....	35
D'autres avancées médico-scientifiques.....	36
Davantage de modèles pour progresser plus vite.....	36
D'autres gènes modifient peut-être l'expression de la maladie.....	36
Diagnostiquer vite pour traiter plus tôt	37
La plupart des associations européennes dit oui	37
Avant même la naissance	37
Deux retours d'expérience outre-Atlantique	37
L'IRM à l'étude.....	38
Du glycogène dans les muscles lisses aussi (chez la souris)	38
Comportement, humeur et apprentissages des plus jeunes	39
Parler des difficultés à avaler pour mieux les soigner	39



La maladie de Pompe, en synthèse

Rare, la maladie de Pompe (ou glycogénose de type II) est d'origine génétique : elle est due à des anomalies (mutation) du gène *GAA* qui se transmettent selon le mode autosomique récessif. Plus de 500 mutations possibles ont été identifiées dans la maladie de Pompe.

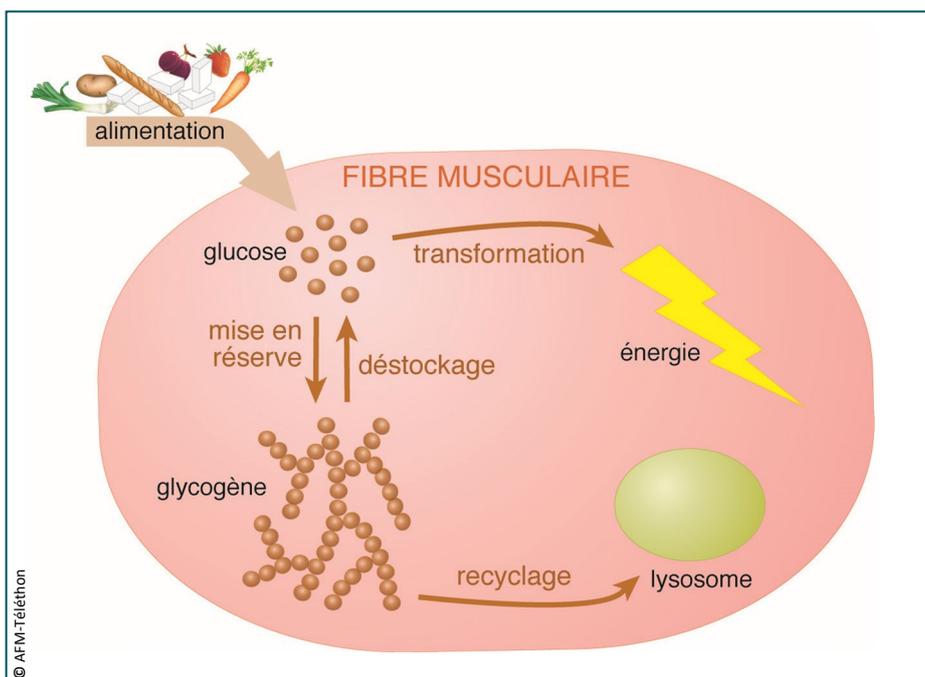
Une accumulation de glycogène dans différents organes

Le gène *GAA* code une enzyme : l'alpha-glucosidase acide (GAA) ou maltase acide. Elle est responsable de la dégradation du glycogène en glucose dans un compartiment de la cellule appelé « lysosome ».

Glucose et glycogène

Le glucose est la principale source d'énergie de l'organisme. Il provient des sucres contenus dans les aliments.

- Lors d'un repas, l'organisme consomme une partie du glucose apporté par les aliments pour produire de l'énergie. L'autre partie est transformée en glycogène, ce qui permet de stocker des réserves de sucres principalement au niveau du foie et des muscles.
- Entre deux repas ou lors d'une activité physique, lorsque la quantité de glucose dans le sang (glycémie) n'est pas suffisante pour couvrir les besoins en énergie de l'organisme, le foie transforme le glycogène en glucose et le libère dans le sang. Chaque muscle peut également transformer, pour ses propres besoins, sa réserve de glycogène en glucose.
- La transformation du glycogène en glucose se fait en plusieurs étapes qui font intervenir différentes enzymes, dont l'alpha-glucosidase acide.



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.

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.

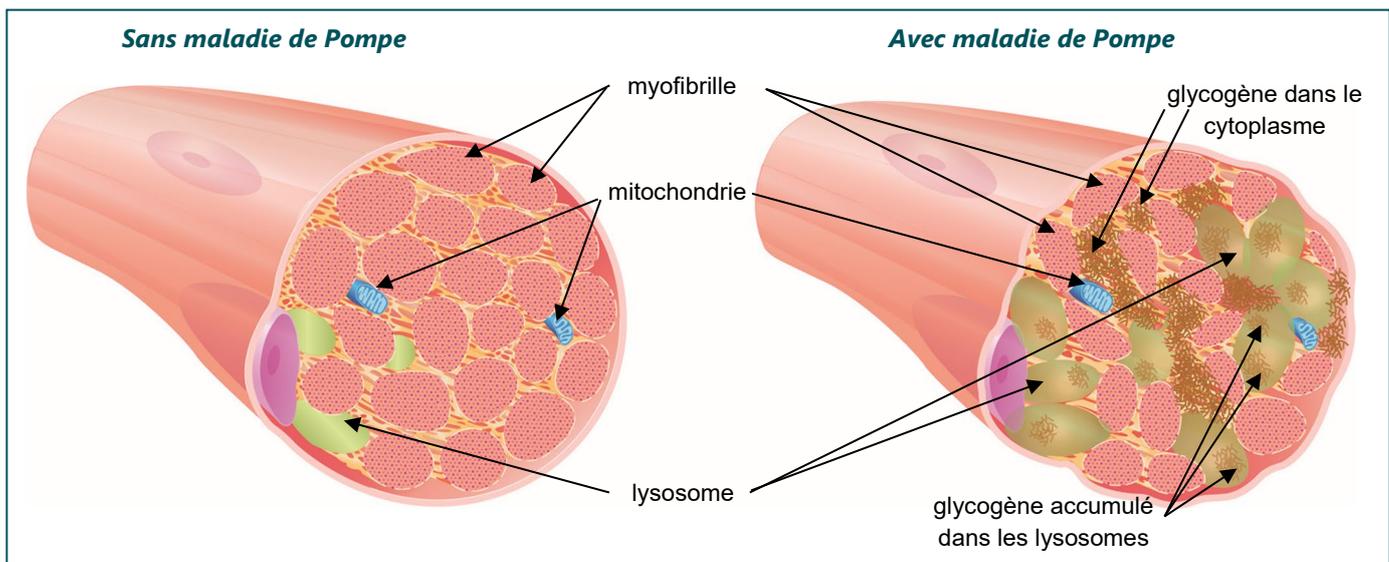


Le lysosome, une véritable usine de recyclage

Situés à l'intérieur des cellules, les lysosomes sont de petits sacs (vésicules) dont le rôle est de dégrader, grâce à un grand nombre d'enzymes, des grosses molécules (comme les graisses, les sucres et les protéines) en molécules plus petites. Celles-ci sont soit éliminées comme déchets, soit réutilisées par la cellule.

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

La maladie de Pompe est donc à la fois une glycoséose (amoncellement anormal de glycogène) et une maladie lysosomale (défaut de fonctionnement des lysosomes).



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.

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.

- 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).

Un médicament déjà disponible

La maladie de Pompe bénéficie d'un traitement spécifique depuis 2006 : une enzymothérapie substitutive (*enzyme replacement therapy* ou *ERT* en anglais). Elle vise à compenser le manque en alpha-glucosidase acide à l'origine de la maladie, par l'apport d'une enzyme humaine fabriquée en laboratoire (recombinante), **l'alpha-glucosidase alfa**.

- Commercialisée en France sous le nom de **Myozyme**[®] par le laboratoire **Sanofi- Genzyme**, l'alpha-glucosidase alfa détient une autorisation de mise sur

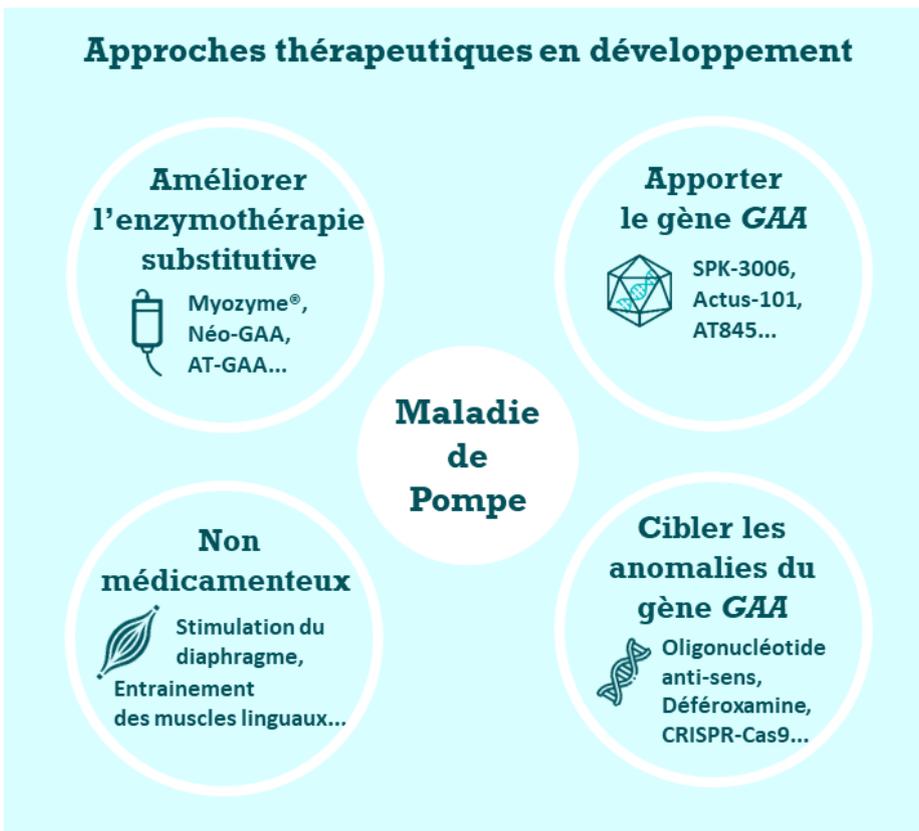


le marché (AMM) comme traitement enzymatique substitutif à long terme des formes infantile et tardive de la maladie de Pompe.

Des traitements à l'étude

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

- soit à développer de nouveaux traitements comme la **thérapie génique**.
- soit à **améliorer l'enzymothérapie** substitutive (enzyme de nouvelle génération, association à des molécules qui augmentent son activité...).





Mieux comprendre la recherche clinique

Il existe différents types de recherche dite « clinique » c'est-à-dire menée auprès des personnes malades ou à partir de leurs données d'examen.

