

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le vendredi 24 octobre 2025  
Par MME Marine MONFOURNY TRAGIN**

---

**« Quelles avancées thérapeutiques en 2024 pour le traitement de la forme  
infantile de la Maladie de Pompe ? »**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Julie DUMONT, Docteur en Pharmacie, Professeur des  
Universités, Département de Pharmacie-UFR3S-Lille

**Assesseur(s) :** Mme Sophie LESTAVEL, Professeur des Universités, Département  
de Pharmacie-UFR3S-Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Nassima HAI, Docteur en Pharmacie, Medical  
Manager Maladie de Pompe MPS 1, Sanofi, Gentilly

|                                                                                                                                                                     |                                                  |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                      | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-20 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |                                                  | Page 1/11                                  |

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR35

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement        | Section CNU |
|------|-----------|----------|-------------------------------|-------------|
| Mme  | ALLORGE   | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81          |
| M.   | BROUSSEAU | Thierry  | Biochimie                     | 82          |

|     |              |           |                                                        |    |
|-----|--------------|-----------|--------------------------------------------------------|----|
| M.  | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81 |
| M.  | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie                                            | 82 |
| Mme | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              | 82 |
| M.  | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M.  | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80 |
| Mme | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie                                            | 82 |
| M.  | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M.  | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    | 82 |

### Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom         | Prénom       | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-------------|--------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ALIOUAT     | El Moukhtar  | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | ALIOUAT     | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | AZAROUAL    | Nathalie     | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BERLARBI    | Karim        | Physiologie                                            | 86          |
| M.   | BERTIN      | Benjamin     | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | BLANCHEMAIN | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle                           | 85          |
| M.   | CARNOY      | Christophe   | Immunologie                                            | 87          |
| M.   | CAZIN       | Jean-Louis   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | CUNY        | Damien       | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| Mme  | DELBAERE    | Stéphanie    | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| Mme  | DEPREZ      | Rebecca      | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | DEPREZ      | Benoît       | Chimie bio inorganique                                 | 85          |
| Mme  | DUMONT      | Julie        | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| M.   | ELATI       | Mohamed      | Biomathématiques                                       | 27          |

|     |               |                 |                                                       |    |
|-----|---------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----|
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LIPKA         | Emmanuelle      | Chimie analytique                                     | 85 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| M.  | MOREAU        | Pierre-Arthur   | Sciences végétales et fongiques                       | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie                                             | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | RIVIÈRE       | Céline          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie                                        | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Chimie organique                                      | 86 |

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section<br>CNU |
|------|-----|--------|------------------------|----------------|
|------|-----|--------|------------------------|----------------|

|     |          |                 |                                                        |    |
|-----|----------|-----------------|--------------------------------------------------------|----|
| Mme | CUVELIER | Élodie          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DANEL    | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85 |
| Mme | DEMARET  | Julie           | Immunologie                                            | 82 |
| Mme | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                          | 81 |
| Mme | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81 |
| Mme | GILLIOT  | Sixtine         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80 |
| M.  | GRZYCH   | Guillaume       | Biochimie                                              | 82 |
| Mme | HENRY    | Héloïse         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80 |
| M.  | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80 |
| Mme | MASSE    | Morgane         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81 |
| Mme | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                              | 82 |

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien  | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme     | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M    | BEDART          | Corentin   | ICPAL                                                  | 86          |
| M.   | BOCHU           | Christophe | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon      | Pharmacognosie                                         | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| Mme  | BOU KARROUM     | Nour       | Chimie bioinorganique                                  |             |
| M.   | BRIAND          | Olivier    | Biochimie                                              | 87          |
| Mme  | CARON-HOUDE     | Sandrine   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | CARRIÉ          | Hélène     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| Mme  | CHABÉ           | Magali     | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |

|     |                       |                 |                                                           |    |
|-----|-----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|----|
| Mme | CHARTON               | Julie           | Chimie organique                                          | 86 |
| M.  | CHEVALIER             | Dany            | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | DEMANCHE              | Christine       | Parasitologie - Biologie animale                          | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY           | Catherine       | Biomathématiques                                          | 85 |
| M.  | DHIFLI                | Wajdi           | Biomathématiques                                          | 27 |
| M.  | EL BAKALI             | Jamal           | Chimie thérapeutique                                      | 86 |
| M.  | FARCE                 | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO                 | Marion          | Chimie organique                                          | 86 |
| M.  | FRULEUX               | Alexandre       | Sciences végétales et fongiques                           |    |
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie                                               | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | LIBERELLE             | Maxime          | Biophysique - RMN                                         |    |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie                                               | 86 |

|     |             |           |                                                   |    |
|-----|-------------|-----------|---------------------------------------------------|----|
| M.  | MARTIN MENA | Anthony   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |    |
| M.  | MENETREY    | Quentin   | Bactériologie - Virologie                         | 87 |
| M.  | MORGENROTH  | Thomas    | Droit et Economie pharmaceutique                  | 86 |
| Mme | MUSCHERT    | Susanne   | Pharmacotechnie industrielle                      | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia     | Toxicologie et Santé publique                     | 86 |
| Mme | PINÇON      | Claire    | Biomathématiques                                  | 85 |
| M.  | PIVA        | Frank     | Biochimie                                         | 85 |
| Mme | PLATEL      | Anne      | Toxicologie et Santé publique                     | 86 |
| M.  | POURCET     | Benoît    | Biochimie                                         | 87 |
| M.  | RAVAUX      | Pierre    | Biomathématiques / Innovations pédagogiques       | 85 |
| Mme | RAVEZ       | Séverine  | Chimie thérapeutique                              | 86 |
| Mme | ROGEL       | Anne      | Immunologie                                       |    |
| M.  | ROSA        | Mickaël   | Hématologie                                       | 87 |
| M.  | ROUMY       | Vincent   | Pharmacognosie                                    | 86 |
| Mme | SEBTI       | Yasmine   | Biochimie                                         | 87 |
| Mme | SINGER      | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                         | 87 |
| Mme | STANDAERT   | Annie     | Parasitologie - Biologie animale                  | 87 |
| M.  | TAGZIRT     | Madjid    | Hématologie                                       | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE  | Baptiste  | Chimie organique                                  | 86 |
| M.  | WELTI       | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques                   | 87 |
| M.  | YOUS        | Saïd      | Chimie thérapeutique                              | 86 |
| M.  | ZITOUNI     | Djamel    | Biomathématiques                                  | 85 |

**Professeurs certifiés**

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| Mme  | KUBIK    | Laurence  | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

#### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | BAILLY   | Christian  | ICPAL                            | 86          |
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

#### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M    | AYED      | Elya       | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | COUSEIN   | Etienne    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                                       | 85          |
| Mme  | DANICOURT | Frédérique | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | DUPIRE    | Fanny      | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | DUFOSSEZ  | François   | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| Mme  | GEILER    | Isabelle   | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | GILLOT    | François   | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck     | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |

|     |         |             |                      |  |
|-----|---------|-------------|----------------------|--|
| M   | POTHIER | Jean-Claude | Pharmacie officinale |  |
| Mme | ROGNON  | Carole      | Pharmacie officinale |  |

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BOUDRY    | Augustin | Biomathématiques                                       |             |
| Mme  | DERAMOUDT | Laure    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | GISH      | Alexandr | Toxicologie et Santé publique                          |             |
| Mme  | NEGRIER   | Laura    | Chimie analytique                                      |             |

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

|     | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.  | DESVAGES | Maximilien | Hématologie                   |             |
| Mme | LENSKI   | Marie      | Toxicologie et Santé publique |             |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom      | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|---------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | BERNARD  | Lucie   | Physiologie                                            |             |
| Mme  | BARBIER  | Emeline | Toxicologie                                            |             |
| Mme  | COMPAGNE | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON   | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ | Robin   | Chimie physique                                        |             |
| Mme  | FERRY    | Lise    | Biochimie                                              |             |
| M    | HASYEOUI | Mohamed | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | HENRY    | Doriane | Biochimie                                              |             |

|     |                 |         |                                                   |  |
|-----|-----------------|---------|---------------------------------------------------|--|
| Mme | KOUAGOU         | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                   |  |
| M   | LAURENT         | Arthur  | Chimie-Physique                                   |  |
| M.  | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |  |
| Mme | RAAB            | Sadia   | Physiologie                                       |  |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | DELOBEAU | Iris      | Pharmacie officinale   |
| M    | RIVART   | Simon     | Pharmacie officinale   |
| Mme  | SERGEANT | Sophie    | Pharmacie officinale   |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien | Biomathématiques       |

#### LRU / MAST

| Civ. | Nom            | Prénom        | Service d'enseignement                                 |
|------|----------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| Mme  | FRAPPE         | Jade          | Pharmacie officinale                                   |
| M    | LATRON-FREMEAU | Pierre-Manuel | Pharmacie officinale                                   |
| M.   | MASCAUT        | Daniel        | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

| Versio<br>n | Modifié par | Date       | Principales modifications |
|-------------|-------------|------------|---------------------------|
| 1.0         |             | 20/02/2020 | Création                  |
| 2.0         |             | 02/01/2022 | Mise à jour               |
| 2.1         |             | 21/06/2022 | Mise à jour               |
| 2.2         |             | 01/02/2024 | Mise à jour               |
| 2.3         |             | 15/11/2024 | Mise à jour               |
| 2.4         |             | 18/02/2025 | Mise à jour               |

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Quelles avancées thérapeutiques en 2024 pour le traitement de la forme infantile de la Maladie de Pompe ?

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Lexique des Abréviations .....                                                                     | 15 |
| Remerciements .....                                                                                | 17 |
| Introduction .....                                                                                 | 18 |
| Partie 1 : Définition et description de la forme infantile de la Maladie de Pompe .....            | 20 |
| I. Historique de la découverte de la maladie de Pompe .....                                        | 20 |
| II. Physiopathologie de la maladie de Pompe au niveau cellulaire .....                             | 20 |
| III. Prévalence et génétique de la maladie de Pompe .....                                          | 23 |
| IV. Les différentes formes de maladies de Pompe .....                                              | 24 |
| 1. La forme infantile classique.....                                                               | 24 |
| a. L'atteinte cardiaque .....                                                                      | 24 |
| b. L'hypotonie majeure .....                                                                       | 24 |
| c. Les troubles respiratoires.....                                                                 | 25 |
| d. Les principaux autres symptômes .....                                                           | 25 |
| 2. La forme infantile non classique .....                                                          | 25 |
| 3. Les formes juvéniles et adultes .....                                                           | 26 |
| a. Les atteintes musculosquelettiques.....                                                         | 26 |
| b. Les atteintes respiratoires.....                                                                | 26 |
| c. Les autres atteintes .....                                                                      | 27 |
| Partie 2 : Les options thérapeutiques disponibles depuis 2005.....                                 | 28 |
| I. Mode d'action du traitement enzymatique substitutif.....                                        | 28 |
| II. Résultats d'efficacité des études pivot de Myozyme .....                                       | 29 |
| 1. Première étude pivot évaluant l'efficacité du traitement sur la forme infantile classique ..... | 29 |
| 2. Etude évaluant l'efficacité du traitement sur la forme infantile non classique.....             | 31 |
| 3. Etude du devenir des patients IO sur le long terme .....                                        | 32 |
| III. Les limites du traitement.....                                                                | 33 |
| 1. Réactions immunitaires.....                                                                     | 33 |
| 2. Pénétration tissulaire limitée de l'enzymothérapie.....                                         | 33 |

|                                                                                            |                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| IV.                                                                                        | L'évolution du traitement enzymatique substitutif.....                     | 34 |
| 1.                                                                                         | La double dose et la quadruple dose.....                                   | 34 |
| 2.                                                                                         | Immunomodulation .....                                                     | 36 |
| 3.                                                                                         | L'enzymothérapie <i>in utero</i> .....                                     | 37 |
| Partie 3 : Quels traitements pour le futur ? Les approches thérapeutiques émergentes ..... |                                                                            | 39 |
| I.                                                                                         | Les enzymothérapies de nouvelle génération.....                            | 39 |
| 1.                                                                                         | Nexviadyme .....                                                           | 39 |
| a.                                                                                         | Mode d'action.....                                                         | 39 |
| b.                                                                                         | Efficacité .....                                                           | 40 |
| c.                                                                                         | Limites .....                                                              | 41 |
| 2.                                                                                         | Association Pombiliti/Opfolda.....                                         | 42 |
| a.                                                                                         | Mode d'action .....                                                        | 42 |
| b.                                                                                         | Efficacité .....                                                           | 44 |
| c.                                                                                         | Les limites .....                                                          | 44 |
| II.                                                                                        | La thérapie génique .....                                                  | 45 |
| 1.                                                                                         | Mode d'action.....                                                         | 45 |
| 2.                                                                                         | Les différents essais de thérapie génique <i>in vivo</i> en cours.....     | 47 |
| a.                                                                                         | rAAV9-DES-hGAA (University of Florida).....                                | 47 |
| b.                                                                                         | Actus-101 ou AAV8-LSPPhGAA (Duke University).....                          | 48 |
| c.                                                                                         | RAAV1-CMV-hGAA (Univeristy of Florida).....                                | 48 |
| d.                                                                                         | SPK-3006 (Généthon / Spark) .....                                          | 50 |
| e.                                                                                         | AAV9-GC301 (GeneCradle Therapeutics) .....                                 | 50 |
| f.                                                                                         | AT845 (University of Florida / Astellas Genes Therapies).....              | 51 |
| 3.                                                                                         | Les ciseaux CRISPR .....                                                   | 52 |
| 4.                                                                                         | Limites des traitements basés sur la thérapie génique <i>in vivo</i> ..... | 53 |
| III.                                                                                       | Thérapie génique ex vivo .....                                             | 54 |
| a.                                                                                         | Mode d'action.....                                                         | 54 |
| b.                                                                                         | AVR RD 03 Avrobio .....                                                    | 55 |
| IV.                                                                                        | Les thérapies ciblant la réduction du substrat .....                       | 55 |
| 1.                                                                                         | Mode d'action.....                                                         | 55 |
| 2.                                                                                         | Les études en cours .....                                                  | 56 |
| 3.                                                                                         | Les limites .....                                                          | 57 |

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| d. Les oligonucléotides anti-sens.....             | 57 |
| e. Progrès en matière de thérapie cellulaire ..... | 59 |
| Conclusion .....                                   | 61 |

## Lexique des Abréviations

- AAV : Vecteur Adeno-Associé
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN : Acide ribonucléique
- AIMS : Alberta Infantile Motor Scale
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ALAT : Alanine Aminotransférase
- ASAT : Aspartate Aminotransférase
- ASO : Oligonucléotides antisens
- AONs : Antisense oligonucleotides
- CI MPR : récepteur cation indépendant du mannose 6 phosphate
- CK : Creatine Kinase
- CRIM: Cross Reactive Immunologic Material
- CVF : Capacité Vitale Forcée
- DBS test : Dried Blood spot testing
- Eau PPI : Eau pour préparation injectable
- ECG : Electrocardiogramme
- FEVG : Fraction Ejection Ventriculaire Gauche
- GAA : Alpha Glucosidase Acide
- GLC4 : Tetraglucose
- GMFM : Mesure de la fonction motrice globale
- GYS 1 : Glycogene Synthase de type 1
- IMVG : Indice de Masse Ventriculaire Gauche
- IO : Infantile Onset
- IRM : Imagerie par résonnance magnétique
- JO : Journal Officiel
- LO : Late Onset
- M6P : Mannose 6 Phosphate
- MDA : Muscular Dystrophy Association
- MuSCs : Cellules souches du muscle squelettique
- MVG : Masse Ventriculaire Gauche
- PH : Potentiel Hydrogène

- QMFT : Quick Motor Function Test
- SNC : Systeme Nerveux Central

## Remerciements

Je tenais à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse par leur soutien, leur relecture et par la transmission de leurs connaissances dans mon travail de tous les jours sur la Maladie de Pompe.