Essais cliniques

- Les **essais cliniques** consistent à évaluer un traitement potentiel (candidat-médicament, dispositif médical...) afin de s'assurer qu'il est bien toléré et efficace dans une maladie.

Le saviez-vous ?

Les 4 phases d'un essai clinique

Le candidat médicament est évalué au cours d'essais successifs, correspondant à différentes phases : I, II, III et IV.

▪ Phase I : Tolérance

Le candidat-médicament est testé pour la première fois sur un petit groupe de personnes (souvent des volontaires sains) pour évaluer sa tolérance et sa distribution dans l'organisme (pharmacocinétique).

▪ Phase II : Dose optimale/Effet

Menée sur un groupe homogène de volontaires atteints de la maladie, la phase II étudie l'innocuité et l'efficacité du produit et va déterminer la dose optimale à utiliser.

▪ Phase III : Efficacité thérapeutique

La phase III se déroule sur un plus grand nombre de participants atteints de la maladie afin de préciser son efficacité thérapeutique par rapport à un traitement existant ou un placebo. Au terme de cet essai, le médicament peut obtenir une autorisation de mise sur le marché.

▪ Phase IV : Pharmacovigilance

Conduite après la mise sur le marché, la phase IV a pour but d'affiner les connaissances sur le produit et d'identifier tout effet secondaire grave et/ou inattendu dû à son administration.

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.



Un long parcours

En moyenne, **15 années** sont nécessaires entre l'identification d'un candidat-médicament et sa mise sur le marché, dont **10 à 12 ans** entre le début des études précliniques et la fin des essais cliniques de phase III. Il existe néanmoins une possibilité de procédures accélérées pour les traitements destinés à des maladies rares.

Source : Ministère des solidarités et de la santé - Le développement du médicament (2016)

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.

Études cliniques

- Les **études cliniques** contribuent à mieux connaître la maladie ou à identifier de meilleurs outils de diagnostic et de suivi. Elles sont essentielles pour améliorer la prise en charge et envisager de futurs essais cliniques.

Elles comportent les études observationnelles, les bases de données et les registres.



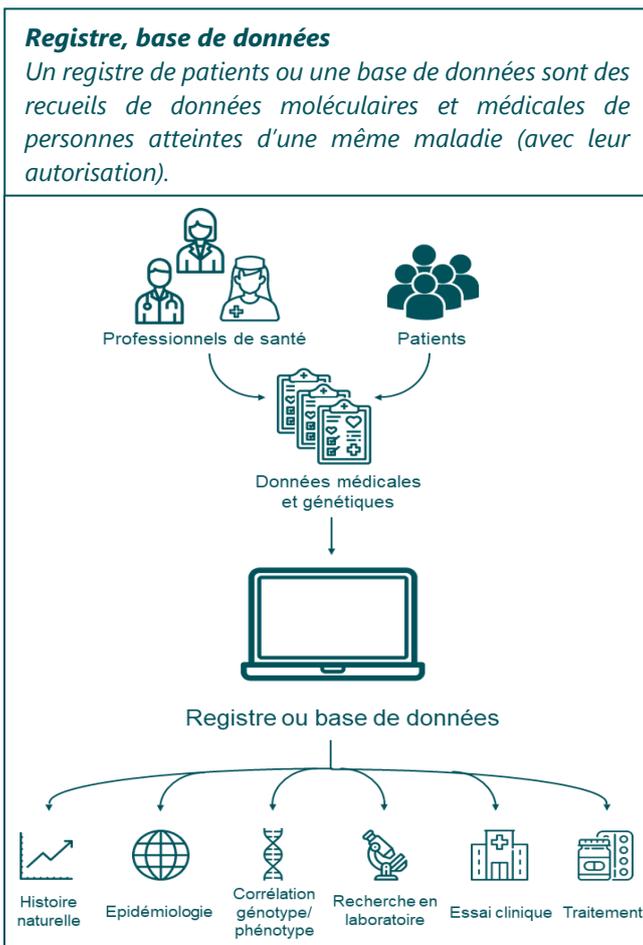
Le saviez-vous ?

Deux types d'études observationnelles existent

- Les études **transversales** décrivent comment la maladie se manifeste dans un groupe/une population de malades à un moment donné,
- Les études **longitudinales** décrivent l'évolution de la maladie au cours du temps (protocole d'histoire naturelle par exemple).

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.

*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.*





Des recherches très actives (en dépit de la pandémie)

Les connaissances sur la maladie de Pompe et le développement de ses traitements continuent de progresser. Le nombre de publications scientifiques et d'essais cliniques en témoignent.

165 publications scientifiques sur la maladie de Pompe enregistrées entre juin 2020 et juin 2021 sur PubMed®
(+60% en 10 ans)

40 essais et études cliniques sur la maladie de Pompe en cours ou en préparation dans le monde, enregistrés au 30 juin 2021 sur ClinicalTrials.gov
dont 8 en France

Une deuxième année marquée par la Covid-19

La pandémie de Covid-19 a continué d'avoir des répercussions sur la recherche en 2021.

Un contexte très particulier pour les chercheurs

En 2021, la situation sanitaire a parfois ralenti ou interrompue la recherche en laboratoire. Plutôt que de démarrer de nouveaux travaux, certains chercheurs en ont profité pour analyser leurs résultats et faire le point sur différents sujets. C'est pourquoi le nombre de revues de synthèse publiées a sensiblement augmenté ces derniers mois, au détriment des publications sur de nouveaux résultats de recherche.

A contrario, la Covid-19 a suscité de nombreux travaux de recherche dans le domaine des maladies neuromusculaires.

Des études dédiées

▪ Depuis le début de la pandémie, la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus mène, avec le concours de l'AFM-Téléthon, un **suivi national** des cas de Covid-19 parmi les personnes atteintes de maladies neuromusculaires. En mai 2021, cette enquête avait comptabilisé un total de 172 cas, dont 99 pendant le premier confinement du 25 mars au 11 mai 2020.

WEB [Consulter la carte où sont colligés les cas déclarés](#)

▪ Toujours avec le concours de l'AFM-Téléthon, Filnemus a lancé durant l'été 2020 une première enquête pour mesurer **l'impact du confinement** sur l'état de santé, la qualité de vie, la vie sociale et familiale des adultes malades (1 351 répondants). Une seconde enquête initiée début 2021 évalue le vécu des enfants et adolescents suivis par la filière et l'impact de la pandémie sur leur prise en charge et leur scolarité.

▪ Mi-mars 2021, le CHU de Bordeaux a déployé avec Filnemus l'étude nationale **Va-C-Nemus** afin de mieux connaître les effets de la Covid-19 et de ses vaccins chez les malades neuromusculaires. Toute personne majeure, vaccinée ou non et atteinte de maladie neuromusculaire peut répondre en



ligne à cette enquête. Un mois après sa création, Va-C-Nemus comptait déjà plus 780 inscrits. Ils étaient 60% à avoir choisi de se faire vacciner contre la Covid-19 (vaccin Pfizer, Moderna ou AstraZeneca).

Parmi eux, 56% n'avaient alors signalé aucun effet secondaire selon des résultats préliminaires annoncés lors d'une visioconférence organisée par l'AFM-Téléthon mi-avril 2021.

Les autres (44% des vaccinés) n'avaient que des effets secondaires bénins, le plus souvent des douleurs au point d'injection, de la fatigue, des maux de tête ou encore des frissons.

WEB Voir la page dédiée à Va-C-Nemus du site du CHU de Bordeaux

WEB Voir la visioconférence « Vaccination Covid-19 et Maladies neuromusculaires »

Des congrès reportés ou en format virtuel

La pandémie a fortement perturbé la tenue de nombreux congrès, à l'exemple de la Journée française Maladie de Pompe qui réunit tous les ans à Paris médecins, chercheurs et représentants de malades. Après avoir été annulée en 2020, sa 10^e édition s'est tenue le 28 janvier 2021 en visioconférence et a rassemblé près de 80 participants.

- Le congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire (ASGCT en anglais), au cours duquel sont évoqués différentes pistes de traitements de la maladie de Pompe, a pour sa part adopté un format virtuel en 2020 et en 2021.

Les essais médicamenteux dans la maladie de Pompe en France

TITRE DE L'ESSAI Participants	APPROCHE THÉRAPEUTIQUE	DÉVELOPPEMENT CLINIQUE			STATUT RÉGLEMENTAIRE
		PHASE I	PHASE II	PHASE III	
Essai RESOLUTE n = 20 Forme à début tardif 18 ans et +	Thérapie génique (AAV-gène GAA)	SPK-3006 Recrutement en cours			Statut de médicament orphelin en Europe
Essai NEO-EXT n=19 Forme à début tardif 3 ans et +	Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération	Néo-GAA Recrutement terminé			Statut de médicament orphelin en Europe
Essai Mini-COMET n=22 Forme infantile répondant mal au Myozyme® 6 mois à 17 ans	Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération	Néo-GAA Recrutement terminé			Statut de médicament orphelin en Europe
Essai COMET n=100 Forme à début tardif 3 ans et plus	Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération	Néo-GAA vs Myozyme Recrutement terminé			Statut de médicament orphelin en Europe
Extension de l'essai PROPEL n= 110 Forme à début tardif 18 ans et +	Pharmacologie : Enzymothérapie substitutive de nouvelle génération avec protéine chaperonne	AT-GAA Recrutement terminé			Statut de médicament orphelin en Europe



Apporter un gène thérapeutique

À ses débuts, la **thérapie génique** consistait uniquement à remplacer un gène défectueux ou manquant en apportant à l'organisme le gène thérapeutique transporté à l'aide d'un vecteur. Aujourd'hui, le terme de thérapie génique désigne plus largement toutes les techniques qui introduisent dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN (oligonucléotides)

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

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.



Une approche totalement différente de l'enzymothérapie

Le traitement de la maladie de Pompe s'appuie aujourd'hui sur l'enzymothérapie substitutive, qui consiste à apporter à l'organisme une enzyme fabriquée en laboratoire, l'alpha-glucosidase alfa, pour compenser le manque en alpha-glucosidase acide naturelle. Elle ne cible pas la cause de la maladie, mais supplée ses conséquences.

- Une piste de thérapie génique consiste 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 stratégie entend changer de façon radicale la façon de traiter la maladie de Pompe, en termes pratiques (*a priori* une seule injection intraveineuse au lieu de perfusions d'enzymothérapie à intervalles réguliers) et d'efficacité.

- Plusieurs équipes de recherche travaillent au développement d'une thérapie génique pour la maladie de Pompe. Leurs candidats-médicaments sont à différents stades de développement, pour certains déjà en phase d'essai clinique.

Ils diffèrent notamment par le vecteur choisi (AAV2, AAV9...) et la cible préférentielle : cellules du foie (afin de leur faire sécréter l'enzyme GAA ensuite libérée dans la circulation sanguine) ou des muscles.

Trois produits de thérapie génique en essai clinique

Produit	Vecteur	Cellules cibles
SPK-3006 (Généthon / Spark)	AAV (sérotype non connu)	Foie
Actus-101 (Duke University / Asklepios)	AAV2/8	Foie
AT845 (University of Florida / Lacerta)	AAV8	Muscles

Gene specific therapies – the next therapeutic milestone in neurology

Brenner D, Ludolph AC, Weishaupt JH. *Neurol Res Pract.* 2020 Sep 8;2:25.

Pompe disease: new developments in an old lysosomal storage disorder

Meena NK, Raben N. *Biomolecules.* 2020 Sep 18;10(9):1339.

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 a signé en 2017 un accord de licence avec la société *Spark Therapeutics* pour développer et commercialiser ce traitement désormais appelé SPK-3006. Depuis, *Spark* a intégré le laboratoire Roche et le SPK-3006 a reçu, en 2019, le statut de médicament orphelin des autorités européennes.



Une thérapie génique conçue par Généthon

Le produit mis au point par le laboratoire de l'AFM-Téléthon apporte, en une seule injection, le gène de l'alpha-glucosidase acide (GAA) aux cellules du foie. L'objectif est de leur faire produire une forme stable de cette enzyme, qu'elles libéreront ensuite en continu dans le sang à destination de tous les



organes et notamment des muscles. Cette approche pourrait réduire le risque de réaction immunitaire contre la nouvelle enzyme.

- Fin 2020, l'équipe de Généthon a publié des résultats montrant l'efficacité de sa thérapie génique chez des souris modèles âgées de 9 mois et atteintes d'une forme avancée de maladie de Pompe, sur le plan musculaire. Le traitement a permis la disparition des manifestations de la glycogénose, l'élimination du glycogène accumulé dans la plupart des tissus, la normalisation du volume du cœur et de la force musculaire. Le taux d'enzyme GAA dans le sang est resté stable (et élevé) pendant les neuf mois du suivi.

Rescue of advanced Pompe disease in mice with hepatic expression of secretable Acid α -glucosidase

Cagin U, Puzzo F, Gomez MJ et al.
Mol Ther. 2020 Sep 2;28(9):2056-2072.

- L'équipe de Généthon a également évalué sa thérapie génique dans un nouveau modèle murin de maladie de Pompe, qu'elle a développé. Ce rongeur reproduit les principales manifestations d'une forme sévère de la maladie humaine, sur les plans musculaire et cardiaque mais aussi respiratoire (atteinte importante et précoce). Trois mois après son administration, le produit de thérapie génique est parvenu à restaurer l'activité de la GAA dans les muscles et le système nerveux des souris, avec amélioration musculaire et respiratoire.

Gene therapy with secreted acid α -glucosidase rescues Pompe disease in a novel mouse model with early-onset spinal cord and respiratory defects

Colella P, Sellier P, Gomez MJ et al.
EBioMedicine. 2020 (Oct). 61:103052.

- Avant de lancer son premier essai clinique du SPK-3006, *Sparks Therapeutics* a initié en 2019 une étude pour évaluer la présence dans le sang d'anticorps neutralisants dirigés contre son candidat-médicament. Les participants sont des adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe et traités par enzymothérapie substitutive depuis au moins un an et demi. Trois sites français (Garches, Marseille, Nice) participent à cette étude. Elle a connu une interruption, volontaire mais temporaire, à partir de mars 2020 en raison de la pandémie de Covid-19.

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.

Recherche d'anticorps neutralisant anti SPK-3006



**En France
et à l'étranger**



60 participants (+ de 18 ans)



Recrutement en cours



1 jour de suivi



Juin 2019 – Juin 2022

NCT03893240

- Le contexte sanitaire a également obligé à repousser de quelques mois le démarrage de l'essai international RESOLUTE. Il évalue la sécurité et l'efficacité du SPK-3006 à trois doses différentes et devrait inclure une vingtaine d'adultes atteints d'une forme tardive modérée de maladie de Pompe, traités depuis au moins deux ans par enzymothérapie substitutive.



À ce jour, le recrutement n'a commencé qu'aux États-Unis, où le premier participant a reçu début 2021 une injection intraveineuse unique du SPK-3006. Cet essai prévoit 20 centres investigateurs en Amérique du nord et en Europe, dont trois en France : Garches, Marseille et Nice.

Spark Therapeutics announces first participant dosed in phase 1/2 study of investigational gene therapy for late-onset Pompe disease

Spark therapeutics

Communiqué de presse du 1er février 2021

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

Essai RESOLUTE de phase I/II



**En France
et à l'étranger**



20 participants (+ de 18 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Oct. 2020 – Oct. 2023

NCT04093349

WEB Site de *Spark Therapeutics* dédié à l'essai Resolute (en anglais)

L'Actus-101 (ou AAV2/8-LSPHGAA)

Mis au point par L'équipe du Pr Priya Sunil Kishnani (*Duke university*, États-Unis), l'Actus-101 est aujourd'hui développé par *Asklepios BioPharmaceutical* (ou *AskBio*) une société rachetée par le laboratoire Bayer fin 2020. Administré en une seule injection par voie intraveineuse, ce candidat-médicament cible également le foie.

- AskBio conduit un essai clinique qui évalue trois dosages différents de l'Actus-101 chez des adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe et traités par enzymothérapie substitutive depuis au moins deux ans.
- Des résultats préliminaires de cet essai avaient été communiqués à l'occasion du congrès annuel de la Société américaine de thérapie génique et cellulaire (ASGCT) 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 deux semaines, l'enzymothérapie substitutive.

Elle a pu être arrêtée six 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



Essai de phase I/II en ouvert



Aux États-Unis



8 participants (18 ans et +)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Nov. 2018 – Juin 2023

NCT03533673

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

L'AT845


 Développé par *Audentes Therapeutics*, devenue *Astellas Gene Therapies* en mars 2021, l'AT845 est une thérapie génique également administrée en une seule injection mais qui cible les muscles squelettiques et cardiaque.

- Des résultats précliniques avaient été rendus publics en février 2020 lors du 16^e *WORLDSymposium*. L'administration d'AT845 à des souris modèles de maladie de Pompe entraîne une augmentation de la production de l'enzyme 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, des études de toxicologie menées chez des primates non humains auraient 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

- Astellas Gene Therapies* promet un essai clinique multicentrique de l'AT845 chez l'adulte atteint d'une forme tardive de maladie de Pompe, sous enzymothérapie depuis au moins deux ans. Le vice-président du laboratoire américain a annoncé le 5 avril 2021 dans une vidéo publiée sur Twitter le traitement du premier participant de cet essai.

*Congrès international annuel, le **WORLDSymposium** (WORLD pour We're organizing research for lysosomal diseases) est dédié aux maladies lysosomales, dont fait partie la maladie de Pompe. Sa 16^e édition avait été organisée en février 2020 à Orlando (États-Unis). La 17^e a adopté un format virtuel, du 8 au 12 février 2021, pandémie de Covid-19 oblige. La 18^e devrait avoir lieu de nouveau en présentiel, cette fois à San Diego (États-Unis).*

WEB <https://worldsymposia.org/>

Essai FORTIS de phase I/II en ouvert



Aux États-Unis, en Allemagne et au Royaume-Uni



8 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



11 mois de suivi



Oct. 2020 – Janv. 2027

NCT04174105

D'autres produits de thérapie génique en développement

Plusieurs laboratoires ou *biotechs* développent des approches de thérapie génique dans la maladie de Pompe, à l'exemple d'*Amicus Therapeutics* ou de *Sarepta Therapeutics*.



- **Amicus** avait présenté en mai 2020 des résultats encourageants d'essais précliniques (souris modèles, primates non humains) lors du 23^e 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^e ASGCT Conference

Des résultats d'essais chez la souris âgée de sept mois ont été communiqués lors du 24^e congrès de l'ASGCT. Ils montrent un effet du produit de thérapie génique d'Amicus sur la taille des fibres musculaires et l'accumulation des résidus d'autophagie dans les muscles.

Post-symptomatic reversal of muscle pathology in a model of Pompe disease using gene therapy.

Ramezani A, Hordeaux J, Tuske S et al.

ASGCT Annual Meeting 2021 (abstract n°518)

- Le laboratoire **Avrobio** développe un produit baptisé AVR-RD-03. Il s'agit d'une thérapie génique dite « *ex vivo* ».



L'AVR-RD-03, en synthèse

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.

L'approche *ex vivo* d'Avrobio consiste à prélever chez la personne malade des cellules souches sanguines (cellules hématopoïétiques, capables de donner naissance aux différents types de cellules sanguines), à les modifier génétiquement en laboratoire (apport du gène GAA à l'aide d'un vecteur lentivirus), puis à les réinjecter au malade.

- Des résultats précliniques (souris) encourageants de l'AVR-RD-03 ont été publiés en mai 2020, montrant une activité enzymatique GAA, une quasi normalisation du taux de glycogène dans le cœur, les muscles et le cerveau, et un retour à la normale de la fonction motrice.

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 an plus tard, Avrobio a communiqué, lors du 24^e congrès annuel de l'ASGCT, de nouvelles données précliniques sur les effets à long terme de son produit de thérapie génique.

Huit mois après son injection, les chercheurs ont mis en évidence une activité GAA dans le cœur, les muscles squelettiques, la moelle épinière et le cerveau, une réduction de l'accumulation de glycogène dans le cœur, le diaphragme, le cerveau, la moelle épinière et une amélioration des déplacements de souris modèle de la maladie.

Long-term hematopoietic stem cell lentiviral gene therapy corrects neuromuscular manifestations in preclinical study of pompe mice

van Til NP, Dogan Y, Barese C et al

ASGCT Annual Meeting 2021 (abstract n°47)

- Des chercheurs londoniens (dont certains travaillent pour le laboratoire **Orchard Therapeutics**) ont conçu un produit de thérapie génique *ex vivo* utilisant un lentivirus pour apporter le gène GAA à des cellules souches sanguines.

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...).



Six mois après son injection à de jeunes souris modèles de maladie de Pompe, ce produit a corrigé les fonctions cardiaque et musculaire, avec une réduction significative de l'accumulation de glycogène dans les tissus. Au vu de ces résultats, l'équipe britannique évoque la possibilité d'une utilisation dans l'espèce humaine, pour traiter en particulier la forme infantile de la maladie.

Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy rescues clinical phenotypes in a murine model of Pompe disease

Piras G, Montiel-Equihua C, Chan YA et al.

Mol Ther Methods Clin Dev. 2020 Jul 6;18:558-570.

- Aux États-Unis, un chercheur spécialiste de thérapie génique et cellulaire promeut, en collaboration avec la société **Frida therapeutics**, un essai clinique destiné à collecter des cellules souches sanguines d'enfants et d'adultes atteints de maladie de Pompe. L'objectif est de développer une thérapie génique *ex vivo*.