Mes remerciements vont tout d'abord à l'équipe universitaire et à Mme Lestavel pour avoir accepté de m'accompagner durant cette année riche en rebondissements, ses conseils éclairés et sa disponibilité tout au long de ce travail. Ils ont été essentiels à l'aboutissement de ce projet.

A mes collaborateurs qui travaillent avec moi sur la Maladie de Pompe chez Sanofi, mes collègues impliqués chaque jour sur le terrain dans la sensibilisation à cette maladie. Leur dynamisme, leur partage et la richesse des échanges que l'on a chaque jour m'ont poussée à m'investir dans cette maladie depuis 6 ans et ont été déterminants dans l'élaboration de cette thèse. Merci à ma manager qui m'a soutenue dans ce projet, à ma medical manager d'avoir accepté de faire partie du jury et merci aux médecins formidables avec qui je travaille, nos échanges sont toujours riches et j'ai plaisir à m'enrichir chaque jour de votre savoir et de votre expérience dans cette maladie.

Un merci tout particulier à ma famille, et à mes parents qui ont fait preuve de ténacité pour que cette thèse voit le jour merci pour votre soutien indéfectible, votre engagement dans mes études et dans mon parcours et surtout de m'avoir permis de me dégager du temps pour écrire les derniers chapitres de cette thèse en gérant mes petites têtes blondes. Merci également à ma sœur d'être toujours présente pour m'épauler et m'aider.

Merci également à mon mari et mes enfants, cette année où la famille nous fait la joie de s'agrandir a nécessité beaucoup d'énergie et de sacrifices mais l'aboutissement de cette thèse et la finalisation de ce diplôme de pharmacien sont une fierté et me permettront dans le futur de continuer de m'épanouir professionnellement et de continuer l'entrepreneuriat que j'aime tant.

Je n'oublie pas mes amis et camarades, pour leur écoute, leur entraide et les moments de partage qui ont rythmé ces années d'études.

Enfin, je dédie ce travail à toutes les personnes atteintes de la maladie de Pompe et notamment les jeunes enfants, avec l'espoir que les avancées scientifiques puissent un jour les soigner complètement et leur offrir à eux et leur familles une vie sereine et plus facile.

# Introduction

La maladie de Pompe est une maladie rare découverte au siècle dernier, elle est assez méconnue des médecins non spécialisés en maladies métaboliques et la sensibilisation à cette maladie et le diagnostic précoce sont, comme on le verra dans cette thèse, essentiels pour obtenir le meilleur pronostic possible pour les patients. C'est une maladie que l'on ne soigne aujourd'hui pas totalement et pour laquelle la recherche scientifique avance depuis plusieurs décennies. En effet nous en apprenons chaque jour un peu plus à la fois sur la physiopathologie de la maladie, sur le mécanisme d'action des traitements et sur les réactions immunitaires permettant une adaptation des traitements et de meilleurs résultats sur les patients.

La maladie de Pompe est une maladie qui peut se manifester à tout âge mais dans 70 % des cas ce sera à l'âge adulte. Les traitements actuels et les essais cliniques sont principalement initiés chez les adultes où la maladie est lentement évolutive.

Je travaille depuis 6 ans comme responsable régionale sur cette maladie, ma mission principale consiste à sensibiliser les médecins notamment les pédiatres, les neurologues et les internistes aux signes d'appel précoces de la maladie afin de réduire l'errance diagnostic qui demeure longue et qui entraîne des dommages irréversibles pour les patients. La seconde partie de ma mission consiste à accompagner les soignants, une fois le patient diagnostiqué, au bon usage du seul traitement qui bénéficie aujourd'hui d'une publication de prix au journal officiel pour cette maladie : le Myozyme.

J'ai choisi de m'intéresser dans cette thèse à la forme pédiatrique de la maladie qui est une forme très sévère conduisant rapidement, en l'absence de traitement, au décès des patients. Le pronostic vital et le devenir des enfants nouvellement diagnostiqués sont des questions que l'on me pose chaque jour et à laquelle il est très difficile de répondre, même après de nombreuses années à m'investir dans cette maladie car chaque cas est particulier, et il est très difficile de prévoir le devenir d'un patient.

En effet beaucoup de facteurs entrent en jeu et rendent ce pronostic très compliqué. La prise en charge précoce, l'immunomodulation préventive des patients, la posologie du traitement ou encore la prise en charge multidisciplinaire sont autant de facteurs très importants à prendre en compte et pourront influencer ce pronostic. La recherche médicale a beaucoup évolué ces dernières années, de nouveaux traitements arrivent sur le marché et l'on a aujourd'hui presque 20 ans de recul sur le traitement de ces enfants qui survivent depuis l'arrivée de l'enzymothérapie.

Nous ferons tout d'abord dans cette thèse une revue des données qui existent sur la physiopathologie de la maladie de Pompe et plus particulièrement sur la forme infantile afin de la définir au mieux et de comprendre les symptômes des patients. Puis

nous ferons un état des lieux des traitements disponibles et des données répertoriées concernant les résultats depuis 10 ans. Nous verrons également dans cette thèse les atteintes secondaires de la maladie qui apparaissent désormais chez des patients traités depuis plusieurs années. En effet, ces patients seraient décédés en l'absence de traitement mais celui-ci a ses limites et certains troubles que l'on ne connaissait pas dans cette maladie apparaissent désormais secondairement.

Enfin dans la dernière partie nous nous intéresserons aux approches thérapeutiques émergentes comme les enzymothérapies modifiées, les oligonucléotides et la thérapie génique, et nous verrons comment dans le futur les patients porteurs de cette maladie pourront évoluer pour un jour peut être espérer une guérison complète. [OBJ]

# Partie 1 : Définition et description de la forme infantile de la Maladie de Pompe

## I. Historique de la découverte de la maladie de Pompe

La Maladie de Pompe a été décrite pour la première fois en 1932 par le médecin néerlandais Joannes Cassianus Pompe. Ce médecin fut le premier à publier un article détaillant un cas très rare d'hypertrophie cardiaque entraînant un décès prématuré chez une fillette de 7 mois. La petite souffrait également d'hypotonie et de faiblesse musculaire. Lors de l'autopsie, il découvrit une accumulation importante de glycogène dans le cœur et les muscles de cette petite patiente sans comprendre les raisons biochimiques de cette accumulation<sup>(1)</sup>. Son travail pionnier permit de relier cette anomalie à un dysfonctionnement métabolique, mais ce n'est que plusieurs années plus tard, en 1963, que la cause exacte de la maladie fut identifiée comme étant un déficit enzymatique en maltase acide ou alpha-glucosidase acide dont l'acronyme est GAA, cette enzyme possédant en effet deux appellations<sup>(2)</sup>.

A cause de son enzyme déficitaire et de l'accumulation du substrat qui en résulte, la maladie de Pompe porte aussi le nom de « déficit en maltase acide » ou de « glycogénose de type 2 ».

## II. Physiopathologie de la maladie de Pompe au niveau cellulaire

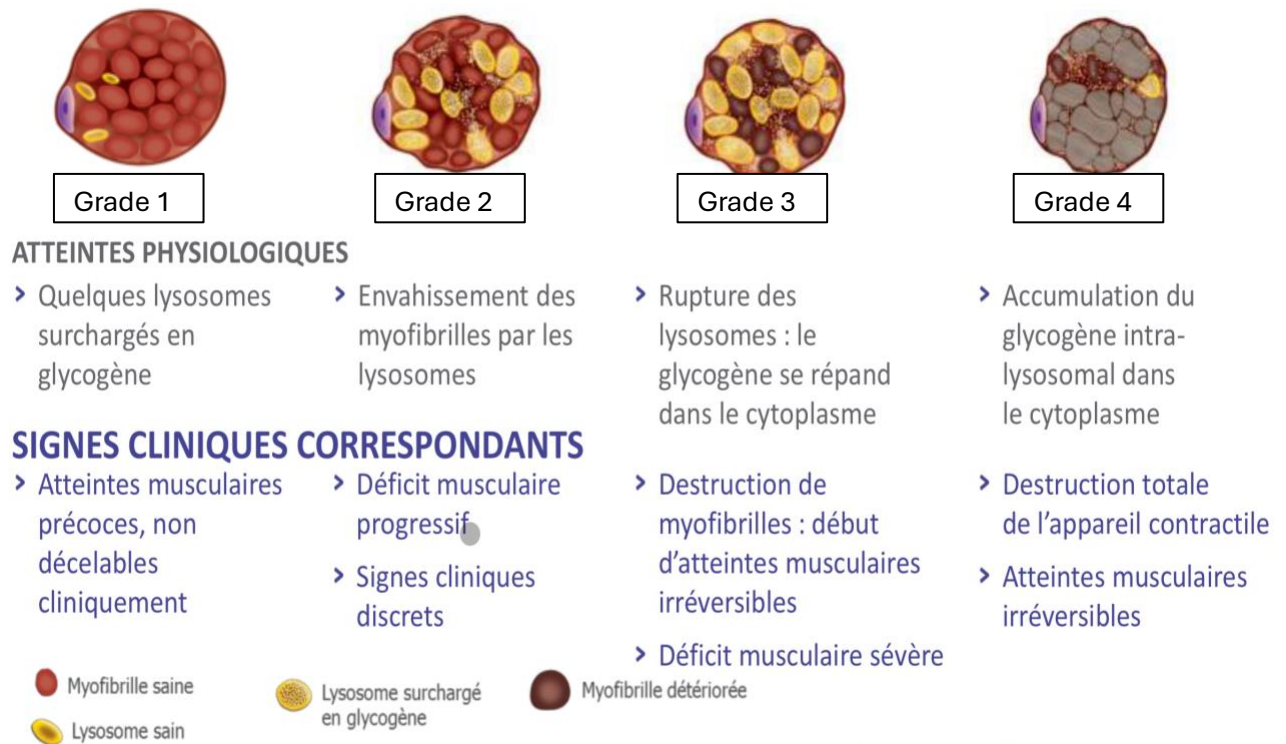
La GAA est une enzyme lysosomale responsable de la dégradation du glycogène en glucose.

Les lysosomes sont des organites intracellulaires qui ont une fonction de poubelle cellulaire, où les macromolécules non fonctionnelles vont être éliminées par hydrolyse grâce à des enzymes dont l'activité est optimale à pH acide. Le pH du lumen des lysosomes est maintenu acide grâce à des pompes à protons. Les lysosomes sont donc responsables de la dégradation et du recyclage d'une large gamme de macromolécules (acides nucléiques, glycoprotéines, lipides complexes...) grâce à des hydrolases présentant une certaine spécificité de substrat. Ainsi, les maladies lysosomales sont des maladies génétiques dont la majorité sont dues à l'absence ou au déficit d'une de ces enzymes. Cela va provoquer une accumulation initiale dans les lysosomes spécifiquement du substrat qui n'a pas été dégradé. Cette accumulation va surcharger la cellule de manière progressive, on parle alors de surcharge lysosomale, ce qui va avoir des conséquences dans les tissus puis entraîner des lésions au niveaux de différents organes. Il existe aujourd'hui près de 70 maladies de surcharge lysosomale avec, pour la majorité des maladies, une enzyme déficitaire différente <sup>(3)</sup>.

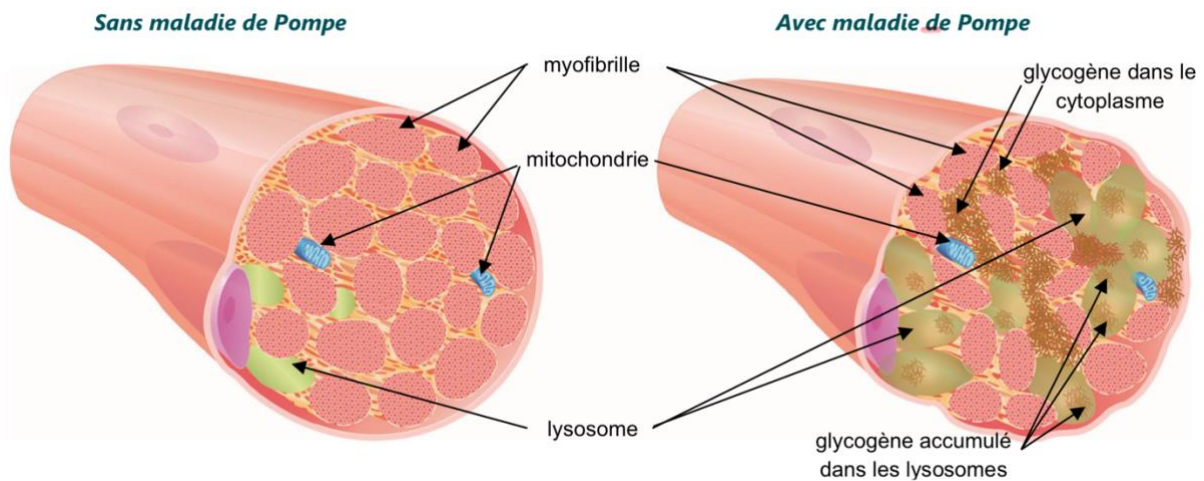
En cas de déficit en GAA, les lysosomes vont se surcharger en glycogène, ils vont augmenter de volume et entraîner de nombreux dommages cellulaires lorsqu'ils vont se rompre et déverser leur contenu acide dans le cytoplasme et dans la fibre musculaire <sup>(4)</sup>.