Étude de phase I pour développer le FTX-PD01



Aux États-Unis



12 participants
(3 à 30 ans)



Recrutement en cours



3 mois de suivi



Mai 2021 – Déc. 2022

NCT04476550

Phase I
Tolérance

Prévenir la réaction contre le virus vecteur, un défi majeur

Dans la maladie de Pompe comme dans d'autres pathologies où des thérapies géniques sont développées, le vecteur utilisé pour apporter le gène thérapeutique (AAV le plus souvent) peut provoquer une réaction du système de défense de l'organisme. Cette réaction immunitaire 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.

L'immunité contre les AAV

La population humaine est régulièrement exposée à des virus adéno-associés (AAV) et peut ainsi développer un mécanisme de défense (immunité) dirigé 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.

- Aux États-Unis, l'Université de Floride a mené en collaboration avec le laboratoire *Lacerta Therapeutics* un essai clinique de phase 1 pour évaluer l'effet d'un traitement immunosuppresseur sur l'injection de deux doses successives d'un produit de thérapie génique (AAV9 et gène GAA). La



rapamycine fait partie des médicaments immunosuppresseurs explorés par cet essai, dont les résultats sont en attente de publication.

- *Selecta Biosciences* a mis au point une forme de rapamycine (nanoparticules) capable de moduler la réponse immunitaire. Des travaux précliniques ont montré que son administration chez la souris en même temps qu'un vecteur viral de type AAV8 empêche le développement d'anticorps contre ce virus. *Selecta* annonce sur son site internet des travaux précliniques dans la maladie de Pompe, en partenariat avec *AskBio* (qui développe l'Actus-101).

[Enhancement of liver-directed transgene expression at initial and repeat doses of AAV vectors admixed with ImmTOR nanoparticles](#)

Ilyinskii PO, Michaud AM, Roy CJ et al.

Sci Adv. 2021 Feb 24;7(9)

WEB <https://selectabio.com/platform/>

- Une équipe de l'Université de Floride et de la société *Provention Bio* a mené une étude destinée à évaluer l'efficacité du PRV-3279 dans un modèle murin de maladie de Pompe.

Ce médicament est en développement dans une maladie auto-immune, le lupus érythémateux disséminé. Il cible les lymphocytes B, lesquelles sont impliquées dans la réponse immunitaire contre les vecteurs AAV. Le PRV-3279 exercerait une action immunomodulatrice, inhibant les lymphocytes B sans réduire leur nombre.

Un traitement par PRV-3279 initié trois jours avant l'injection d'un produit de thérapie génique associant un AAV9 au gène GAA a réduit la réponse immunitaire à l'AAV9. En combinaison avec la rapamycine, il a augmenté l'efficacité de la thérapie génique (niveaux d'expression de IGAA dans les muscles squelettiques).

[An anti-CD32B/CD79B bispecific DART® molecule modulates B cells, inhibits antibody responses to rAAV9 vector, and improves GAA vector survival and transgene efficiency in a mouse model of Pompe disease](#)

Dunford PJ, Perez BA, Leon F et al.

ASGCT Annual Meeting 2021 (abstract n°756)

[Provention Bio announces key findings from pre-clinical proof-of-concept study for PRV-3279 for the prevention of immunogenicity of gene therapy](#)

Provention Bio

Communiqué de presse du 28 janvier 2021

- Lors du 24^e congrès annuel de l'ASGCT, des chercheurs de la *Duke university* ont présenté les résultats de l'évaluation d'une association d'immunosuppresseurs : le bortezomib (Velcade®) et un anti-CD20. La protéine CD20 n'est présente qu'à la surface des lymphocytes B.

Des souris modèles de maladie de Pompe ont reçu ce traitement entre deux thérapies géniques ayant pour vecteur un AAV8. Les immunosuppresseurs se sont montrés efficaces pour faire baisser le taux d'anticorps neutralisants anti-AAV8 et ainsi réussir la ré-administration de thérapie génique, à condition toutefois d'opter pour une durée optimale de traitement : dans cette étude, une immunosuppression de 16 semaines avait les meilleurs résultats, en comparaison de 8, 12 et 20 semaines.

[Depletion of pre-existing Anti-AAV neutralizing antibodies by a combination immunosuppressive treatment with bortezomib and CD20 mAb allows successful vector re-administration in mice](#)

Choi SJ, Yi J, Tedder TF et al.

ASGCT Annual Meeting 2021 (abstract n° 743)



Cibler les anomalies du gène GAA

Les ciseaux CRISPR-Cas9 en préclinique

Le saviez-vous ?

Modifier un gène avec CRISPR/Cas9

- Distingué par un prix Nobel en 2020, le système CRISPR/Cas9 constitue une approche prometteuse pour la thérapie génique dans différentes maladies. Il fait partie des techniques de « *genome editing* » (édition du génome en français), lesquelles permettent de modifier les séquences d'ADN qui constituent le génome.
- CRISPR/Cas9 est constitué d'un « ARN guide », qui cible une séquence précise d'ADN, et de l'enzyme Cas9 qui, comme des « ciseaux moléculaires », coupe l'ADN.
- Une fois la séquence d'ADN coupée, il existe deux possibilités : la jonction directe des deux extrémités d'ADN créés par la coupure (ce qui crée une délétion) ou l'insertion d'un nouveau fragment d'ADN entre les deux extrémités.

- En mai 2021, lors du 24^e congrès annuel de l'ASGCT, l'équipe du Pr Priya Sunil Kishnani (*Duke University*, États-Unis) a rapporté avoir développé deux systèmes CRISPR-Cas9 pour traiter la maladie de Pompe.

Ces outils d'édition du génome ciblent deux anomalies du gène GAA très fréquentes dans la maladie : *c.-32-13T->G* (90% des formes à début tardif) et *c.525deltT* (forme infantile la plus sévère). Ils coupent le gène GAA et apportent un modèle de réparation (ADN) à insérer entre les deux extrémités coupées. Un AAV leur sert de transporteur (vecteur) jusque dans les cellules.

Les études menées dans des cellules (fibroblastes, cardiomyocytes) de malades et de personnes indemnes de maladie de Pompe ont montré que ces systèmes avaient une certaine efficacité pour modifier chacune des deux anomalies ciblées.

L'équipe envisage de poursuivre ses travaux sur un nouveau modèle de muscle squelettique dérivé de cellules musculaires de malades.

Single vector AAV approach to genome editing in Pompe disease

Aranson B, Wang J, Courtney D et al.

ASGCT Annual Meeting 2021 (abstract n° 600)

Où il est question d'oligonucléotides anti-sens en France



Les oligonucléotides anti-sens

Un oligonucléotide anti-sens est un fragment d'ARN, généralement synthétisé en laboratoire.

- Sa structure est complémentaire de celle d'un ARN messager naturel, auquel il se lie de façon spécifique. La maturation (l'épissage) de cet ARN messager est alors modifié (ajout ou suppression d'une petite séquence d'ARN, on parle de saut ou d'incorporation d'exon).
- Cette approche est déjà utilisée dans des médicaments commercialisés pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) (éteplirsén ou Exondys 51[®]) et pour l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1* (nusinersén ou Spinraza[®]).

- Une étude observationnelle, prospective, promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris est conduite à l'Hôpital Raymond-Poincaré de Garches (France).

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.



Son objectif principal est de décrire l'histoire naturelle de la maladie (au regard de paramètres cliniques, d'imagerie médicale, histologiques et moléculaires) chez des **adultes atteints d'une forme tardive** de maladie de Pompe, porteurs de la mutation *c.-32-13T>G* du gène *GAA*. Ils ont conservé la marche et sont traités ou non par enzymothérapie (Myozyme®).

Le saviez-vous ?

La mutation *c.-32-13T>G*

C'est la plus fréquente dans la forme tardive de la maladie de Pompe. Elle modifie l'épissage de l'exon 2 du gène *GAA*.

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

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- d'identifier des marqueurs biologiques de l'efficacité de **futurs traitements** basés sur la correction de l'épissage dans la maladie de Pompe avec cette même mutation et
- d'évaluer l'efficacité de stratégies **oligonucléotides anti-sens** pour restaurer la fabrication et l'activité de la protéine *GAA* dans des cellules de peau, de muscles et des globules blancs des participants.

Histoire naturelle et exploration d'oligonucléotides anti-sens



En France



20 participants (18 à 80 ans)



Recrutement en cours



2 ans de suivi



Juin 2019 – Mars 2024

NCT03564561

La déféroxamine se repositionne

Déjà commercialisée, la déféroxamine (Desferal®) est utilisée pour réduire l'excès de fer dans le sang (lié à une maladie de l'intestin, une maladie des globules rouges, à une intoxication...).

- Une équipe italienne l'a identifié, parmi près de 1 300 médicaments, comme ayant un effet positif sur la maturation (épissage) de l'ARN messenger du gène *GAA* dans des cellules de personnes atteintes de maladie de Pompe causée par la mutation la plus fréquente. Dans ces cellules, la déféroxamine multiplie par deux l'inclusion de l'exon 2 du gène *GAA* et augmente de 40% l'activité de l'enzyme *GAA*.

Deferoxamine mesylate improves splicing and GAA activity of the common *c.-32-13T>G* allele in late-onset PD patient fibroblasts.

Buratti E, Peruzzo P, Braga L et al.

Mol Ther Methods Clin Dev. 2020 Nov 20;20:227-236.



Apporter l'enzyme manquante

L'enzymothérapie par alglucosidase alfa

Des bénéfices à long terme dans les formes tardives

- L'analyse des données de plus de 550 adultes, incluses dans le Registre français de la maladie de Pompe ou dans la base de données internationale consacrée à la maladie de Pompe et suivis respectivement trois ou cinq ans, montre que l'enzymothérapie stabilise la fonction respiratoire (capacité vitale) sur ces périodes.

Plus le traitement est instauré tôt, mieux la respiration est préservée. Sur une période de 3 ans, la distance parcourue au test de 6 minutes de marche connaît pour sa part une évolution en deux temps avec une augmentation initiale significative, suivie d'une diminution lente.

Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: prospective analysis from the French Pompe Registry.

Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, et al.
J Inherit Metab Dis. 2020 Nov;43(6):1219-1231.

Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start.

Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, et al.
J Neurol. 2020 Oct;267(10):3038-3053.

- Deux autres études, menées en Grèce et en Allemagne (NCT02824068) confirment sur de plus longues durées (9 et 7 ans respectivement) le profil évolutif des capacités de marche et respiratoires dans la forme à début tardif de la maladie.

Body composition and 6 minute walking ability in late-onset Pompe disease patients after 9 years of enzyme replacement therapy

Terzis G, Papadimas G, Kruse A et al.
Int J Neurosci. 2020 Oct 20:1-7.

STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa.

Gutschmidt K, Musumeci O, Díaz-Manera J et al.
J Neurol. 2021 Jul;268(7):2482-2492.