L'observation en microscopie électronique de différents tissus musculaires de malades a permis de classer en 5 grades cette accumulation de glycogène dans le lysosome (Figure1) <sup>(5)</sup> :

- Le Grade 0 (absence d'accumulation) : Aucun signe notable d'accumulation de glycogène dans les lysosomes.
- Le Grade 1 (accumulation légère) : Une accumulation minime de glycogène dans les lysosomes avec peu ou pas d'impact fonctionnel majeur sur le tissu.
- Le Grade 2 (accumulation modérée) : Une accumulation plus prononcée de glycogène, accompagnée de changements morphologiques des lysosomes, mais sans déformation excessive des cellules.
- Le Grade 3 (accumulation sévère) : Une accumulation marquée de glycogène provoquant un gonflement significatif des lysosomes, souvent accompagné de modifications structurelles affectant l'intégrité de la cellule et entraînant des dysfonctions plus importantes.
- Le Grade 4 (accumulation très sévère) : Une accumulation massive de glycogène dans les lysosomes, avec des impacts majeurs sur la morphologie cellulaire, pouvant entraîner la rupture des lysosomes et des dommages cellulaires étendus avec notamment un déversement du glycogène lysosomal au niveau du cytoplasme <sup>(6)</sup>.



**Figure 1** : Illustration sur une coupe transversale de myofibrille de l'accumulation de glycogène et les signes cliniques associés <sup>(5)</sup>

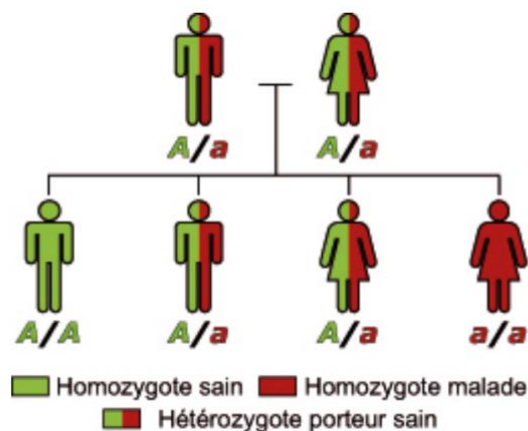


**Figure 2** : Schéma d'une fibre musculaire vue en coupe transversale illustrant l'accumulation de glycogène lysosomal. (Schéma tiré du site de L'AFM Téléthon) <sup>(4)</sup>

### III. Prévalence et génétique de la maladie de Pompe

La maladie de Pompe est classée comme une maladie rare car elle touche moins d'une personne sur 2000. La prévalence varie en fonction des pays, en France on l'estime à 1/150 000 dans la population générale. <sup>(6)</sup> Cela représente environ 250 patients diagnostiqués qui sont répertoriés dans le registre français des patients atteints de maladie de Pompe. La forme infantile de la maladie de Pompe quant à elle représente environ 30 % des patients soit 70 enfants touchés en France environ, ce qui reste difficile à évaluer au vu de la mortalité importante de la forme infantile et de l'errance diagnostic toujours présente.

La maladie de Pompe est une maladie génétique autosomique récessive, elle survient lorsque les deux parents sont porteurs d'une même mutation sur le gène GAA situé sur le chromosome 17<sup>(6)</sup>.



**Figure 3** : Arbre généalogique illustrant la transmission autosomique récessive <sup>(6)</sup>

Il existe plusieurs types de mutations identifiées dans la maladie de Pompe et la corrélation entre le type de mutation et le phénotype de la maladie de Pompe peut varier. La forme infantile sévère est souvent associée à des mutations qui réduisent l'activité enzymatique à moins de 1 %, comme les mutations non-sens ou des délétions importantes. Les formes tardives sont quant à elles plutôt caractérisées par des mutations qui permettent une certaine activité résiduelle (1 à 40 %). Les mutations faux-sens et certaines mutations d'épissage en sont des exemples. Ainsi la variabilité des mutations explique la diversité des présentations cliniques.

La mutation la plus fréquente est la mutation C-32-13T>G, c'est une mutation d'épissage que l'on retrouve surtout dans les formes tardives de la maladie et qui entraîne une conservation de l'activité enzymatique résiduelle. Une autre mutation notable est la C.525delT, elle entraîne un décalage du cadre de lecture et elle est souvent liée à la forme infantile. <sup>(7)</sup>

Le diagnostic génétique est crucial pour identifier les mutations du gène GAA et prévoir la gravité potentielle de la maladie.

## IV. Les différentes formes de maladies de Pompe

Le déficit d'activité en maltase acide plus ou moins important peut entraîner des formes de la maladie plus ou moins sévères. Il peut aller d'un déficit total à un déficit partiel à 30 %.

Un déficit total et jusqu'à 1 % correspond en général à la plupart des formes infantiles classiques.

D'autres patients peuvent avoir un taux d'activité de maltase acide de 1 à 10 % de l'activité normale, ce qui représente les formes infantiles non classiques ou formes intermédiaires.

Il existe aussi deux formes tardives, on parle alors de forme LO (Late Onset) : ce sont les formes juvéniles et adultes où l'activité résiduelle en maltase acide est généralement de 5 à 30 % de l'activité normale <sup>(6)</sup>.

### 1. La forme infantile classique

La forme infantile classique de la maladie de Pompe est également appelée forme IO (Infantile Onset) en anglais. Il s'agit de la forme la plus sévère de la maladie qui se manifeste dès les premiers mois de vie, parfois même dès la naissance. Certaines atteintes, comme l'hypertrophie cardiaque, peuvent même être observées *in utero* lors de l'échographie du troisième trimestre chez la femme enceinte d'un enfant malade. Les enfants atteints montrent un taux résiduel en GAA très faible, inférieur à 3 % voire nul, ce qui explique cette accumulation massive et rapide de glycogène dans les cellules et par conséquent les atteintes multisystémiques et la sévérité des symptômes.

Le taux de mortalité en l'absence de traitement est de 74,3 % à un an et de 91 % à 2 ans, avec un âge médian au décès de 8,7 mois. <sup>(8)</sup>

Les principaux symptômes des patients atteints de la forme IO seront l'atteinte cardiaque, l'hypotonie, les troubles respiratoires ainsi que d'autres symptômes moins systématiques.

#### a. L'atteinte cardiaque

Les patients atteints de la forme IO classique souffrent d'une cardiomyopathie hypertrophique avec une hypertrophie sévère du ventricule gauche. Ces anomalies se voient lors de la radiographie du thorax et à l'ECG où figureront un intervalle PR court et un complexe QRS de grande amplitude. Cette cardiomégalie peut entraîner des bruits cardiaques anormaux notamment un souffle cardiaque et une insuffisance cardiaque avec tachycardie, dyspnée, et œdèmes périphériques. Cette défaillance cardiaque progressive conduira à un décès par insuffisance cardiorespiratoire précoce en l'absence de traitement. <sup>(6)(8)</sup>

#### b. L'hypotonie majeure

Dès les premières semaines de vie l'enfant présentera une forte hypotonie, on parle alors de "bébé mou" ou de "poupée de chiffon", et on notera une absence ou un

retard des acquisitions motrices. A l'examen le médecin notera une difficulté à maintenir la tête, à se retourner, à ramper puis à s'asseoir. Les hypotonies peuvent être d'origine centrale, dans 60 à 80 % des cas, ou périphérique.<sup>(6)</sup>

#### c. Les troubles respiratoires

Les troubles respiratoires représentent le troisième symptôme majeur de la forme infantile. Ils sont expliqués par la faiblesse des muscles respiratoires, notamment le diaphragme et les muscles intercostaux. Ces troubles entraînent progressivement une difficulté à respirer avec une insuffisance respiratoire de type restrictive, une tachypnée, et des infections pulmonaires fréquentes. Ces troubles peuvent nécessiter une assistance ventilatoire précoce.<sup>(6) (8)</sup>

#### d. Les principaux autres symptômes

On pourra noter chez certains patients une dysphagie, avec une difficulté à déglutir pouvant entraîner des troubles de l'alimentation et un retard de croissance staturo-pondéral.

Une macroglossie peut aussi être observée. Visible à l'IRM, cette hypertrophie de la langue due à une accumulation de glycogène au niveau de ce muscle contribue aux difficultés d'alimentation.

Certains patients peuvent également présenter une hépatomégalie (augmentation du volume du foie) et des troubles de l'audition.

La forme infantile est une urgence au diagnostic. Sans traitement elle progresse rapidement avec un décès généralement dû à une insuffisance cardiaque ou respiratoire souvent avant l'âge de 12 mois<sup>(6) (8)</sup>.

## 2. La forme infantile non classique

La forme infantile non classique de la maladie de Pompe se situe entre la forme infantile classique et la forme tardive. Dans cette forme, l'activité enzymatique est faible, mais supérieure à celle observée dans la forme infantile (généralement comprise entre 2 % et 30 % de l'activité normale). Elle apparaît généralement plus tardivement, avec un âge de début des symptômes à 4,8 mois en moyenne versus 2,5 mois dans la forme classique<sup>(8) (9)</sup>.

Les patients présentent toujours une hypotonie musculaire progressive mais marquée par une faiblesse musculaire axiale et proximale (particulièrement dans les membres inférieurs) et la plupart des signes de la forme IO classique mais de manière moins sévère et plus progressive.

La différence majeure concerne la cardiomyopathie qui est dans la plupart des cas absente voire très légère.

La macroglossie et les hépatomégalies sont moins fréquentes dans cette forme.

Sans prise en charge par enzymothérapie substitutive, la forme infantile non classique progresse inévitablement vers une insuffisance respiratoire chronique et une invalidité sévère. La mortalité est généralement liée à des complications respiratoires, souvent à la fin de l'enfance ou à l'adolescence, l'âge moyen au décès est de 4,7 ans <sup>(8) (9)</sup>.

### 3. Les formes juvéniles et adultes

La forme juvénile de la maladie de Pompe se manifeste généralement après la première année de vie, souvent entre 1 et 10 ans. Elle est caractérisée par une progression plus lente avec des atteintes musculosquelettiques, des atteintes respiratoires et des atteintes digestives <sup>(8)</sup>.

La forme adulte se manifeste généralement autour des 30-40 ans, mais il est très fréquent que les personnes atteintes aient eu dans leur enfance des manifestations de la maladie, l'errance diagnostique étant estimée pour la forme adulte à une dizaine d'années en moyenne <sup>(6)</sup>.

#### a. Les atteintes musculosquelettiques

Les atteintes musculosquelettiques se manifestent par une faiblesse musculaire progressive avec une prédominance au niveau des muscles axiaux et proximaux, avec notamment une atteinte de la ceinture pelvienne et scapulaire. Cette faiblesse entraîne des difficultés à marcher, à se lever et à monter les escaliers. La faiblesse des muscles axiaux entraînera des omoplates décollées et des troubles de la statiques (lordose, cyphose et scoliose). On pourra aussi décrire des douleurs musculaires et une fatigabilité musculaire <sup>(10) (11)</sup>.

Ces atteintes musculaires pourront se traduire par un bilan biologique perturbé à cause des lésions des fibres musculaires avec une élévation des CK (Créatine Kinase) modérée dans la majorité des cas à 1,5 à 5 fois les valeurs normales et par une augmentation des transaminases d'origine musculaire avec des ASAT supérieures aux ALAT sans autre perturbation du bilan hépatique. <sup>(11)</sup>

#### b. Les atteintes respiratoires

Les signes sont ceux d'une insuffisance respiratoire restrictive et d'une faiblesse diaphragmatique entraînant une capacité vitale forcée (CVF) diminuée, accentuée par la position couchée, une dyspnée d'effort ainsi qu'une polysomnographie dégradée : hypoventilation nocturne, apnées du sommeil et troubles du sommeil. Cette atteinte respiratoire se manifeste aussi par des infections respiratoires récurrentes ainsi qu'une difficulté à tousser. Deux tiers des patients présentent des signes d'atteinte respiratoire et elle sera prépondérante dans un tiers des cas. <sup>(11)</sup>

### c. Les autres atteintes

On pourra retrouver des atteintes digestives avec une difficulté d'alimentation liée à une dysphagie et des reflux gastro œsophagiens, une hépatomégalie et des atteintes du muscle lisse avec des symptômes de diarrhées et de constipation.

Contrairement à la forme infantile, la cardiomyopathie est rare et l'atteinte respiratoire apparaît plus tardivement.

Les formes juvéniles et adultes sont généralement moins sévères, mais elles entraînent une faiblesse musculaire progressive et irréversible qui peut considérablement réduire la qualité de vie et l'espérance de vie. <sup>(11)</sup>

## Partie 2 : Les options thérapeutiques disponibles depuis 2005

Avant 2005 il n'existait aucun traitement spécifique pour cette maladie, les options thérapeutiques consistaient uniquement à traiter les symptômes et à des soins palliatifs. Les patients avaient alors une ventilation assistée et un suivi par kinésithérapie respiratoire. Ils pouvaient aussi faire une rééducation par kinésithérapie motrice pour retarder les troubles musculaires.

Certains essais on était effectués avant 2005 mais sans succès notamment la supplémentation en carnitine, des régimes pauvres en glucides, riches en protéines, ou encore des tentatives de thérapie génique ou cellulaire expérimentales mais sans succès clinique à l'époque. <sup>(8)</sup>

### I. Mode d'action du traitement enzymatique substitutif

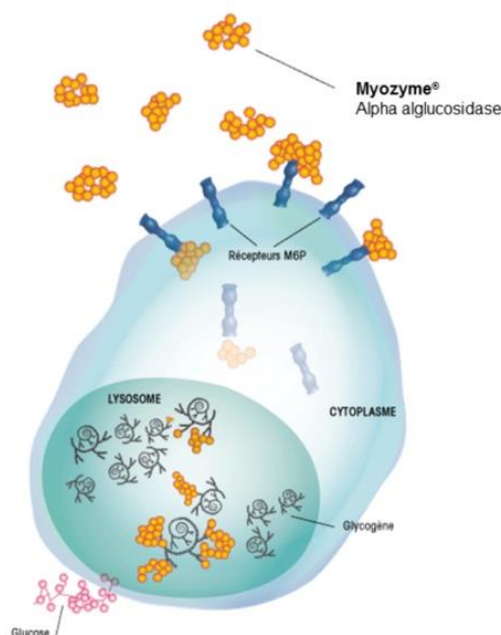
La première approche pour traiter la maladie de Pompe a été d'apporter de manière exogène l'enzyme déficitaire chez les personnes atteintes.

Ce concept de « traitement enzymatique substitutif » pour traiter les maladies lysosomales a émergé dans les années 1980 et il s'agissait de remplacer l'enzyme déficitaire par une enzyme recombinante humaine. Cela nécessitait cependant une technicité très complexe.

En 1990, les avancées dans le domaine des biotechnologies ont permis la production de l'alglucosidase alpha (Myozyme), une enzyme recombinante humaine produite par génie génétique à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) transfectées par l'ADN complémentaire du gène RhGAA. <sup>(12)</sup>

Le médicament se présente sous la forme d'un flacon de 50 mg de poudre d'alglucosidase alpha à reconstituer dans de l'eau PPI puis dans une poche de NaCl. Cette poche sera injectée au patient par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

Une fois dans le sang le Myozyme se lie aux cellules en se fixant sur les récepteurs au mannose-6-phosphate (M6P) transmembranaires (Figure 4). <sup>(12)</sup> Le complexe Myozyme/M6P récepteur est ensuite internalisé, il pénètre dans la cellule par endocytose et est orienté de façon ciblée vers le lysosome (transport mannose-6-phosphate-dependant).



**Figure 4** : représentation schématisée de l'action ciblée du Myozyme sur le glycogène intralysosomal <sup>(14)</sup>

En effet, dans les endosomes tardifs à pH acide le complexe se dissocie et le récepteur M6P retourne à la surface de la cellule, pendant que Le Myozyme est adressé au lysosome.

Dans le lumen du lysosome, Myozyme agit comme le ferait la GAA naturelle et dégrade le glycogène accumulé en glucose pour réduire les dommages cellulaires.

Le premier essai chez l'homme a été réalisé au début des années 2000 et a démontré l'efficacité de l'alpha-glucosidase dans la réduction de l'accumulation de glycogène et dans l'amélioration des fonctions cardiaques et musculaires chez les nourrissons atteints de forme IO classique.

L'AMM du médicament a été obtenu en 2006.

## II. Résultats d'efficacité des études pivot de Myozyme

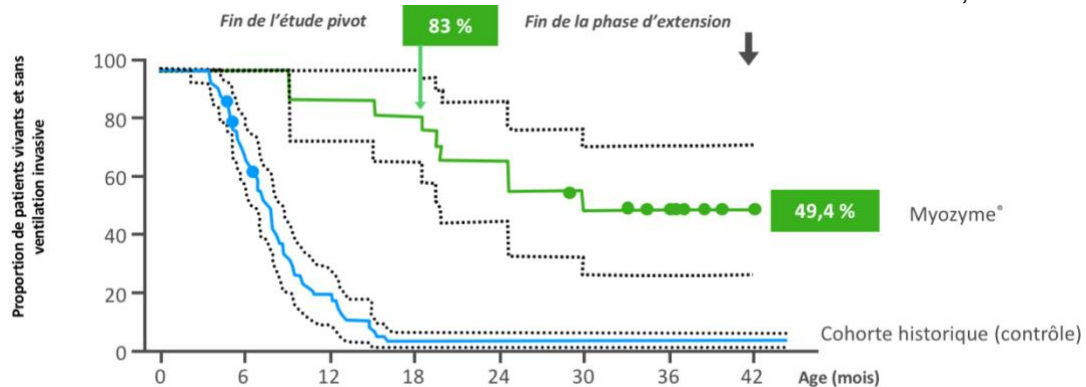
### 1. Première étude pivot évaluant l'efficacité du traitement sur la forme infantile classique

La première étude clinique de référence est l'étude de Kishnani publiée en 2007 dans la revue *Neurology*. Cette étude clinique de phase 3 multicentrique, internationale, randomisée et en ouvert a inclus 18 patients âgés de 1 à 6 mois et souffrant de la forme infantile de la maladie de Pompe. Ces patients étaient tous sans assistance respiratoire au moment de l'inclusion dans l'étude. <sup>(15)</sup> Deux posologies étaient testées 20 mg/kg ou 40 mg/kg tous les 14 jours pendant 52 semaines. Ces patients étaient comparés à la cohorte historique qui comportait 61 patients. <sup>(15)</sup>

Le critère principal d'évaluation a été la survie sans ventilation invasive à l'âge de 18 mois. Une phase d'extension avec 16 patients inclus a permis de montrer des résultats sur une période allant de 60 à 150 semaines selon les patients. <sup>(15)</sup>

Les critères secondaires et tertiaires étaient le taux de survie sans assistance respiratoire, la fonction cardiaque, la fonction motrice et le développement staturo-pondéral. <sup>(15)</sup>

La durée médiane de traitement a été de 119 semaines soit 2,3 ans.

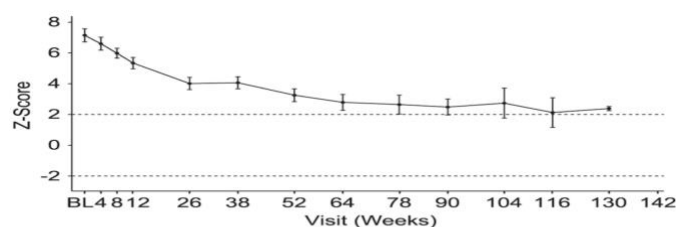


**Figure 5 :** Courbe Kaplan-Meier superposées représentant la survie sans ventilation invasive et sans aucune ventilation <sup>(15)</sup>

Le critère principal a été obtenu avec un taux de patients vivant sans ventilation invasive de 83 % à 18 mois.

La survie globale était de 100 % à 18 mois, de 94 % à 24 mois et de 72 % à 36 mois, alors que la survie dans la cohorte historique était de 2 %. La réduction du risque de décès a ainsi été évaluée à 95 %.

Concernant la fonction cardiaque, 94 % des patients ont eu une amélioration de la cardiomyopathie, celle-ci était évaluée par la masse ventriculaire gauche (MVG). A la fin de la phase d'extension, 39 % des patients (7/18) présentaient un Z-score dans la limite de la normale. Le Z-score aussi appelé score Z ou score standard, est une mesure statistique qui permet de décrire la position d'une valeur donnée par rapport à la moyenne d'un groupe.



**Figure 3.** Mean left ventricular mass Z-scores of treated patients from baseline to week 52; vertical bars represent standard error.

**Figure 6 :** Courbe représentant le Z score de la masse ventriculaire gauche des patients traités de la référence à la semaine 52, les barres verticales représentent l'erreur standard et les pointillés les valeurs normales de Z score) <sup>(15)</sup>

La fonction motrice a été évaluée par l'échelle Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Cette échelle est un outil d'observation standardisé de cotation en 58 items qui est très utilisé pour évaluer le développement de la motricité des enfants jusqu'à 18 mois. Elle peut être utilisée comme un outil de dépistage pour détecter et suivre les retards de développement précoces. Elle compare le niveau de développement moteur d'un enfant aux normes attendues pour son âge dans les quatre catégories suivantes : décubitus ventral, décubitus dorsal, position assise et position debout <sup>(15)</sup>.

A la fin de l'étude, 61 % des patients, soit 11/18, ont acquis des capacités motrices. Parmi eux, 7 ont été capables de marcher et 4 de s'asseoir de façon autonome <sup>(15)</sup>.

La tolérance au traitement a été évaluée et les principaux événements indésirables rapportés sont des réactions à la perfusion observées chez 11 patients soit 61 %. Celles-ci étaient d'intensité légères à modérées, elles étaient résolutives et sans séquelles avec majoritairement des urticaires, de la fièvre ou une baisse de saturation en oxygène.

## 2. Etude évaluant l'efficacité du traitement sur la forme infantile non classique

L'étude de Nicolino *et al.*, en 2009 a évalué l'efficacité et la tolérance de Myozyme chez 21 patients atteints de forme infantile non classique plus âgés, avec un âge médian du diagnostic de 6,8 mois, qui avaient entre 3,7 à 43 mois à l'inclusion et qui avaient eu des débuts de symptômes avant 12 mois pour 20/21 patients.

Leur taux de maltase acide résiduel était inférieur à 1 %, ils avaient une cardiomyopathie et 7 patients étaient sous ventilation (5 sous ventilation invasive et 2 sous ventilation non invasive) à l'inclusion. Les patients étaient traités à la dose de 20 mg/kg tous les 14 jours.

Le critère principal a été le taux de survie global jusqu'à 3 ans de traitement. Celui-ci a été atteint avec une survie globale de 71 % versus 26 % dans la cohorte historique, ce qui représente une diminution du risque relatif de décès de 79 %. La survie sans ventilation invasive a été estimée à 44 % à la fin de l'étude.

L'atteinte cardiaque a été mesurée par la masse ventriculaire gauche. Celle-ci a diminué pour 81 % des patients. Le bénéfice sur le développement moteur a aussi été évalué, et 62 % des enfants avaient acquis de nouvelles capacités motrices : 5 étaient capable de marcher et 8 de s'asseoir de façon autonome.

18 patients sur les 19 ayant des données disponibles ont montré une amélioration de leurs fonctions cognitives.

Dans cette étude il y a eu 6 décès non attribués au traitement.

### 3. Etude du devenir des patients IO sur le long terme

L'étude de Prater *et al.* publiée en 2012 a décrit le phénotype clinique des patients atteints de la forme infantile classique de la maladie de Pompe traités par Myozyme et qui survivent plus de 5 ans, ce qui a permis d'étudier ainsi les atteintes cliniques sur le long terme. <sup>(17)</sup>

Cette étude a inclus 11 patients âgés de 6 à 12 ans qui avaient moins de 6 mois aux premiers symptômes. Les patients avaient tous une cardiomyopathie hypertrophique justifiée par un indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) supérieur à 64 g/m<sup>2</sup> et n'avaient pas recours à une assistance ventilatoire à l'initiation du traitement. Tous les patients devaient avoir une survie de plus de 5 ans. Le but de l'étude étant d'étudier les résultats de l'enzymothérapie à plus long terme que dans l'étude Kishnani *et al.* 2006.

Ces patients recevaient une dose de 20 mg/kg ou 40 mg/kg tous les 14 jours.

Le critère primaire de cette étude a été la survie sans ventilation invasive. Ce critère a été atteint et aucun patient n'a eu recours à la ventilation pendant toute la durée de suivi, 2 patients ont eu une légère apnée obstructive du sommeil <sup>(17)</sup>.

Sur le plan cardiaque, tous les patients ont amélioré leur cardiomyopathie avec une normalisation de l'indice de masse ventriculaire gauche après 5 mois de traitement pour tous les patients. Leur ECG était normal à long terme mais des arythmies ont été observées chez 5 patients <sup>(17)</sup>.

Sur le plan moteur, tous les patients étaient ambulatoires, 7 marchaient sans aide à la marche et 4 avec une aide. Il est à noter que 10 patients sur les 11 avaient une orthèse de cheville. Les faiblesses musculaires résiduelles persistaient avec une hypotonie chez 80 % des patients. Une atteinte faciale avec un faciès myopathique a été retrouvé chez tous les patients et un ptosis (affaissement de la paupière supérieure) a été observé chez 5 patients <sup>(17)</sup>.

D'autres troubles ont été notés, comme une dysarthrie avec une voix nasonnée chez 10 patients, et des troubles de l'audition chez 9 patients, 7 avaient en effet un appareil auditif et 3 une tympanostomie (intervention chirurgicale qui vise à placer des drains auriculaires dans le tympan) <sup>(17)</sup>.

Des troubles de l'alimentation ont été observés avec 4 patients alimentés par sonde gastrique, 5 souffraient de dysphagie et 3 de reflux gastro œsophagiens <sup>(17)</sup>.

Cette étude montre donc que le traitement enzymatique par Myozyme améliore bien les conditions de survie des enfants au long terme. Les patients qui survivent au-delà de 5 ans maintiennent l'amélioration de leur symptomatologie cardiaque et leur fonction motrice mais certaines atteintes peuvent perdurer et nécessiter une prise en charge multidisciplinaire. <sup>(17)</sup>

### III. Les limites du traitement

L'enzymothérapie substitutive a montré son efficacité sur le long terme permettant d'augmenter la survie des patients. Cependant certains enfants continuent de se dégrader et de nouvelles atteintes cliniques peuvent apparaître, comme nous l'avons vu dans l'étude Prater *et al.* 2012. Nous allons voir dans ce chapitre les limites de l'enzymothérapie et les symptômes qui se manifestent plusieurs années après le traitement.

#### 1. Réactions immunitaires

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, les enfants souffrant de la maladie de Pompe produisent très peu d'enzyme GAA endogène. Certains enfants n'en produisent pas du tout, on les appelle les CRIM négatif pour « cross reactive immunologic material » négatif.

Lorsqu'on traite les patients en leur injectant l'enzyme recombinante, des réactions immunologiques peuvent survenir et diminuer l'effet de cette enzyme et ainsi l'efficacité du traitement. <sup>(18)</sup> Ces anticorps vont venir neutraliser l'enzyme administrée en intraveineuse et vont considérablement réduire l'efficacité du traitement. Ce phénomène est plus intense et plus fréquents chez les patients CRIM négatifs. Et l'on peut remarquer que ces patients ont une moins bonne survie, que ce soit avec ou sans ventilation invasive et qu'ils améliorent moins bien leur fonction cardiaque. Ils régressent aussi beaucoup plus sur les paramètres moteurs. <sup>(18)</sup>

Les anticorps produits peuvent aussi entraîner des réactions d'hypersensibilité chez les patients comme des réactions allergiques, des urticaires, de la fièvre et peuvent même aller jusqu'au choc anaphylactique dans les cas les plus extrêmes. Ces réactions nécessitent une interruption temporaire ou une réduction des débits de perfusion. <sup>(19)</sup>

#### 2. Pénétration tissulaire limitée de l'enzymothérapie

L'enzyme GAA recombinante est une macromolécule dont le poids moléculaire est d de 110 à 120 kDa qui ne peut donc pas franchir la barrière hémato-encéphalique, structure protectrice du système nerveux central (SNC). Par conséquent, malgré l'enzymothérapie, on pourra voir apparaître au bout de plusieurs années une

surcharge de glycogène au niveau du cerveau et de la moelle épinière, entraînant des troubles neurologiques chez les patients.