- Une équipe milanaise a montré que le taux de 178 protéines dans les muscles squelettiques est modifié chez les personnes atteintes de maladie de Pompe à début tardif, *versus* des personnes indemnes de cette maladie. Seules 47 de ces protéines retrouvent un niveau normal après un an d'enzymothérapie substitutive. Les autres (impliquées notamment dans le remodelage de la membrane cellulaire, l'arrimage des lysosomes...) demeurent perturbées.

Cette « signature » protéique aide à mieux comprendre les dérèglements du tissu musculaire, qu'un an d'enzymothérapie n'améliore que partiellement. Un traitement prolongé, précoce, et combiné (ciblant également le métabolisme, l'autophagie...) serait nécessaire pour restaurer l'équilibre protéique et la fonction musculaire, et améliorer les résultats de l'enzymothérapie.

Muscle proteomic profile before and after enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease

Moriggi M, Capitanio D, Torretta E et al.
Int J Mol Sci. 2021 Mar 11;22(6):2850.



Une preuve d'efficacité par l'arrêt inopiné et de courte durée

▪ En Allemagne, un centre expert a mené une étude prospective chez 12 adultes âgés de 24 à 80 ans traités depuis plus de sept ans par perfusions bimensuelles d'enzymothérapie pour une forme tardive de la maladie. La pandémie de Covid-19 a interrompu leur traitement pendant 36 à 70 jours. Sept d'entre eux ont rapporté des effets secondaires à cet arrêt forcé, le plus souvent une augmentation de la fatigabilité musculaire (50% des participants) et/ou un essoufflement ou une aggravation des troubles respiratoires (25%). Ces symptômes sont survenus en moyenne un mois après l'arrêt du traitement. La pression inspiratoire maximale et le score MRC (*Medical Research Council*), utilisé pour mesurer la force musculaire, ont également connu une détérioration significative durant l'interruption de l'enzymothérapie.

The impact of interrupting enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease.

Wenninger S, Gutschmidt K, Wirner C et al.
J Neurol. 2021 Feb 24:1–8

Avec exercices et régime ad hoc, c'est encore mieux selon EPOC

Le saviez-vous ?

Le consortium européen EPOC

Né en 2014, EPOC (pour *European Pompe Consortium*) est un réseau de spécialistes européens de la maladie de Pompe.

Leur objectif est de mettre en commun leurs données et de partager leur expérience afin de faire progresser les connaissances sur la maladie, d'élaborer des recommandations de prise en charge et d'être un interlocuteur privilégié des autorités de santé.

▪ La 5^e réunion des membres d'EPOC s'est tenue à Hambourg en 2020. À cette occasion, les experts italiens ont rapporté les résultats d'une étude menée chez 58 adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe et traités par enzymothérapie depuis au moins deux ans.

La majorité d'entre eux (35) jugent ce traitement efficace, avec amélioration motrice. Dix-huit ne rapportent aucun changement moteur et quatre une détérioration.

Les critères prédictifs de la réponse à l'enzymothérapie sont la distance parcourue au test de 6 mn de marche avant traitement, meilleure chez les « répondeurs », l'activité physique (exercices aérobie) et/ou une alimentation pauvre en glucides (sucres) et riche en protéines.

Exercise, nutrition and enzyme replacement therapy are efficacious in adult Pompe patients: report from EPOC Consortium

Angelini C.
Eur J Transl Myol. 2021 May 3;31(2).

L'évaluation se poursuit

 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 et d'essais cliniques.

Dans toutes les formes de la maladie

▪ Une équipe de l'Hôpital universitaire national de Taiwan évalue les effets et la tolérance du Myozyme[®] sur une décennie.



Suivi à long terme sous enzymothérapie substitutive



À Taiwan



50 participants (enfants et adultes)



Recrutement en cours



10 ans de suivi



Avril 2007 – Déc. 2026

NCT02399748

Dans les formes à début tardif

- Le Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy mène une étude observationnelle sur l'effet de l'enzymothérapie chez les enfants et adolescents atteints d'une forme juvénile de la maladie et suivis dans un Centre de référence français.

Étude rétrospective dans la forme juvénile



En France



10 participants (jusqu'à 18 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Avril 2021 – Juillet 2021

NCT04942912

- Le laboratoire Sanofi-Genzyme évalue l'efficacité (motrice et respiratoire) et la sécurité d'une année de traitement par Myozyme[®] chez des personnes atteintes de maladie de Pompe âgées de 3 ans ou plus.

Essai de phase IV APOLLO-LOPD



En Chine



40 participants (enfants et adultes)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Mars 2021 – Déc. 2024

NCT04676373

Phase IV
Pharmacovigilance

Dans la forme infantile

- Sanofi-Genzyme est également le promoteur de trois essais cliniques chez les enfants traités par alglucosidase alfa.



Phase IV
Pharmacovigilance

Essai de phase IV pour évaluer la croissance et le développement



Aux États-Unis



30 participants (moins de 2 ans)



Recrutement terminé



Jusqu'à 10 ans de suivi



Août 2008 – Avril 2023

NCT00486889

Phase IV
Pharmacovigilance

Essai de phase IV sur l'efficacité et la sécurité d'un an d'enzymothérapie



En Chine



10 participants (moins de 1 an)



Recrutement terminé



1 an de suivi



Déc. 2018 – Déc. 2021

NCT03687333

Étude des résultats chez le nourrisson



En Europe,
(Belgique, Italie)



16 participants (jusqu'à 6 mois)



Recrutement en cours



1,5 an de suivi



Déc. 2016 – Nov. 2023

NCT04848779

- Un hôpital israélien (*Rambam Health Care Campus*) conduit une étude observationnelle sur la capacité à l'exercice d'enfants et d'adolescents depuis plus de 5 ans sous alglucosidase alfa à différentes doses.

Étude de la capacité d'exercice en réponse à l'enzymothérapie



En Israël



4 participants (5 à 18 ans)



Recrutement en cours



Jusqu'à 6 ans de suivi



Juin 2018 – Janv. 2024

NCT04755751

Prévenir la réponse immunitaire

L'efficacité de l'alglucosidase alfa (Myozyme®) s'avère variable d'une personne à l'autre.

Différents facteurs seraient susceptibles d'expliquer cette variabilité dans la forme infantile de la maladie, dont le statut « CRIM ».



Le statut CRIM

CRIM est l'acronyme de *cross-reactive immunological material*.

- Un enfant qui produit de l'alpha-glucosidase acide (GAA), même si c'est en quantité infime ou sous une forme inactive, est « CRIM positif » (CRIM+). Son système immunitaire reconnaîtra l'enzyme recombinante (Myozyme®) comme « familière ».
- Un enfant « CRIM négatif » (CRIM-) ne produit pas du tout de GAA. Son système de défense risque donc de considérer le Myozyme® comme un élément « étranger » au corps et de produire des anticorps pour le neutraliser, d'où l'intérêt d'un traitement préalable à l'enzymothérapie, pour freiner le système immunitaire, immunosuppresseur ou immuno-modulateur.

Deux articles parus ces douze derniers mois rapportent les effets positifs d'un traitement associant deux immunosuppresseurs (rituximab et méthotrexate) et des perfusions d'immunoglobulines.

- Il a été administré à 30 nourrissons atteints de maladie de Pompe diagnostiquée à la naissance ou avant et CRIM négatif, soit la forme la plus sévère de la maladie. Ceux traités le plus tôt (avant l'âge d'un mois) par enzymothérapie ont connu une amélioration significative des fonctions cardiaque, motrice et respiratoire par rapport à ceux traités plus tardivement.

[Transforming the clinical outcome in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via newborn screening: the benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction.](#)

Li C, Desai AK, Gupta P, Dempsey K et al.
Genet Med. 2021 May;23(5):845-855.

- Le même traitement à visée immunitaire a également bénéficié à 34 enfants dont le type de mutation du gène GAA et/ou le statut CRIM négatif prédisposaient, *a priori*, à une moindre efficacité de l'enzymothérapie. Les résultats se sont avérés satisfaisants, tant pour le retour à la normale des défenses immunitaires que pour l'innocuité du traitement par rituximab, méthotrexate et immunoglobulines. L'efficacité de l'enzymothérapie s'en est trouvée améliorée à moyen terme.

[Benefits of prophylactic short-course immune tolerance induction in patients with infantile Pompe disease: demonstration of long-term safety and efficacy in an expanded cohort](#)

A K Desai, C H Baloh, J W Sleasman et al.
Front Immunol. 2020 Aug 6;11:1727.

- Outre-Atlantique, une étude observationnelle longitudinale explore les liens entre statut CRIM, type de mutations du gène GAA, traitements actifs sur le système immunitaire et enzymothérapie. La *Duke University* en est le promoteur.

Détermination du statut CRIM et suivi longitudinal



Aux États-Unis

 300 participants (moins de 18 ans)

 Recrutement en cours

 Jusqu'à 10 ans de suivi

 Sept. 2009 – Août 2024

NCT01665326



Le clenbutérol de nouveau à l'essai



Déjà commercialisé, le clenbutérol appartient (comme le salbutamol ou Ventoline®) à la famille des agonistes des récepteurs β -2 adrénergiques. 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 (NCT01942590) de phase I/II contre placebo, mené aux États-Unis chez 11 personnes atteintes de maladie de Pompe à début tardif et bénéficiant d'une enzymothérapie substitutive.

Ses résultats ont montré, après un an de traitement, des bénéfices biochimiques (activité de la GAA augmentée, diminution du glycogène à la biopsie musculaire) et cliniques (amélioration des fonctions motrice et respiratoire) du clenbutérol par rapport au 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 Sep 5;26(9):2304-2314.

- La Duke University s'apprête à conduire un nouvel essai clinique du clenbutérol contre placebo.

Phase II
Effet/Dose

Essai de phase II du clenbutérol



Aux États-Unis



40 participants (18 ans et +)



Essai en préparation



1 an de suivi



Janv. 2022 – Juin 2024

NCT04094948

Des enzymothérapies de nouvelle génération

Plusieurs médicaments 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 Sanofi-Genzyme 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®, il est administré en perfusion toutes les deux semaines. Les autorités de santé européennes lui ont attribué le statut de médicament orphelin dès 2014.

Phase I
Tolérance

- Un premier essai clinique nommé **NEO1**, de phase I, avait 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 Mar;29(3):167-186.

Essais NEO-EXT, COMET et Mini-COMET

Trois essais cliniques de la Néo-GAA sont **encore en cours** : NEO-EXT, COMET et Mini-COMET. Leurs résultats préliminaires les plus récents ont été communiqués lors du dernier *WORLDSymposium* annuel, du 8 au 12 février 2021.