Une étude récente a montré des complications du SNC chez 6 patients traités depuis plus de 12 ans par enzymothérapie. L'IRM de ces patients montre des lésions de la substance blanche, notamment au niveau des régions périventriculaires et du tronc cérébral. <sup>(21)</sup>

Ces complications neurologiques sévères étaient responsables d'une épilepsie, d'une hyper-réflexie et de troubles cognitifs et développementaux. <sup>(22)</sup>

Les atteintes du SNC chez les enfants traités au long cours par enzymothérapie ne sont pas constantes mais elles constituent une preuve de la limite du traitement de cette forme sévère et précoce que constitue la forme infantile. <sup>(21)</sup>

Parmi les symptômes inconnus jusque-là dans cette forme infantile on peut noter une atteinte des muscles lisses, avec une dilatation de certains vaisseaux pouvant entraîner des anévrysmes, une tendance à l'affaissement de la paroi de la trachée et des bronches (trachéo-bronchomalacie), un inconfort digestif avec des problèmes de diarrhées et de constipations. Ces symptômes ont été confirmés par un modèle d'étude chez la souris dépourvue de GAA montrant une accumulation de glycogène au niveau des muscles lisses de différents organes parmi lesquels l'aorte, l'œsophage, la trachée, l'estomac et la vessie. <sup>(23)</sup>

## IV. L'évolution du traitement enzymatique substitutif

### 1. La double dose et la quadruple dose

Le traitement par enzymothérapie Myozyme a été évalué chez l'enfant à la dose de 20 mg/kg tous les 14 jours et à 40 mg/kg tous les 14 jours dans l'étude pivot Kishnani *et al.* 2009, mais c'est la posologie de 20 mg/kg tous les 14 jours qui a été retenue en France.

Cependant la plupart des études ont montré une meilleure efficacité en doublant, voire en quadruplant la dose pour les formes infantiles. Une étude a été réalisée entre 2003 et 2009 par le Centre des maladies lysosomales et métaboliques de Rotterdam. Il s'agissait d'une étude prospective chez 18 patients atteints d'une forme IO classique.

Le but de cette étude était de comparer les résultats chez les patients traités par 20 mg/kg d'α-glucosidase alfa tous les 15 jours (groupe incluant 6 patients) à ceux traités par 40 mg/kg chaque semaine (groupe incluant 12 patients). Il y avait dans cette étude 5 patients CRIM négatif : 2 dans le groupe 20 mg et 3 dans le groupe 40 mg.

Les résultats concernant la survie ont montré une supériorité avec un taux de survie de 66 % dans le groupe des patients à 20 mg/kg tous les 15 jours versus 92 % dans les patients traités à 40 mg/kg toutes les semaines.

La survie sans ventilation a été de 50 % dans le groupe à 20 mg/kg toutes les 15 jours versus 92 % dans le groupe à 40 mg/kg toutes les semaines.

Les 2 patients CRIM négatif du groupe à 20 mg sont décédés alors que les 3 patients CRIM négatif du groupe à 40 mg étaient toujours en vie à la fin de l'étude.

Concernant l'acquisition des capacités motrices 67 % ont acquis la marche dans le groupe à 20 mg versus 92 % dans le groupe à 40 mg.

**TABLE 1** Patient characteristics and outcome comparing 20 mg/kg eow with 40 mg/kg/week

|                                                                 | 20 mg/kg eow         | 40 mg/kg/week  |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|
| <b>Patient characteristics</b>                                  |                      |                |
| Number of patients                                              | 6                    | 12             |
| Males (%)                                                       | 4 (67%)              | 5 (42%)        |
| Median age at start in months (range)                           | 1.5 (0.1-3.6)        | 3.6 (0.3-5.9)  |
| Number of CRIM-negative (%)                                     | 2 (33%)              | 3 (25%)        |
| ERT dose increase                                               | 4 (67%) <sup>a</sup> | N.A.           |
| Age at dose increase in years (median, range)                   | 4.1 (1.5-9.4)        | N.A.           |
| <b>Outcome</b>                                                  |                      |                |
| Median age at last assessment in years (range)                  | 9.6 (0.6-12.6)       | 4.4 (3.0-8.3)  |
| Survival (%)                                                    | 66%                  | 92%            |
| Survival of CRIM-negative patients (%)                          | 0%                   | 100%           |
| Ventilator-free survival (%)                                    | 50%                  | 92%            |
| Median LVMI z-score at start (range)                            | 6.15 (2.4-8.6)       | 7.1 (3.0-13.7) |
| Number of patients with LVMI normalization during follow-up (%) | 5 (83%)              | 11 (92%)       |
| Median ERT duration at LVMI normalization in years (range)      | 0.5 (0.25-1.71)      | 0.5 (0.25-1.4) |
| <b>Best motor milestone (%)</b>                                 |                      |                |
| MMF                                                             | 1 (17%)              | 0              |
| Sitting                                                         | 1 (17%)              | 1 (8%)         |
| Walking                                                         | 4 (67%)              | 11 (92%)       |
| Number of patients walking independently at age 3 years (%)     | 2 (33%)              | 11 (92%)       |
| <b>Last motor milestone (number, %)</b>                         |                      |                |
| MMF                                                             | 1 (17%)              | 0              |
| Sitting                                                         | 4 (67%)              | 2 (17%)        |
| Walking                                                         | 1 (17%)              | 10 (83%)       |

**Figure 7** : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude Poelman, et al. (2020) et leurs résultats obtenus aux différents tests <sup>(24)</sup>.

Cette étude confirme l'efficacité plus de la quadruple dose chez l'enfant et en particulier pour les formes CRIM négatives <sup>(24)</sup>.

Les patients dans le groupe à forte dose avaient un titre d'anticorps anti-GAA plus élevés mais ils ont pu subir une immunomodulation c'est à dire la prise d'une thérapie en amont du traitement enzymatique qui va permettre un blocage de certaines fonctions délétères pour eux du système immunitaire notamment cette production d'anticorps anti GAA<sup>(24)</sup>.

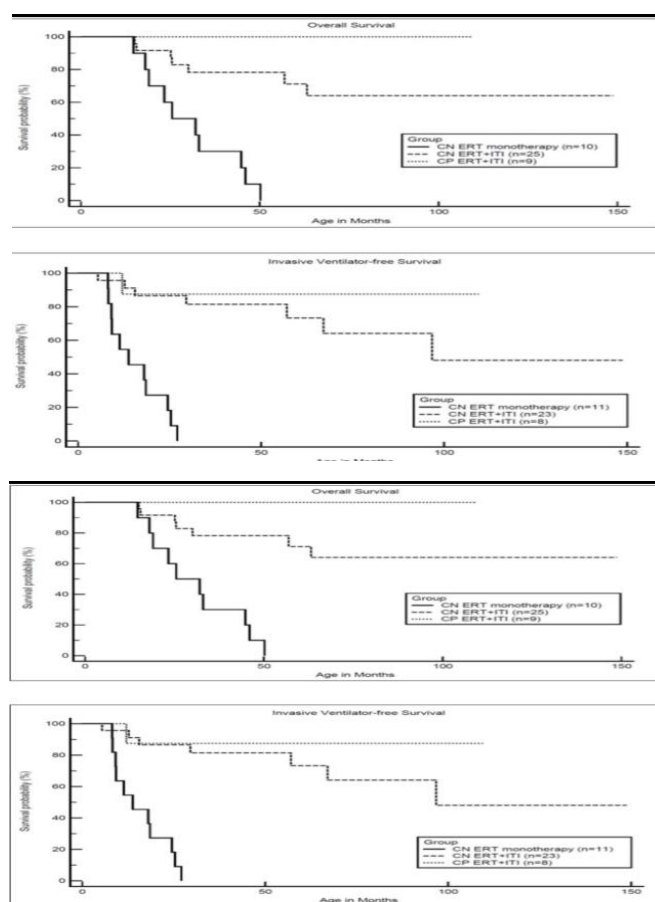
## 2. Immunomodulation

Pour prévenir ou atténuer la réponse immunitaire résultant de l'introduction de l'enzymothérapie chez les patients IO et surtout chez les CRIM -, les spécialistes ont décidé il y a plusieurs années d'administrer en amont à ces patients une immunomodulation préventive. En effet, le protocole dans le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soin) recommande à ce que les taux d'anticorps anti Myozyme soient surveillés et dosés régulièrement, c'est à dire tous les 3 mois. <sup>(25)</sup>

Les protocoles d'immunothérapie sont en perpétuelle évolution mais aujourd'hui les médecins favorisent l'association comprenant :

- Le rituximab pour dépléter les lymphocytes B producteurs d'anticorps
- Le méthotrexate qui est un immunosuppresseur antiprolifératif
- Les Immunoglobulines en intra veineux pour moduler la réponse immunitaire. <sup>(25)</sup>

Dans une étude publiée en août 2020, des médecins américains ont mis en évidence l'amélioration des paramètres cliniques chez 34 patients ayant reçu l'immunomodulation associant rituximab, méthotrexate et immunoglobulines intraveineuses. Sur les 34 enfants atteints de forme infantile de la maladie de Pompe, 25 avaient un statut CRIM - et 9 avaient un statut CRIM +. Ils ont reçu un traitement par enzymothérapie à un âge médian de 3,5 mois.



**Figure 7 :** Courbe Kaplan Meyer représentant la survie globale et la survie sans ventilation invasive avec ou sans Immunomodulation dans l'étude Desai *et al.* 2020 <sup>(26)</sup>

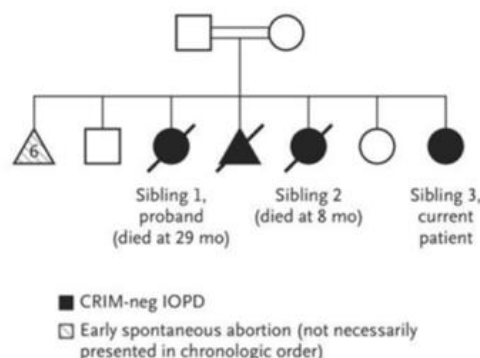
Les courbes de l'étude montrent bien la meilleure efficacité du traitement par enzymothérapie chez les patients immunomodulés et ce protocole d'immunothérapie a montré sa sécurité et sa tolérance. Tous les patients avaient un retour à la normal des défenses immunitaires après 5 semaines d'immunomodulation, et aucune toxicité sévère liée au protocole n'a été notée <sup>(26)</sup>.

Cette étude a permis de standardiser le protocole d'immunomodulation chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe, qu'ils soient CRIM négatif ou CRIM positif, afin de leur permettre d'obtenir une meilleure efficacité de leur traitement par enzymothérapie <sup>(26)</sup>.

### 3. L'enzymothérapie *in utero*

Une équipe américaine a décidé en 2022 de conduire un essai clinique pour évaluer les effets d'une introduction *in utero* d'enzymothérapie par Myozyme chez un fœtus atteint d'une forme IO de la maladie avec une période de suivi de 5 ans <sup>(27)</sup>.

Ainsi pour la première fois, une petite fille atteinte d'une forme infantile de maladie de Pompe a commencé à recevoir son traitement par alglucosidase alfa *in utero* dans le ventre de sa mère.



**Figure 8** : \_Arbre généalogique représentant la fratrie dont est issu l'enfant traité *in utero* par enzymothérapie. <sup>(27)</sup>

Les parents étaient consanguins et avaient déjà perdu 3 enfants atteints de la maladie de Pompe, dont le dernier à l'âge de 8 mois (Figure 8).

L'enzymothérapie par injection dans le cordon ombilical du bébé a été réalisée toutes les 2 semaines à la dose de 20 mg par kg de poids fœtal estimé et sous contrôle échographique, les perfusions ont été bien tolérées par la maman et par le bébé. Au total 6 cures ont été administrées *in utero*.

Après la naissance, le traitement a été poursuivi à raison d'une injection toutes les deux semaines, puis toutes les semaines.

À 13 mois, la petite fille présentait un développement moteur normal. En effet, elle a marché à 11,5 mois et avait une force musculaire tout à fait normale pour son

âge. Sur le plan cardiaque, son indice de masse ventriculaire gauche était dans les limites de la normale. Cette patiente devra être suivie jusqu'à l'âge de cinq ans pour évaluer les effets à long terme de ce traitement *in utero* inédit.

## Partie 3 : Quels traitements pour le futur ? Les approches thérapeutiques émergentes

### I. Les enzymothérapies de nouvelle génération

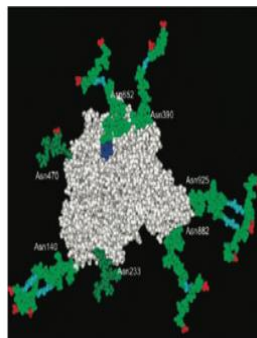
L'objectif des enzymothérapies de nouvelle génération est soit d'améliorer la pénétration de l'enzyme recombinante dans les cellules musculaires pour faciliter son accès jusqu'au lysosome, soit d'améliorer et stabiliser son efficacité dans le temps en l'associant à une molécule chaperonne.

Deux laboratoires ont travaillé sur ces approches et aujourd'hui deux traitements ont obtenu une autorisation de mise sur le marché : le Nexviadyme par Sanofi et l'association Pombiliti/Opfolda par le laboratoire Amicus<sup>(28)(29)</sup>.

#### 1. Nexviadyme

##### a. Mode d'action

Nexviadyme (avalglucosidase alfa) est, comme le Myozyme, une GAA recombinante humaine. Sa différence repose dans sa structure car elle possède 7 structures d'hexamannose (Figure 9), contenant chacun deux fragments terminaux de mannose 6 phosphate pour ainsi augmenter les taux de bis-mannose 6 phosphate. Le fait d'ajouter cette structure sucrée permet une meilleure liaison aux récepteurs mannose-6-Phosphate à la surface des cellules, Nexviadyme est ainsi adressé plus facilement vers le lysosome, ce qui se traduit par une activité enzymatique améliorée<sup>(30)</sup>.



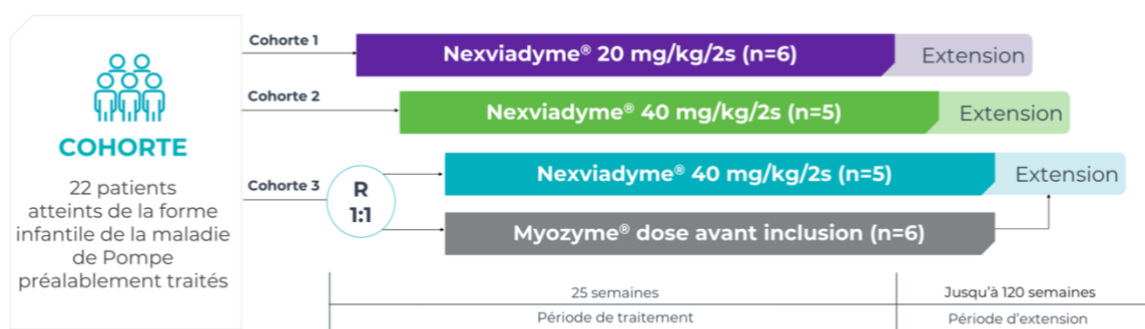
**Figure 9** : Structure modélisée de l'avalglucosidase alfa modélisée en 3 dimensions<sup>(30)</sup>.