Data presented at WORLDSymposium™ reinforces robust rare disease pipeline and highlights additional clinical data for investigational avalglucosidase alfa in Pompe disease

Sanofi
Communiqué de presse du 2 février 2021

- L'essai **NEO-EXT** concerne 19 des participants de l'essai NEO1. Cette phase d'extension évalue la sécurité et le devenir de la Néo-GAA dans l'organisme (pharmacocinétique) sur une période de huit ans, à la dose de 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Lors du 17^e *WORLDSymposium*, des résultats préliminaires à long terme ont été communiqués. Ils confirment la bonne tolérance de la Néo-GAA sur une période de traitement allant jusqu'à six ans, les effets secondaires les plus fréquents étant la fatigue, les maux de tête, les nausées et les éruptions cutanées.

Ils confirment également le maintien de son efficacité : sous Néo-GAA, la fonction respiratoire est restée stable, de même que la distance parcourue au test de 6 mn de marche pour la majorité des participants. Cette distance a même souvent augmenté chez les participants âgés de moins de 50 ans au moment de leur inclusion dans l'essai.

NEO1/NEO-EXT studies: Safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing after up to 6 years in participants with late-onset pompe disease (LOPD)

Dimachkiea MM, Barohna RJ, Byrne B et al.
Mol Genet Metab. 2021 Feb.132(2): S34

Essai NEO-EXT de phase II/III en ouvert



**En France
et à l'étranger**



19 participants (enfants et adultes)

 **Recrutement terminé**

 **8 ans de suivi**

 **Fév. 2014 – Déc. 2021**

NCT02032524

Phase II
Effet/Dose

Phase III
Efficacité

- L'essai **COMET** compare la Néo-GAA au Myozyme[®] chez une centaine d'enfants et d'adultes atteints d'une **forme tardive** de maladie de Pompe. La France participe à cet essai international dont les participants ont été traités soit par Myozyme soit par Néo-GAA pendant la première année, puis tous par Néo-GAA.



Selon des résultats préliminaires publiés en 2021, le critère principal de l'essai (non-infériorité de la Néo-GAA sur le Myozyme®) est atteint à l'issue de 11 mois de traitement. Les 51 participants qui ont reçu la Néo-GAA présentent une meilleure capacité respiratoire (mesurée par la capacité vitale) et une plus grande mobilité (distance parcourue en marchant 6 minutes) que les 49 participants traités par Myozyme®.

Le profil de sécurité serait également plus favorable à la Néo-GAA, avec des effets secondaires chez 86,3% des participants qui l'ont reçue (dont 8 effets secondaires graves) *versus* 91,8% chez ceux traités par Myozyme® (12 graves).

Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients

Kushlaf H, Attarian S, Borges JL et al.
Neurology (April 2021)

Sanofi's investigational enzyme replacement therapy shows clinically meaningful improvement in critical manifestations of late-onset Pompe disease

Sanofi Communiqué de presse du 16 juin 2020

Phase III
Efficacité

Essai COMET de phase III



**En France
et à l'étranger**



100 participants (3 ans et +)



Recrutement terminé



Jusqu'à 6 ans de suivi



Nov. 2016 – Sept. 2024

NCT02782741

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

▪ L'essai **Mini-COMET** a inclus des enfants et adolescents atteints d'une **forme infantile** de maladie de Pompe. Ils étaient tous traités auparavant par Myozyme® (jusqu'à 40mk/kg/semaine) mais ce traitement n'avait eu qu'une efficacité partielle ou n'avait pas empêché la maladie de progresser. Selon des résultats préliminaires communiqués lors du 17^e *WORLDSymposium*, aucun effet secondaire grave ou sévère lié au traitement ne s'est produit durant l'essai Mini-COMET. La Néo-GAA tend à améliorer ou à mieux stabiliser la fonction motrice, les paramètres cardiaques et les biomarqueurs de la maladie, comparée au Myozyme®. La dose la plus élevée de Néo-GAA testée (40 mg/kg/deux semaines) paraît apporter des bénéfices supérieurs

Mini-COMET study: Individual participant-level responses to treatment in patients with infantile-onset Pompe disease receiving repeated dose regimens of avalglucosidase alfa or alglucosidase alfa who were previously treated with alglucosidase alfa

Kishnani PS, Brassier A, Broomfield A et al.
Mol Genet Metab. 2021 Feb. 132(2):S57-S58

Cette dose est aussi celle pour laquelle les investigateurs ont observé la meilleure efficacité de la Néo-GAA sur la position des paupières supérieures. Leur fermeture involontaire (ou ptosis) est un signe pouvant apparaître à long terme chez les enfants traités par Myozyme®. Il serait lié à une accumulation de glycogène dans le muscle élévateur de la paupière



supérieure. Au démarrage de l'essai Mini-COMET, sept participants avaient déjà un ptosis.

Après six mois de traitement, les participants recevant la Néo-GAA à la dose de 40 mg/kg toutes les deux semaines avaient tendance à voir s'améliorer la position de leurs paupières, *versus* aucun changement ou l'apparition d'un ptosis chez ceux sous Myozyme® ou sous Néo-GAA à 20 mg/kg toutes les deux semaines

Mini-COMET study: Effects of repeat avalglucosidase alfa dosing on ptosis in participants with infantile-onset Pompe disease (IOPD) who were previously treated with alglucosidase alfa

Davison J, Brassier A, Broomfield A et al.

Mol Genet Metab. 2021 Feb.132(2): S31-S32

Essai Mini-COMET de phase II



**En France
et à l'étranger**



**22 participants
(6 mois à 17 ans)**



Recrutement terminé



Jusqu'à 7 ans de suivi



Oct. 2017 – Déc. 2024

NCT03019406

Phase II
Effet/Dose

Sur la base des résultats positifs des différents essais, le laboratoire Sanofi-Genzyme a déposé une **demande d'autorisation de mise sur les marchés** (AMM) européen et américain, qu'il espère obtenir avant fin 2021.

EMA accepts regulatory submission for avalglucosidase alfa, a potentially new standard of care enzyme replacement therapy for Pompe disease

Sanofi

Communiqué de presse du 2 octobre 2020

La FDA accorde un examen prioritaire à l'avalglucosidase alpha, nouveau traitement potentiel de la maladie de Pompe

Sanofi

Communiqué de presse du 18 novembre 2020

Le saviez-vous ?

C'est en projet chez le tout-petit !

En préparation, l'essai international en ouvert de phase III **Baby-COMET** prévoit d'inclure 16 nourrissons âgés de moins de six mois. Il évaluera l'efficacité, la sécurité et le devenir dans l'organisme de l'avalglucosidase alfa ou Néo-GAA et devrait débuter en 2021. Sa durée, variable selon les pays investigateurs, pourra aller jusqu'à quatre ans.

Phase III
Efficacité

WEB Voir l'essai baby-COMET sur clinicaltrials (en anglais)

L'AT-GAA

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

 L'enzyme **cipaglucoaldase alfa** (ou ATB200) comporte davantage 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 **miglustat** (ou AT2221) permet aux protéines (par exemple des enzymes) en cours de synthèse de prendre et conserver leur bonne forme dans l'espace. Elle est prise par voie orale.

- Plusieurs publications ont fait état de résultats d'**études précliniques** encourageants. Paru en juin 2021, un article relate ainsi l'effet de l'AT-GAA chez un modèle murin de la maladie : non seulement le médicament en développement se montre efficace sur l'accumulation de glycogène dans les lysosomes, mais il agit également sur la cascade d'évènements secondaires à cette accumulation, comme l'altération de l'autophagie.

Enzyme replacement therapy can reverse pathogenic cascade in Pompe disease.

Meena NK, Ralston E, Raben N, Puertollano R.
Mol Ther Methods Clin Dev. 2020 Jun 10;18:199-214.

- Un **essai clinique de phase I/II** nommé ATB200-02 et conduit par *Amicus Therapeutics* évalue l'AT-GAA chez des adultes atteints de maladie de Pompe. Ses conclusions définitives sont en attente de publication.

Selon des résultats préliminaires, le candidat-médicament serait bien toléré et entraînerait une amélioration durable (deux ans) de la distance parcourue au test de 6 minutes de marche, une amélioration ou une stabilisation de la fonction respiratoire et une réduction de deux marqueurs biologiques de la maladie (CPK et tétraglucose), tant chez les participants sous une autre enzymothérapie substitutive avant le début de l'essai que chez ceux jamais traités auparavant par enzymothérapie.

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^e 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

Phase I
Tolérance

Phase II
Effet/Dose

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.

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.

Essai ATB200-02 de phase I/II



À l'étranger



28 participants (18 à 65 ans)



Recrutement terminé



24 mois de suivi
puis tous les 6 mois



Janv. 2016 – Sept. 2021

NCT02675465

- L'essai de grande ampleur **PROPEL** s'est tenu entre décembre 2018 et janvier 2021 dans 24 pays dont la France. Également porté par *Amicus Therapeutics*, il a inclus 117 participants âgés de 18 ans et plus, atteints d'une **forme tardive** de la maladie et traités par AT-GAA ou par alglucosidase alfa (Myozyme[®]) associée à un placebo.

WEB [Maladie de pompe et AT-GAA \(essai PROPEL\) – AFM-Téléthon](#)



Dans un communiqué de presse paru début 2021, *Amicus* en a annoncé des résultats préliminaires : bien toléré, l'AT-GAA aurait eu une efficacité comparable au Myozyme® sur la marche (amélioration), mais meilleure sur la respiration (tendance à l'amélioration de la capacité vitale *versus* sa réduction) et sur l'évolution de deux biomarqueurs, la créatine kinase et le tétraglucose.

Le laboratoire a également annoncé envisager déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) américain et européen en 2021.

Amicus' AT-GAA shows clinically meaningful & significant improvements in both musculoskeletal and respiratory measures in late-onset Pompe disease compared to standard of care in pivotal phase 3 PROPEL Study

Amicus Therapeutics

Communiqué de presse du 11 février 2021

- En mai 2021 lors du 16^e Congrès international sur les maladies neuromusculaires (ICNMD en anglais), des médecins investigateurs de l'essai PROPEL ont rapporté que l'AT-GAA a entraîné des améliorations significatives des fonctions motrice et respiratoire et des biomarqueurs en comparaison du Myozyme® associé au placebo. La tolérance des deux enzymothérapies s'est avérée similaire.

Efficacy and safety of cipaglucosidase alfa/miglustat versus alglucosidase alfa/placebo in late-onset Pompe disease: PROPEL study

Schoser B, Bratkovic D, Byrne B et al

Poster lors de 16th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD)

- Les participants de PROPEL qui le souhaitent continuent de recevoir l'AT-GAA dans le cadre d'une **extension en ouvert** promue par *Amicus*.

Extension de l'essai PROPEL de phase III



En France et à l'étranger



110 participants (à partir de 18 ans)



Recrutement terminé



Jusqu'à 4 ans de suivi



Déc. 2019 – Déc. 2023

NCT04138277

Phase III
Efficacité

- En parallèle, *Amicus* conduit l'essai **ZIP** pour évaluer l'AT-GAA chez des enfants et des adolescents atteints d'une **forme tardive** de la maladie, déjà traités ou non par enzymothérapie substitutive.