Le traitement est approuvé depuis juin 2022 à la dose de 20 mg/kg tous les 15 jours pour tous les patients atteints de la Maladie de Pompe. Pour les patients atteints de la forme infantile qui présentent une absence d'amélioration ou une réponse insuffisante des fonctions cardiaques, respiratoires et/ou motrices pendant le traitement à 20 mg/kg, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toutes les deux semaines doit être considérée en l'absence de problèmes de tolérance. Le traitement doit être débuté le plus précocement possible chez tout enfant ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe<sup>(29)</sup>.

## b. Efficacité

L'efficacité du traitement chez l'adulte a été démontrée par l'étude de phase III COMET <sup>(30)</sup>. Chez l'enfant, l'étude de phase III intitulée Baby-COMET, en mono bras, ouverte, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Nexviadyme chez des enfants âgés de moins de 1 an, atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et naïfs de traitement. La fin de cette étude est prévue en décembre 2026. L'étude de phase I/II Mini-COMET a, quant à elle, permis d'évaluer la sécurité et la tolérance du traitement, ainsi que la pharmacocinétique et l'efficacité versus Myozyme. Les résultats sont connus avec un suivi aujourd'hui de 97 semaines <sup>(32)</sup>.

Ainsi, l'étude Mini-COMET a inclus 22 patients ayant un diagnostic confirmé de la forme infantile de Maladie de Pompe, d'un âge inférieur à 18 ans (Figure 10). Tous les malades avaient eu une cardiomyopathie dans leur première année de vie et ont été traités au moins 6 mois par Myozyme. Les patients avaient un déclin clinique sur un paramètre respiratoire, moteur ou cardiaque dans les cohortes 1 et 2, ou une réponse clinique suboptimale sur un paramètre moteur ou respiratoire dans la cohorte 3. Ils recevaient des doses de Nexviadyme de 20 mg/kg/2s dans la cohorte 1 et de 40 mg/kg/2s dans les cohortes 2 et 3 <sup>(32)</sup>.



*Cohortes 1 & 2 : déclin clinique sur un paramètre : respiratoire, moteur ou cardiaque  
Cohorte 3 : réponse clinique suboptimale sur un paramètre : respiratoire, moteur ou ptosis*

**Figure 10** : Schéma représentant les 3 cohortes de patients observées dans l'étude Mini-COMET <sup>(32)</sup>

L'étude Mini-COMET a permis de montrer que le Nexviadyme était bien toléré, aucun effet indésirable grave n'a été observé, et aucun arrêt de traitement pour effet secondaire n'a eu lieu.

Les résultats ont montré une tendance à l'amélioration sur la fonction motrice globale en utilisant le score GMFM 88 et QMFT. La mesure de la fonction motrice globale (GMFM) est un outil d'évaluation conçu pour mesurer les changements de la fonction motrice globale au fil du temps, ou à la suite d'une intervention, chez les enfants présentant une atteinte neuromotrice d'origine centrale. Les 88 items sont notés de 0 à 3 ou « non testé » et couvrent le spectre des activités motrices globales telles que tenir assis, ramper, s'agenouiller, marcher, courir, sauter. Le score total est

exprimé en pourcentage du score maximum possible. Le QMFT (Quick Motor Function Test) quant à lui est un outil qui a été conçu pour évaluer spécifiquement les déficits des patients atteints de la maladie de Pompe en attribuant un score : il comporte 16 items cotés de 0 à 4<sup>(33)</sup>.

Les résultats de Mini-COMET à 97 semaines où il restait 19 patients suivis montrent que dans toutes les cohortes les patients ont gagné sur la fonction motrice et que les marqueurs biologiques de la maladie ont diminué (Figure 11).

**Table** Mean (standard deviation) change from Baseline (Week 0) at 97 weeks for motor function parameters and biomarkers

| Parameter                                                                     | Cohort 1<br>AVAL 20 mg/kg qow*<br>(N=6) | Cohort 2<br>AVAL 40 mg/kg qow<br>(N=5) | Cohort 3<br>AVAL 40 mg/kg qow<br>(N=5) | Cohort 3<br>PAP: ALGU 20 mg/kg<br>qow to 40 mg/kg qw<br>ETP: AVAL 40 mg/kg (N=6) |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               |                                         |                                        |                                        |                                                                                  |
| GMFM-88 - Total Percent Score, mean (SD)                                      | +5.05 (17.50) [n=6]                     | +0.94 (1.33) [n=3]†                    | +4.32 (10.79) [n=4]                    | +9.85 (7.57) [n=6]                                                               |
| QMFT – total score, mean (SD)                                                 | +0.50 (6.89) [n=6]                      | +2.33 (8.74) [n=3]†                    | +4.00 (6.48) [n=4]                     | +7.17 (7.36) [n=6]                                                               |
| Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Mobility Domain - scaled score, mean (SD) | +6.71 (12.66) [n=6]                     | +3.01 (2.30) [n=3]†                    | +4.61 (2.77) [n=3]                     | +10.94 (6.35) [n=6]                                                              |
| Creatine kinase, IU/L, mean (SD)                                              | -267 (466) [n=6]                        | -1012 (342) [n=5]                      | -622 (478) [n=5]                       | -708 (555) [n=6]                                                                 |
| Hexose tetrasaccharide, mmol/mol, mean (SD)                                   | -34.4 (29.8) [n=6]                      | -47.6 (23.4) [n=4]                     | -30.4 (34.2) [n=5]                     | -29.9 (23.0) [n=6]                                                               |

ALGU, alglucosidase alfa; AVAL, avalglucosidase alfa; ETP, extended treatment period; GMFM-88, Gross Motor Function Measure-88; PAP, primary analysis period, Pompe-PEDI, Pompe specific Pediatric Evaluation of Disability Inventory; QMFT, Quick Motor Function Test total percent score; SD, standard deviation.

\*4 participants had avalglucosidase alfa dose increases from 20 to 40 mg/kg qow (Weeks 55, 61, 97, and 161, respectively) per-protocol due to further clinical decline.

†Week 97 motor assessments for 2 participants in Cohort 2 were missed due to COVID-19 precautions.

<https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.566>

**Figure 11** : Paramètres de fonction motrice et biomarqueurs au début et après 97 semaines de traitement dans l'étude mini-COMET<sup>(32)</sup>.

Les biomarqueurs de la progression de la maladie ont diminué, les niveaux de CK et le Glc4 urinaire ont diminué dans le temps et l'effet était plus marqué avec Nexviadyme 40 mg/kg/2s<sup>(32)</sup>.

Le Glc4 urinaire ou tetraglucose urinaire est un biomarqueur non spécifique de la maladie de Pompe qui est élevé dans la forme infantile et qui peut l'être aussi mais plus modérément dans la forme adulte de la maladie. C'est une dextrine obtenue après digestion du glycogène. Chez l'enfant, le Glc4 urinaire est corrélé avec le contenu en glycogène musculaire et la réponse clinique à l'enzymothérapie. On recommande dans le PNDS de le doser tous les 6 mois pour les enfants<sup>(29)</sup>.

Sur le plan cardiaque, la quasi-totalité des participants présentaient un Z-score de la masse ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme dans l'intervalle des valeurs normales<sup>(32)</sup>.

En conclusion, la sécurité et le profil de tolérance ont pu être établis et l'efficacité sur des paramètres spécifiques du déclin a été maintenue jusqu'à une période de deux ans, l'amélioration étant plus marquée avec Nexviadyme 40 mg/kg/2s<sup>(32)</sup>.

### c. Limites

Les dernières données de l'étude Mini-COMET à 97 semaines montrent la stabilisation ou l'amélioration des fonctions respiratoires et motrices et la réduction de l'hypertrophie cardiaque des patients. Cependant le nombre de patients dans l'étude reste faible et la réponse est variable d'un patient à un autre. Certains patients ont une

progression lente de la maladie et gardent un handicap important. La molécule ne passe toujours pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait conduire aux mêmes atteintes sur le SNC que le Myozyme à long terme.

Certains patients peuvent présenter une réaction d'hypersensibilité sévère nécessitant alors une réduction de dose et donc une perte d'efficacité du traitement <sup>(31)</sup>.

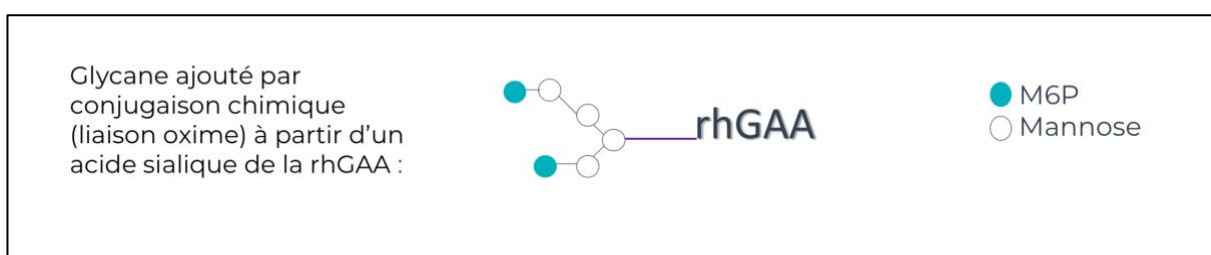
Le traitement par Nexviadyme constitue une option thérapeutique innovante et bénéfique mais doit s'accompagner d'une évaluation rigoureuse des bénéfices et des risques ainsi que d'un suivi multidisciplinaire adapté pour chaque patient. Le traitement a obtenu un accès précoce en octobre 2022 pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe en cas d'échec de Myozyme et attend désormais la parution aux Journal Officiel (JO) de son prix pour être accessible à tout nouveau patient atteint de la Maladie de Pompe.

## 2. Association Pombiliti/Opfolda

### a. Mode d'action

L'association Pombiliti/Opfolda consiste en une nouvelle enzyme de remplacement de la GAA, appelée cipaglucosidase alpha (ou Pombiliti pour le nom commercial), associée à une protéine chaperonne AT2221 ou miglustat (dont le nom commercial est Opfolda). La protéine chaperonne stabilise l'enzyme et préserve sa conformation active, ce qui évite sa dégradation prématurée avant d'atteindre les cellules cibles.

L'enzyme est, comme pour le Nexviadyme, optimisée en résidus mannose 6 phosphate pour être mieux internalisée et adressée de façon plus efficace vers le lysosome.



**Figure 12** : Schéma montrant la fixation de la structure hexamannose contenant chacune deux fragments terminaux de mannose-6-Phosphate

Pombiliti possède ainsi une optimisation de l'enzyme correspondant à 1,3 mol/mol de rhGAA, contre 0,1 mol/mol de rhGAA pour le Myozyme et une optimisation beaucoup plus importante pour le Nexviadyme de 7 mol/mol de rhGAA (Figure 13) <sup>(31)</sup>.

|                                                    | Myozyme                                                                                                                                          | Nexviadyme                                                                                                                                                                                               | Pombiliti                                                                                                                                                                                                                                                                      | Réf           |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Indication                                         | IOPD & LOPD                                                                                                                                      | IOPD & LOPD in EU<br>LOPD in US                                                                                                                                                                          | LOPD ≥40 kg                                                                                                                                                                                                                                                                    | [16,17,46–49] |
| Production source                                  | CHO cell line (contains ~1 mol of bis-M6P per mol of enzyme)                                                                                     | CHO cell line (contains 15 mols of bis-M6P per mol of enzyme)                                                                                                                                            | CHO cell line (contains 1.3 mols of bis-M6P per mol of enzyme)                                                                                                                                                                                                                 | [16,17,46–49] |
| Recombinant enzyme                                 | GAA                                                                                                                                              | GAA                                                                                                                                                                                                      | GAA                                                                                                                                                                                                                                                                            | [16,17,46–49] |
| Molecular nature                                   | Glycoprotein                                                                                                                                     | Glycoprotein                                                                                                                                                                                             | Glycoprotein                                                                                                                                                                                                                                                                   | [16,17,46–49] |
| Total mass                                         | 110 kDa                                                                                                                                          | 124 kDa                                                                                                                                                                                                  | 110 kDa                                                                                                                                                                                                                                                                        | [16,17,46–49] |
| Conjugated moieties                                | None                                                                                                                                             | Synthetic bis-M6P-containing hexamannoses <sup>1</sup>                                                                                                                                                   | None                                                                                                                                                                                                                                                                           | [16,17,46–49] |
| Conjugation method                                 | Not applicable                                                                                                                                   | Sialic acid-mediated                                                                                                                                                                                     | Not specified                                                                                                                                                                                                                                                                  | [16,17,46–49] |
| Bis-M6P content                                    | 0.1 mol/mol of rhGAA                                                                                                                             | 7 mol/mol of rhGAA                                                                                                                                                                                       | 1.3 mol/mol of rhGAA                                                                                                                                                                                                                                                           | [36,46,48]    |
| Pharmacodynamic properties                         |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |
| Mechanism of action                                | ERT, provides an exogenous source of α-glucosidase that cleaves lysosomal glycogen by catalyzing hydrolysis of α-1,4- and α-1,6-glycosidic links | ERT, providing an exogenous source of α-glucosidase. After cellular uptake and lysosomal internalization it undergoes proteolytic cleavage before exerting its enzymatic activity (cleaving of glycogen) | ERT, providing an exogenous source of α-glucosidase. After cellular uptake and lysosomal internalization, it undergoes proteolytic cleavage and N-glycan trimming to produce the most mature and active form of GAA, which then exerts enzymatic activity in cleaving glycogen | [16,46,50]    |
| <i>In vitro</i> M6PR binding affinity              | Negligible <sup>2</sup>                                                                                                                          | >95% <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                        | NA                                                                                                                                                                                                                                                                             | [43]          |
| <i>In vitro</i> muscle cell uptake                 | EC <sub>50</sub> could not be determined (uptake too low) <sup>2</sup>                                                                           | EC <sub>50</sub> ~5 nM <sup>2</sup>                                                                                                                                                                      | NA                                                                                                                                                                                                                                                                             | [43]          |
| <i>In vivo</i> glycogen clearance (murine studies) | 56% from skeletal muscle (but at 5-fold higher dose than avalglucosidase alfa) <sup>2</sup><br>17% from cardiac muscle <sup>2</sup>              | 81% from skeletal muscle <sup>2</sup><br>61% from cardiac muscle (at 5-fold lower dose than alglucosidase alfa) <sup>2</sup>                                                                             | 73% from skeletal muscle<br>85% cardiac muscle                                                                                                                                                                                                                                 | [43,51]       |
| <i>In vivo</i> autophagic buildup (murine studies) | 95% of myofibers had autophagic build up after treatment                                                                                         | NA                                                                                                                                                                                                       | 30% of myofibers had autophagic build up after treatment                                                                                                                                                                                                                       | [51]          |
| Biomarkers                                         |                                                                                                                                                  | Reduced biomarker levels in patients with LOPD, including urinary Hex4 and serum CK levels                                                                                                               | Reduced biomarker levels in patients with LOPD, including urinary Hex4 and serum CK levels                                                                                                                                                                                     | [52,53]       |
| Drug administration                                |                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |               |
| Dosage                                             | 20 mg/kg eow                                                                                                                                     | EU: 20 mg/kg eow<br>US: 20 mg/kg eow (BW ≥30kg) OR 40 mg/kg eow (BW <30 kg)                                                                                                                              | 20 mg/kg eow                                                                                                                                                                                                                                                                   | [16,46,49]    |
| Route of administration                            | Intravenous infusion                                                                                                                             | Intravenous infusion                                                                                                                                                                                     | Intravenous infusion                                                                                                                                                                                                                                                           | [16,46,49]    |

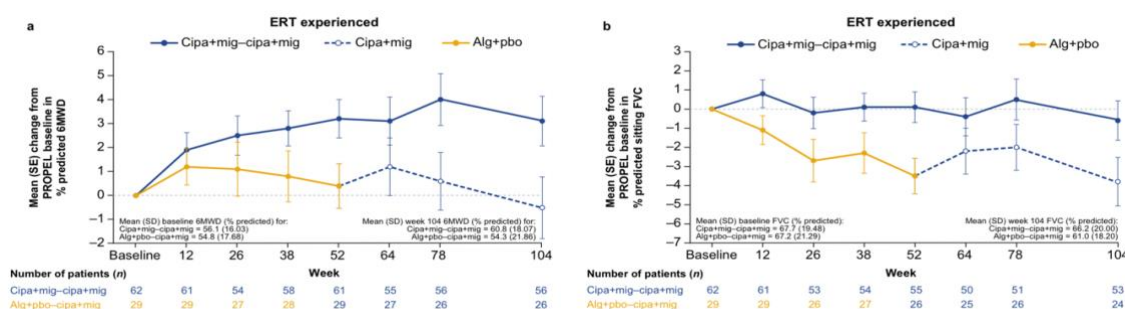
**Figure 13 :** Paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des 3 enzymothérapies disponibles pour le traitement de la maladie de Pompe <sup>(31)</sup>.

Les trois enzymothérapies ayant obtenu une AMM pour la maladie de Pompe nécessitent une perfusion par voie veineuse tous les 15 jours. Leur poids moléculaire est à peu près similaire et aucune d'elle ne passe la barrière méningée. La clairance en glycogène semble toutefois supérieure pour les deux enzymothérapies de nouvelle génération, le Nexviadyme et Pombiliti (Figure 13) <sup>(31)</sup>.

## b. Efficacité

Aucune étude de phase 3 n'a encore été réalisée avec Pombiliti/Opfolda pour les formes infantiles de la maladie de Pompe.

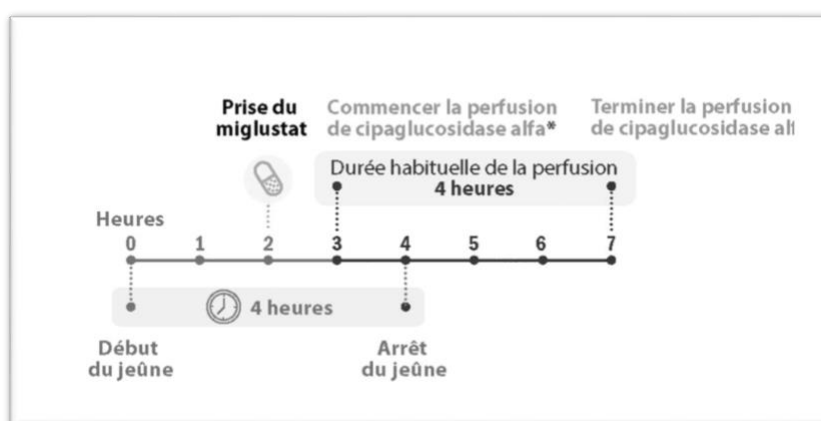
L'essai de phase 3 chez l'adulte (Etude PROPEL) a permis de comparer chez 118 patients le traitement Pombiliti/Opfolda au Myozyme sur une durée de 104 semaines. Aucune différence significative concernant le critère primaire (test de marche de 6 minutes) n'a pas pu être démontrée à la semaine 52. Concernant les critères secondaires, la capacité vitale forcée s'est montrée améliorée à 52 semaines avec Pombiliti/Opfolda <sup>(36)</sup>.



**Figure 14** : Courbes représentatives montrant l'évolution du test de marche de 6 minutes et la capacité vitale forcée dans l'étude PROPEL à la semaine 104<sup>(3)</sup>.

## c. Les limites

Une première limite à l'utilisation de l'association de la protéine chaperonne est l'allongement de la durée d'administration qui passe de 4 heures initialement à 7 heures (Figure 15). En effet, la molécule chaperonne, le miglustat, doit être prise 1 heure avant la perfusion de l'Opfolda, et les patients doivent jeuner 2 heures avant et 2 heures après la prise de miglustat <sup>(35)</sup>



**Figure 15** : Calendrier de dosage du traitement Opfolda issu du Résumé des Caractéristiques du produit <sup>(35)</sup>.

Une autre limite concerne la forme galénique de la protéine chaperonne à utiliser pour la forme infantile car on ne sait pas comment ces gélules seront adaptées pour les enfants <sup>(35)</sup>.

Dans l'essai clinique de phase III les patients traités ressentaient des effets secondaires comme des chutes, des maux de têtes et des douleurs articulaires et musculaires, ce qui peut conduire à une mauvaise observance voire un arrêt du traitement <sup>(35)</sup>.

L'avis favorable au remboursement obtenu en octobre 2023 ne concerne que la forme adulte et ne concerne que les patients préalablement sous traitement enzymatique substitutif. Le médicament n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France pour la forme infantile. Le fait que le médicament n'ait pas pu atteindre son efficacité sur le critère primaire de l'étude semble être un frein pour sa mise sur le marché <sup>(35)</sup>.

Le médicament Opfolda n'a pas obtenu d'accès précoce en France. A ce jour il n'est donc pas disponible pour les patients adultes atteints de la maladie de Pompe. Seuls les patients qui étaient dans l'essai clinique et ceux qui ont eu une autorisation temporaire d'utilisation y ont aujourd'hui toujours accès. Un essai de phase III devrait avoir lieu prochainement pour la forme infantile. Et comme pour le Nexviadyme, il faut attendre la parution du prix aux Journal Officiel pour que l'accès soit possible en France pour les formes adultes en échec de traitement par Myozyme.

## II. La thérapie génique

### 1. Mode d'action

La thérapie génique a pour but de modifier, remplacer ou corriger une anomalie génétique afin de permettre aux cellules de produire une protéine fonctionnelle <sup>(39)</sup>.

La thérapie génique a débuté et a fonctionné pour la première fois en France au début des années 2000 avec l'équipe du Professeur Alain Fischer qui est parvenue à soigner des « bébés bulles » atteints d'une grave maladie génétique liée à un déficit du système immunitaire <sup>(39)</sup>.

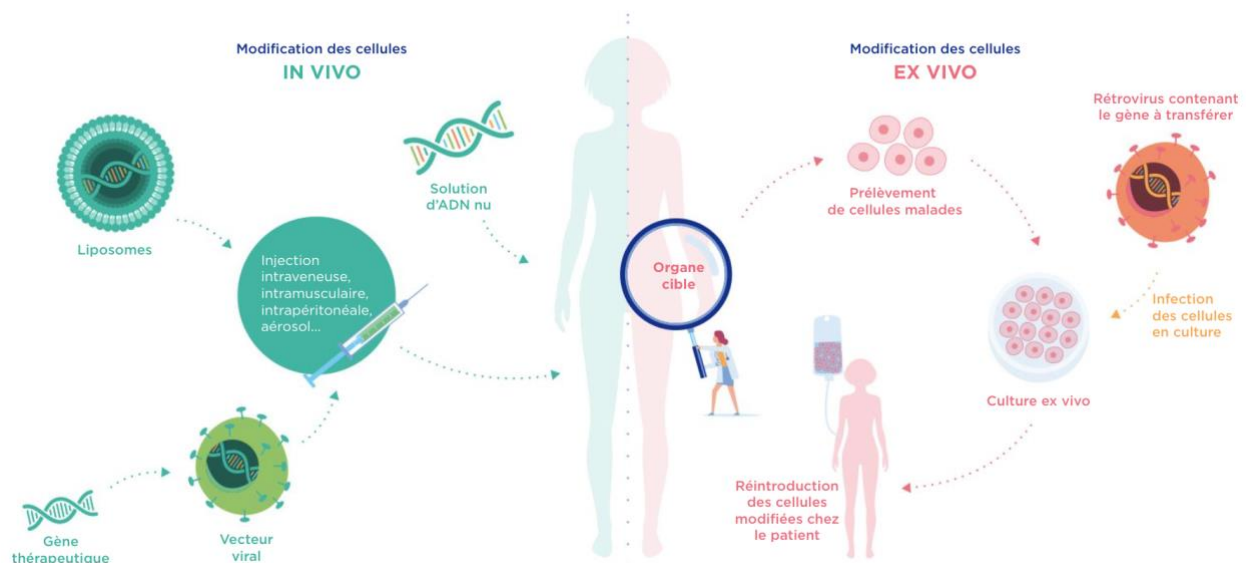
Beaucoup d'essais de thérapie génique ont lieu dans le domaine des maladies rares. En 2016, un enfant atteint de la drépanocytose a pu être traité grâce à la thérapie génique. En 2023, 4 premières thérapies géniques ont pu être commercialisées en France <sup>(39)</sup>.

À l'origine, la thérapie génique visait uniquement à corriger un gène défectueux ou absent en introduisant dans l'organisme le gène fonctionnel à l'aide d'un vecteur. Aujourd'hui, cette notion s'est élargie et elle englobe toutes les techniques qui consistent à introduire dans l'organisme du matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN <sup>(38)</sup>.

Deux approches thérapeutiques pour modifier une anomalie génétique existent (Figure 16) :

- La thérapie génique *in vivo* qui consiste à injecter directement au patient le gène médicament emballé dans un vecteur.
- La thérapie génique *ex vivo* qui consiste à d'abord prélever les cellules du patient, les modifier avec le gène médicament, à multiplier en laboratoire les cellules modifiées et à les réinjecter au patient.

#### LES DEUX VOIES DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE



**Figure 16** : Les deux formes de thérapies géniques possibles <sup>(39)</sup>.

Pour obtenir un effet, le gène médicament doit réussir à accéder au noyau de la cellule où se situe l'ADN. Il est alors nécessaire que le gène médicament traverse plusieurs membranes pour accéder d'abord à la cellule, en traversant les vaisseaux ou les tissus les tissus conjonctifs, puis pour entrer dans la cellule franchir la membrane plasmique et enfin traverser l'enveloppe nucléaire pour arriver au noyau. Le gène médicament a donc besoin d'être introduit dans un vecteur qui lui facilite le franchissement de toutes ces barrières. Le vecteur peut-être soit intégratif, soit non intégratif <sup>(20)</sup>.

Pour la thérapie génique *in vivo* on utilise des vecteurs non intégratifs, comme des adénovirus ou des AAV (vecteur adéno-associé), qui permettent d'éviter l'intégration aléatoire du gène dans le génome du patient.

Pour la thérapie génique *ex vivo* on utilisera des vecteurs intégratifs, comme les rétrovirus ou les lentivirus, afin d'insérer le gène thérapeutique dans le génome de l'hôte et permettre son transfert dans les cellules filles lors de la division cellulaire.

## 2. Les différents essais de thérapie génique *in vivo* en cours

Le premier essai de thérapie génique pour la maladie de Pompe a été réalisé en 2009. Aujourd'hui la base de données clinicalTrials.gov recense 6 essais en cours que nous allons étudier (figure 17) (20).

| NCT number  | Treatment                                                                | Status             | Phase          | Description                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT02240407 | rAAV9-DES-hGAA                                                           | completed          | Phase 1        | Randomized, controlled study evaluating the toxicology, biodistribution and potential activity of re-administration of rAAV9-DES-hGAA injected intramuscularly into the TA.                                                     |
| NCT03533673 | AAV2/8-LSPhGAA (ACTUS-101)                                               | active             | Phase 1        | Prospective, open-label trial designed to objectively assess the safety and bioactivity of ACTUS-101 in subjects diagnosed with LOPD                                                                                            |
| NCT00976352 | rAAV1-CMV-GAA                                                            | completed          | Phase 1/2      | Trial of Diaphragm Delivery of Recombinant Adeno-Associated Virus Acid Alpha-Glucosidase (rAAV1-CMV-GAA) Gene Vector in Pediatric Subjects Aged 2 to < 18 Years with PD                                                         |
| NCT04093349 | SPK-3006 (adeno-associated viral (AAV) vector)                           | active             | Phase 1/2      | Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of a Single Intravenous Infusion of SPK-3006 in Adults With LOPD receiving ERT                                                                          |
| NCT06178432 | CRG003 (BBM-G102, AAV vector)                                            | not yet recruiting | Early Phase 1  | A Single-arm, Open-label, Single-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of CRG003 Injection in the Treatment of LOPD with a long-term follow-up period of 5 years.                                       |
| NCT05567627 | GC301 (AAV vector)                                                       | recruiting         | Not Applicable | Single Arm, Multicenter, Open and Dose-escalation Clinical Study on Safety, Tolerance, and Efficacy of GC301, an AAV-Delivered Gene Transfer Therapy in Patients With IOPD                                                      |
| NCT05793307 |                                                                          |                    | Phase 1/2      | A Multi-centered, Single Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of an Adeno-associated Virus Vector Expressing the Human Acid Alpha-glucosidase (GAA) Transgene Intravenous Injection in Patients With IOPD |
| NCT04174105 | zocaglusagene nuzaparvovec (AT845, AAV8-Delivered Gene Transfer Therapy) | recruiting         | Phase 1/2      | Open-Label, Ascending-Dose Clinical Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of AT845, an AAV8-Delivered Gene Transfer Therapy in Patients With LOPD (FORTIS)                                                      |

**Figure 17** : Essais de thérapie génique en cours pour la maladie de Pompe <sup>(41)</sup>.

Ce sont tous des essais de phase I qui évaluent en priorité la tolérance chez les patients, deux d'entre eux ont été arrêtés à cause d'effets secondaires. L'élément qui va varier entre ces différents essais est le vecteur utilisé qui ciblera un type particulier de cellules, d'organe ou de tissus.