Essai ZIP de phase III en ouvert



À l'étranger



14 participants (jusqu'à 17 ans)



Recrutement en cours



1 an de suivi



Fév. 2020 – Sept. 2021

NCT03911505

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



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

Le saviez-vous ?

Un essai en préparation dans la forme infantile

L'essai en ouvert de phase III nommé **ROSELLA** va inclure 22 enfants ou adolescents âgés de 0 à 17 ans atteints d'une forme infantile classique de maladie de Pompe, déjà traités ou non par enzymothérapie. L'objectif est d'évaluer la sécurité, l'efficacité, le devenir dans l'organisme et l'immunogénicité de l'AT-GAA pendant un an. Les pays investigateurs ne sont pas encore mentionnés sur le site ClinicalTrials.

Phase III
Efficacité

WEB Voir l'essai ROSELLA sur clinicaltrials (en anglais)

Des traitements non médicamenteux

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

- L'Université de Floride évalue ainsi les effets sur la respiration d'un stimulateur du muscle diaphragmatique dans la maladie de Pompe avec insuffisance respiratoire.

Stimulation diaphragmatique



Aux États-Unis



16 participants (2 à 65 ans)



Recrutement en cours



6 mois de suivi



Mai 2013 – Juin 2022

NCT02354651

- La *Duke University* conduit une étude pour mesurer les effets, sur la faiblesse de la langue, d'un entraînement de ses muscles dans la forme tardive de la maladie.

Entraînement des muscles de la langue



Aux États-Unis



10 participants (12 ans et +)



Recrutement en cours



3 mois de suivi



Mars 2018 – Juin 2021

NCT03255213

- Le même pôle universitaire étudie les fonctions cognitives et les effets de l'utilisation d'applications (tablette tactile) sur la vitesse de traitement cognitif d'enfants sous enzymothérapie substitutive au long cours.



Etude du développement et des capacités cognitives



Aux États-Unis



22 participants
(6 à 18 ans)



Recrutement terminé



6 mois de suivi



Déc. 2015 – Sept. 2021

NCT02950298

L'auto-évaluation à l'étude

L'avis du malade vaut bien les examens

Différents outils permettent aux personnes concernées d'évaluer leur maladie et ses impacts (physiques, psychologiques, sociaux...). Les questionnaires de mesure des résultats de soins rapportée par le malade PROMIS (pour *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) en font partie.

- Aux États-Unis, une équipe de la *Duke University* a sélectionné, avec l'aide de malades et de médecins experts, cinq de ces questionnaires pour leur pertinence dans la maladie de Pompe : ils portent sur les douleurs, la motricité des membres supérieurs, la fatigue, l'activité physique et les difficultés à respirer (dyspnée).

Trente adultes atteints d'une forme tardive de maladie de Pompe ont complété les cinq questionnaires. Leurs réponses se sont avérées fortement corrélées à ceux d'une évaluation clinique comportant un test de 6 minutes de marche, une mesure de la capacité vitale et un *testing* musculaire manuel.

[Use of the patient-reported outcomes measurement information system \(PROMIS®\) to assess late-onset Pompe disease severity.](#)

Harfouche M, Kishnani PS, Krusinska E et al.
J Patient Rep Outcomes. 2020 Oct 9;4(1):83.

- Une autre étude, menée aux Pays-Bas, a montré chez 121 adultes atteints également d'une forme tardive de maladie de Pompe l'existence d'une corrélation entre leurs auto-évaluations relatives à la participation aux activités de la vie quotidienne, à l'impact de la maladie sur les activités (échelle R-PAct) et à la composante physique de la qualité de vie d'une part, et les résultats des mesures de leur force musculaire, capacité de marche et fonction respiratoire avant et au démarrage de l'enzymothérapie d'autre part.

[Positive association between physical outcomes and patient-reported outcomes in late-onset Pompe disease: a cross sectional study.](#)

Yuan M, Andrinopoulou ER, Kruijshaar ME et al.
Orphanet J Rare Dis. 2020 Sep 3;15(1):232.

Un questionnaire spécifique en développement

Les échelles habituelles de mesure de la qualité de vie sont utilisées pour toutes les maladies. Une équipe de l'Hôpital universitaire pour enfants de Zurich (Suisse) s'apprête à développer, avec le concours de malades et de leurs proches, un questionnaire dédié à l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé des enfants et adolescents atteints de maladie de Pompe.



Étude Pompe_HrQol



En Suisse



80 participants (8 ans et plus)



Essai en préparation



15 mois de suivi



Juillet 2021 – Janv. 2024

NCT04724213

Des études cliniques

Le Registre français

Soutenu par l'AFM-Téléthon, 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. Au 31 décembre 2020, il contenait les données de 240 personnes (dont 51 décédées), 214 adultes et 26 enfants (forme infantile de la maladie de Pompe).

Registre français de la maladie de Pompe



En France



Créée en septembre 2004



Recrutement en cours



240 personnes

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

Porté par le laboratoire Sanofi-Genzyme, le *Pompe registry* est une base de données alimentée aujourd'hui par plus de 200 centres experts dans le monde et fait également l'objet de différents travaux de recherche.

Base de données internationale « Maladie de Pompe »



À l'étranger



Créée en août 2004



Recrutement en cours



2 000 patients espérés

NCT00231400

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

Le premier a pour objectif de décrire l'évolution de la grossesse chez des femmes atteintes de maladie de Pompe, traitées ou non par enzymothérapie substitutive, et l'évolution de leurs enfants.



Sous-base « Grossesse et maladie de Pompe »



À l'étranger



Créée en novembre 2011



Recrutement en cours



20 patientes espérées

NCT00567073

La deuxième nourrit une étude sur le lait des mères atteintes de maladie de Pompe et traitées par alglucosidase alfa, dans les six mois qui suivent leur accouchement.

Sous-base « Lactation et maladie de Pompe »



À l'étranger



Créée en mars 2012



Recrutement en cours



5 patientes espérées

NCT00566878

Des études observationnelles

Autour du diagnostic

En collaboration avec le laboratoire *Amicus Therapeutics*, la *Duke University* mène Outre-Atlantique une étude dans la forme tardive de la maladie de Pompe. Elle concerne des nourrissons diagnostiqués à la naissance (dépistage néonatal) comme atteints de la maladie mais indemnes d'atteinte cardiaque.

- Ses objectifs sont de décrire l'histoire naturelle de la maladie, de concevoir une approche pour caractériser l'atteinte précoce des muscles squelettiques et de déterminer sur quels critères débiter des traitement préventifs et notamment l'enzymothérapie.

Étude de l'histoire naturelle dans l'enfance de la forme tardive



Aux États-Unis



20 participants (3 à 20 mois)



Recrutement terminé



1,5 an de suivi



Mars 2019 – Août 2021

NCT03694561

- L'entreprise allemande Centogene AG conduit l'étude observationnelle BioPompe, à la recherche de biomarqueurs de la maladie dans le sang, avec l'enjeu de favoriser un diagnostic plus précoce.



Étude BioPompe



À l'étranger



1 000 participants (+ de 1 an)



Recrutement terminé



3 ans de suivi



Août 2018 – Août 2021

NCT01457443

- Le même promoteur porte également l'étude BioGlycogen, qui concerne plusieurs glycogénoses dont la maladie de Pompe. Il s'agit là encore d'identifier dans le sang et de valider un nouveau biomarqueur afin de faciliter un diagnostic précoce.

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...).

Étude BioGlycogen



À l'étranger



1000 participants 2 mois et +)



Recrutement terminé



3 ans de suivi



Août 2018 – Août 2021

NCT02385162

Le saviez-vous ?

D'un biomarqueur à l'autre

Disposer d'un marqueur biologique (ou biomarqueur) aisé à mesurer et fiable facilite le diagnostic et le suivi d'une maladie. À ce type de biomarqueurs, dits « diagnostiques », s'ajoutent les biomarqueurs « pronostiques » (pour aider à prédire l'évolution de la maladie), et d'autres « thérapeutiques » par exemple pour évaluer la réponse à un médicament en développement.

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)

- Une équipe de chercheurs espagnols a publié en avril 2021 une mise à jour des différents biomarqueurs des glycogénoses, dont une vingtaine pour la maladie de Pompe, à l'exemple du tétragluose (Glc4) dont le taux dans les urines et le sang est corrélé à la réponse à l'enzymothérapie (biomarqueur thérapeutique). En France, le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Maladie de Pompe préconise d'ailleurs de doser le Glc4 notamment au moment du diagnostic.

Biomarkers in glycogen storage diseases: an update
Molares-Vila A, Corbalán-Rivas A, Carnero-Gregorio M et al.
Int J Mol Sci. 2021 Apr 22;22(9):4381.

- Le CHU de Nice promeut une étude nommée POPS3. Elle porte sur l'analyse de l'activité de l'enzyme GAA pour dépister une maladie de Pompe qui n'aurait pas été diagnostiquée chez des personnes présentant une insuffisance respiratoire et une faiblesse musculaire.



Étude POPS3



En France



500 participants (+ de 18 ans)



Recrutement en cours



1 visite



Déc. 2015 – Déc. 2019

NCT02746718

À la recherche d'atteintes du système nerveux

▪ Fin 2020, une équipe taiwanaise a montré, chez une souris modèle de maladie de Pompe, l'existence d'une atteinte des fibres nerveuses (axones) chez les animaux les plus âgés, probablement provoquée par l'accumulation de glycogène dans les neurones. Les auteurs en appellent au développement de traitements capables de franchir la barrière hémato-encéphalique (ce n'est pas le cas de l'enzymothérapie) ou ciblant directement le cerveau.

Ultrastructural and diffusion tensor imaging studies reveal axon abnormalities in Pompe disease mice

Lee NC, Peng WH, Tsai LK *et al.*
Sci Rep. 2020 Nov 19;10(1):20239

▪ L'équipe du Pr Priya Sunil Kishnani (*Duke University*, États-Unis) cherche à objectiver une atteinte des systèmes nerveux central et périphérique à l'aide de différents examens : IRM, étude de la conduction nerveuse, évaluation des fonctions cognitives...

Atteintes neurologiques et cognitives



Aux États-Unis



30 participants (5 à 18 ans)



Recrutement en cours



Jusqu'à 6 ans de suivi



Août 2016 – Août 2022

NCT04639336



D'autres avancées médico-scientifiques

Davantage de modèles pour progresser plus vite

Un **modèle animal** est un animal qui reproduit, parfois de façon spontanée, les caractéristiques génétiques et les manifestations de la maladie. Il permet de mieux comprendre cette maladie et d'en identifier des traitements potentiels.



- Une équipe internationale a publié fin 2020 une revue des modèles animaux existants à ce jour dans les glycosés. Elle en a répertorié 12 dans la maladie de Pompe, en grande majorité des souris, mais aussi un chien, des bovins et des cailles.

Ces modèles ne reproduisent pas toujours toutes les manifestations de la maladie, notamment les signes respiratoires ou cardiaques (forme infantile).

[Preclinical Research in Glycogen Storage Diseases: A Comprehensive Review of Current Animal Models](#)

Almodóvar-Payá A, Villarreal-Salazar M, de Luna N et al.
Int J Mol Sci. 2020 Dec 17;21(24):9621

Parmi les modèles récents détaillés dans cette revue figure celui développé par une équipe américaine en utilisant le système CRISPR-Cas9 pour reproduire la mutation responsable de la forme infantile de la maladie de Pompe.

- Ces souris présentent les symptômes cardiaques et musculaires squelettiques de cette forme infantile, et de ce fait permettront de mieux évaluer l'efficacité de nouveaux moyens de traitements, notamment d'édition du génome. De telles études précliniques constituent une obligation réglementaire avant de passer aux essais dans l'espèce humaine, en l'absence de méthode d'étude alternative.

[CRISPR-Cas9 generated Pompe knock-in murine model exhibits early-onset hypertrophic cardiomyopathy and skeletal muscle weakness.](#)

Huang JY, Kan SH, Sandfeld EK et al.
Sci Rep. 2020 Jun 25;10(1):10321.

D'autres gènes modifient peut-être l'expression de la maladie

Dans la forme à début tardif de la maladie de Pompe, l'activité de l'enzyme GAA et la sévérité des symptômes sont très variables d'une personne à l'autre, même pour ceux qui présentent les mêmes mutations du gène GAA.

- Une équipe de neurologues et de généticiens italiens a recherché des facteurs susceptibles d'expliquer ces différences chez 11 adultes atteints d'une forme tardive, appartenant à deux familles seulement.

Leur étude confirme la nature « multisystémique » (atteintes de plusieurs organes) de la maladie : muscles squelettiques, cœur, vaisseaux du cerveau... Un séquençage de l'exome entier a par ailleurs identifié des variants dans des gènes impliqués dans l'autophagie, l'immunité et le métabolisme des os, et qui contribueraient à la sévérité des symptômes.

[Rare variants in autophagy and non-autophagy genes in Late-Onset Pompe Disease: suggestions of their disease-modifying role in two Italian families.](#)

Napolitano F, Bruno G, Terracciano C et al.
Int J Mol Sci. 2021 Mar 31;22(7):3625.



Diagnostiquer vite pour traiter plus tôt

Le dépistage néonatal de la maladie de Pompe consiste à la rechercher de façon systématique dès la naissance, chez tous les nourrissons, ce qui permet de débiter une enzymothérapie de façon précoce. Certains pays ou régions ont déjà instauré un tel dépistage comme Taiwan (dès 2005) et certains états des États-Unis (depuis 2015)

La plupart des associations européennes dit oui

- Pour la première fois, le Comité consultatif des patients du réseau européen de référence *Euro-NMD* a mené une enquête sur le dépistage des maladies neuromusculaires (en général) auprès de 30 associations de patients en Europe, dont l'AFM-Téléthon.

Vingt-huit se déclarent favorables au dépistage, avec pour 21 d'entre elles la nécessité qu'il reste optionnel. Le meilleur moment pour dépister serait « à la naissance » (dépistage néonatal) afin notamment de favoriser un accès précoce au traitement, mais aussi aux soins préventifs et au conseil génétique. Les principaux obstacles évoqués concernent la prise en charge financière de ces tests et l'accès effectif aux traitements innovants.

[Survey on patients' organisations' knowledge and position paper on screening for inherited neuromuscular diseases in Europe](#)

Lamy F, Ferlini A, ERN EURO-NMD Patient Advisory Board; Evangelista T
Orphanet J Rare Dis. 2021 (Fev).16(1):75.

Avant même la naissance

- À l'automne 2020, une équipe américaine a rapporté le cas du premier nourrisson CRIM négatif diagnostiqué comme atteint de maladie de Pompe pendant la grossesse (diagnostic prénatal sur de anomalies cardiaques à l'échographie) à avoir bénéficié, dès son deuxième jour de vie, d'une enzymothérapie de substitution et de l'induction d'une tolérance immunitaire (rituximab, méthotrexate et immunoglobulines intraveineuses). Il n'a ainsi pas développé d'anticorps anti-enzymothérapie. Sa fonction cardiaque s'était normalisée à 11 semaines de vie. Il a marché à l'âge de 11 mois et avait un développement approprié à l'âge de 4 ans.

[A race against time—changing the natural history of CRIM Negative infantile Pompe disease](#)

Gupta P, Shayota BJ, Desai AK et al.
Front Immunol. 2020 Sep 4;11:1929

Deux retours d'expérience outre-Atlantique

- En Pennsylvanie, le dépistage néonatal a concerné plus de 530 000 nouveau-nés entre février 2016 et décembre 2019, avec une mesure de l'activité de l'enzyme GAA puis, si ce dosage est anormal, un test génétique (séquençage du gène GAA). Ces deux examens ont eu des résultats anormaux pour 115 nourrissons. Deux d'entre eux ont une forme infantile de maladie de Pompe, 31 une forme tardive et 35 sont porteurs d'une anomalie du gène GAA sur un chromosome sans être malade (dits « porteurs sains »).

[Newborn screening for Pompe disease: Pennsylvania experience](#)

Ficicioglu C, Ahrens-Nicklas RC, Barch J et al.
Int J Neonatal Screen. 2020 Nov 13;6(4):89.

- L'État de l'Illinois a instauré ce même dépistage néonatal quelques mois plus tôt, en juin 2015. Plus de 680 000 nourrissons en ont bénéficié en quatre ans. Le test s'est révélé positif pour 395 (0,06%) nouveau-nés, dont



29 étaient atteints de maladie de Pompe (forme infantile dans trois cas, tardive pour les 26 autres) et 62 porteurs sains.

Newborn screening for Pompe disease in Illinois: experience with 684,290 infants

Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, et al.
Int J Neonatal Screen. 2020 Jan 21;6(1):4

L'IRM à l'étude

▪ L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fait l'objet de nombreuses publications dans la maladie de Pompe, centrées sur sa forme tardive pour l'essentiel. Elles ont identifié des caractéristiques musculaires utiles au diagnostic, mais aussi au suivi. L'IRM dite « quantitative » (mesures chiffrées de différents paramètres sur les images) décèle ainsi une augmentation progressive, au fil du temps, du tissu graisseux au sein des muscles, utile pour suivre la progression de la forme tardive de la maladie. Les études sont moins concluantes dans la forme infantile.

Skeletal muscle magnetic resonance imaging in Pompe disease.

Díaz-Manera J, Walter G, Straub V.
Muscle Nerve. 2021 May;63(5):640-650.

▪ En Espagne, 36 personnes atteintes d'une forme tardive de la maladie ont bénéficié d'une IRM annuelle pendant trois ans. Résultat, la fraction graisseuse des muscles respiratoires (dont le diaphragme) mesurée à l'IRM est corrélée à la capacité vitale. Un taux élevé de tissu graisseux est prédictif d'une moins bonne évolution respiratoire et devrait donc faire renforcer la surveillance.

Correlation between respiratory accessory muscles and diaphragm pillars MRI and pulmonary function test in late-onset Pompe disease patients.

Reyes-Leiva D, Alonso-Pérez J, Mayos M et al.
Front Neurol. 2021 Mar 1;12:621257.

▪ Des techniques particulières d'IRM, plus récentes, affichent des résultats prometteurs à l'instar de l'imagerie transfert de magnétisation. Ses résultats d'analyse des muscles des membres inférieurs dans la forme tardive de la maladie de Pompe seraient corrélés à ceux de la force musculaire et de la capacité vitale.

Magnetization transfer ratio in lower limbs of late onset Pompe patients correlates with intramuscular fat fraction and muscle function tests

Nuñez-Peralta C, Montesinos P, Alonso-Jiménez A et al.
Front Neurol. 2021 Mar 16;12:634766.

Du glycogène dans les muscles lisses aussi (chez la souris)

L'enzymothérapie substitutive a considérablement modifié le devenir des nourrissons atteints de forme infantile de maladie de Pompe. Corollaire de ce progrès, les médecins observent au fil des ans des symptômes inconnus jusque-là dans cette forme : dilatations (anévrismes) des vaisseaux sanguins, tendance à l'affaissement de la paroi de la trachée et des bronches (trachéo-bronchomalacie), inconfort digestif...

▪ Ce sont autant de signes d'une possible atteinte des muscles lisses, qu'une équipe de la *Duke University* (États-Unis) a recherché chez des souris dépourvues de gène *GAA*. Leurs muscles lisses de différents organes (aorte, œsophage, trachée, estomac, vessie) contiennent bien des niveaux élevés de glycogène.

Glycogen accumulation in smooth muscle of a Pompe disease mouse model

McCall AL, Dhindsa JS, Bailey AM et al.



J Smooth Muscle Res. 2021;57(0):8-18.

Comportement, humeur et apprentissages des plus jeunes

▪ L'équipe du Pr Priya Sunil Kishnani (*Duke university*, États-Unis) a mené l'enquête auprès des parents de 21 enfants et adolescents atteints de maladie de Pompe et traités par enzymothérapie substitutive. Ce traitement, tout comme le fait d'avoir une maladie chronique, leur imposent des contraintes très importantes.

La plupart d'entre eux suit néanmoins une scolarité en milieu ordinaire. Et ils ont, dans la majorité des cas, un comportement et un fonctionnement émotionnel adaptés à leur âge. Cependant, les parents d'enfants atteints d'une forme infantile de la maladie rapportent plus souvent que ceux d'enfants de même âge indemnes de la maladie, des troubles de l'humeur (tristesse, dépression), des difficultés d'apprentissage ou d'attention ou encore une réduction de la participation aux activités sociales. Enfants et adolescents malades présentent *a contrario* des forces relatives, comme leur capacité à planifier et à organiser les tâches.

Behavioral, social and school functioning in children with Pompe disease

Korlimarla A, Spiridigliozzi GA, Stefanescu M et al.

Mol Genet Metab Rep. 2020 Aug 5;25:100635.

Parler des difficultés à avaler pour mieux les soigner

▪ Selon une revue publiée en janvier 2021, la maladie de Pompe fait partie des principales maladies neuromusculaires pour lesquelles la dysphagie (troubles de la déglutition) est un symptôme majeur chez l'adulte.

Elle peut se manifester de différentes façons : lenteur pour manger, difficultés pour mâcher, régurgitation, fausse-route, malnutrition... Les traitements possibles vont d'un changement de posture, de régime ou d'habitudes alimentaires à une intervention chirurgicale.

Dysphagia in adult myopathies

Argov Z, de Visser M

Neuromuscul Disord. 2021 Jan;31(1):5-20.



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

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