### a. rAAV9-DES-hGAA (University of Florida)

rAAV9-DES-hGAA est un essai de phase 1 de thérapie génique *in vivo* mené par l'université de Floride. Le vecteur viral utilisé est le rAAV9 (recombinant adeno-associated virus de type 9) ciblant efficacement les cellules musculaires. De plus, le promoteur utilisé est celui de la desmine qui est spécifique aux tissus musculaires. Ceci permettra ainsi une action ciblée uniquement sur le muscle <sup>(39)</sup>. En effet, le promoteur est essentiel pour activer la transcription du gène thérapeutique, il déclenche et cible des cellules/tissus spécifiques et contrôle ainsi les quantités de protéines produites. En limitant l'expression du gène à certains tissus il va éviter une production excessive et inutile ailleurs dans le corps et ainsi réduire les effets secondaires <sup>(40)</sup>.

Cet essai concerne la forme tardive de la maladie de Pompe. Deux patients adultes ont été inclus et ont reçu deux injections intramusculaires au niveau du muscle tibial antérieur de chaque jambe à 4 mois d'intervalle. Les résultats de sécurité et d'efficacité ne sont toujours pas encore connus <sup>(41)</sup>.

#### *b. Actus-101 ou AAV8-LSPHGA (Duke University)*

L'essai Actus-101 ou AAV8-LSPHGA a été conduit par l'équipe du Professeur Kishnani aux États-Unis. Ce candidat médicament est aujourd'hui développé par AskBio, une société qui a été rachetée par le laboratoire Bayer.

Il s'agit d'un essai clinique de phase I avec comme vecteur l'AAV8 qui cible principalement le foie. Le promoteur utilisé induit l'expression du gène HGAA dans les hépatocytes. L'étude évalue trois dosages différents de ce médicament.

Les résultats préliminaires de cet essai ont été publiés sous la forme d'un poster à la MDA (Muscular Dystrophy Association) Conférence de 2025. Il s'agissait d'un essai de phase I/II ouvert prospectif incluant des patients adultes atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe traités par enzymothérapie depuis au moins 12 mois, n'ayant aucun anticorps neutralisant détectable anti-AAV8 et un score d'au moins 100 mètres au test de marche de 6 minutes. Ces résultats sont ceux d'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<sup>(38)</sup>.

Une biopsie musculaire réalisée à la semaine 24 a montré une réduction de 40 % du glycogène musculaire chez un patient.

Le premier patient a eu un taux de GAA qui est passé de 2,8 % à 28 % de la normale, le seconde de 19 % à 44 % et le dernier de 56 % à 94 %. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été reporté, il y a juste eu deux événements indésirables modérés qui étaient des céphalées<sup>(38)</sup>.

Les participants ont continué de recevoir leur enzymothérapie toutes les deux semaines mais ils ont tous pu l'arrêter à la semaine 24 et ont continué de répondre aux critères d'arrêt de leur enzymothérapie de la semaine 54 à la semaine 104. Un patient a néanmoins souhaité reprendre de son propre gré l'enzymothérapie substitutive à la semaine 97<sup>(38)</sup>.

Ces données confirment donc la sécurité et l'efficacité de cette thérapie génique et justifient la poursuite de son développement clinique.

#### *c. RAAV1-CMV-hGAA (Univeristy of Florida)*

La thérapie génique RAAV1-CMV-hGAA est également de type *in vivo*, elle a été initiée en 2009 par l'université de Floride. La durée était de 12 mois de suivi intensif après la première injection et un suivi long terme de 15 ans.

Elle utilise le vecteur viral AAV1 très utilisé pour sa capacité à infecter les cellules musculaires et utilise un promoteur de type cytomégalovirus. Le promoteur du cytomégalovirus est l'un des promoteurs *in vitro* et *in vivo* les plus couramment utilisés pour stimuler l'expression des transgènes car il a une forte activité ubiquitaire, cette propriété peut toutefois entraîner une certaine toxicité.

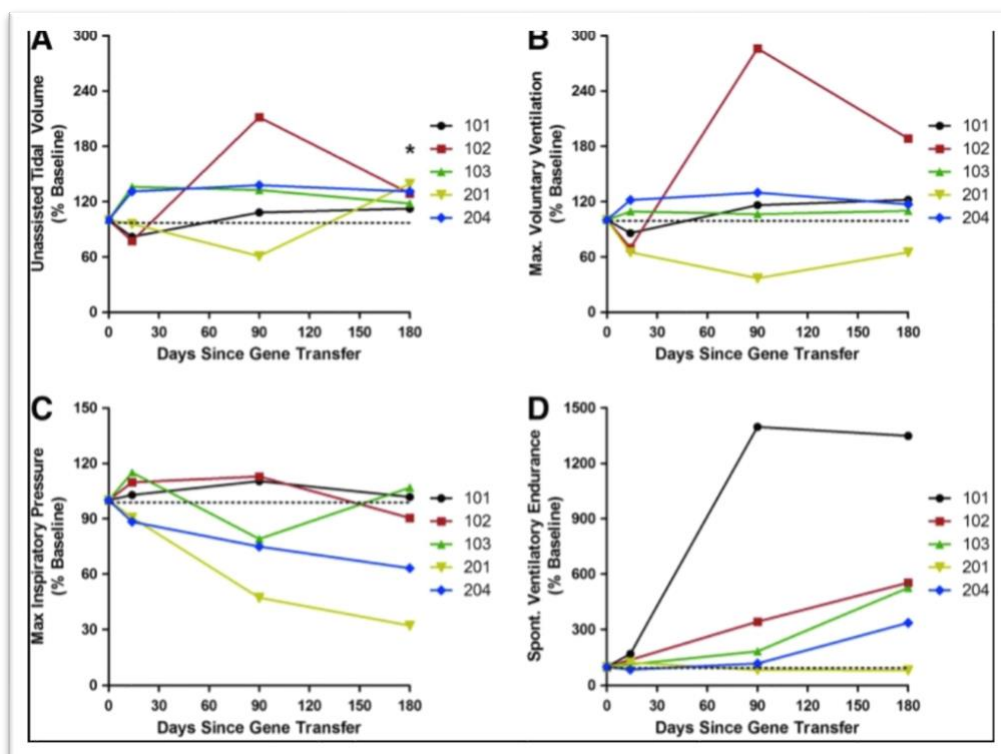
L'essai de phase I/II a inclus 9 enfants âgés de 2 à 18 ans et atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe. Le critère principal était l'évaluation de la sécurité du médicament et l'objectif d'améliorer la respiration des patients en corrigeant localement la déficience enzymatique dans le diaphragme. Tous les patients de l'étude avaient recours à un support ventilatoire au moins une heure par jour. Les patients ont reçu 6 injections du vecteur viral au niveau du diaphragme, 3 de chaque côté et sous anesthésie générale.

La cohorte 1 était composée de 3 patients qui recevaient  $1 \times 10^{12}$  vg/kg et la cohorte 2 avait 6 patients à  $5 \times 10^{12}$  vg/kg. Tous les patients ont maintenu leur enzymothérapie substitutive durant l'étude.

Les résultats à 180 jours ne sont disponibles que pour 5 des 9 patients mais montrent une augmentation de 28,8 % de la CVF, les patients ont pu augmenter leur période de non-ventilation de 425 %. Il n'y a pas eu d'impact sur les pressions inspiratoires (Figure 18).

Concernant la tolérance, il n'y a pas eu d'anticorps circulants anti AAV1, ni de réponses immunitaires médiées par les cellules T contre le vecteur. Un enfant a eu une légère augmentation des anticorps anti-GAA, mais cela n'a pas été jugé cliniquement significatif.

Ces résultats montrent que rAAV1-hGAA remplit son profil de sécurité et pourrait entraîner de modestes améliorations des performances ventilatoires <sup>(46)</sup>.

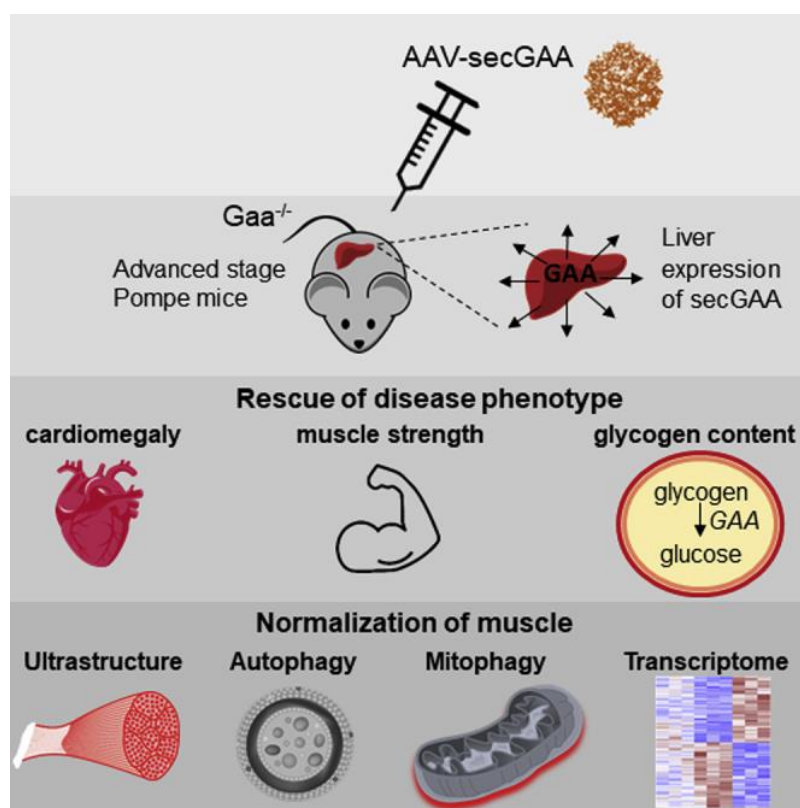


**Figure 18 :** Evolution des capacités respiratoires des 5 enfants à 180 jours de l'essai NCT00976352 <sup>(46)</sup>

#### d. SPK-3006 (Généthon / Spark)

L'essai SPK-3006 a été mené conjointement par le laboratoire Généthon, qui est le laboratoire de l'AFM-Téléthon, et le laboratoire Spark Therapeutics afin de développer et commercialiser cette thérapie génique virale ciblant le foie.

L'objectif de l'essai était de permettre au foie de produire durablement l'enzyme GAA. Dans cet essai, la population ciblée était constituée de patients adultes déjà sous enzymothérapie. Cet essai a été lancé sur la base de résultats prometteurs sur le modèle murin où cette thérapie génique a montré une réduction de l'accumulation de glycogène, une amélioration de l'hypertrophie cardiaque et une amélioration des fonctions musculaires et respiratoires (Figure 19) <sup>(37)</sup>.



**Figure 19** : Etude pré-clinique sur modèle murin avec le SPK 3006 <sup>(37)</sup>.

Cet essai a été lancé en 2019. Le recrutement n'a commencé qu'aux États-Unis, où le premier participant a reçu début 2021 une injection intraveineuse unique du SPK3006 <sup>(20)</sup>. Cet essai chez l'homme n'a pu inclure que 2 patients et a malheureusement été suspendu plusieurs années car les 2 patients ont une hépatotoxicité sévère. Cet essai est aujourd'hui définitivement arrêté.

#### e. AAV9-GC301 (GeneCradle Therapeutics)

Une seconde étude avec le vecteur AAV9 connu pour sa capacité à cibler efficacement les muscles et le système nerveux central, et utilisant le promoteur de la desmine actif dans les cellules musculaires, a été menée avec l'AAV9-GC301 <sup>(40)</sup>.

Cet essai de phase I/II, monocentrique, en ouvert, a été réalisé durant 52 semaines chez 4 enfants âgés de 2 à 5 mois atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe et présentant une FEVG inférieure à 40 % <sup>(40)</sup>.

Les enfants avaient déjà reçu 3 cures d'enzymothérapie substitutive. Le protocole a utilisé une dose de  $1,2 \times 10^{14}$  vg/kg, c'est à dire vingt fois supérieure aux essais AAV9 précédents. Au bout d'un an de suivi, trois des enfants ont eu d'excellents résultats concernant leur cardiomyopathie avec une augmentation de leur FEVG de plus de 20 % en moyenne et ont acquis des capacités neuromotrices jusque-là jamais obtenues sans physiothérapie intensive. La concentration enzymatique plasmatique en GAA est maintenue autour de 15 % de la normale ce qui assure un niveau protecteur.

Le quatrième enfant de l'étude a fait des anticorps neutralisant anti-AAV et a été retiré de l'essai, il est décédé d'une décompensation cardiorespiratoire. Un des 4 patients de l'étude a eu des anticorps neutralisants anti-AAV et deux patients ont eu un syndrome inflammatoire aigu avec une Protéine C-reactive (CRP) supérieure à 150 mg/L ce qui a nécessité une administration de méthylprednisolone chez ces deux enfants <sup>(41)</sup>.

Une seconde étude est en cours de recrutement pour inclure des patients souffrant d'une forme tardive de la maladie.

#### *f. AT845 (University of Florida / Astellas Genes Therapies)*

L'université de Floride et Astellas Gene Therapies ont développé en mars 2021 une thérapie génique qui porte le nom d'AT845. C'est l'une des plus encourageantes <sup>(42)</sup>.

En 2020, les premiers résultats de l'étude préclinique « Fortuis » sur modèle murin montrent que l'administration d'AT845 à des souris atteintes 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 <sup>(20)</sup>.

L'essai clinique multicentrique de l'AT845 a été prévu entre octobre 2020 et 2027. Il est prévu d'y inclure 18 patients adultes atteint d'une forme tardive de maladie de Pompe et sous enzymothérapie depuis au moins deux ans.

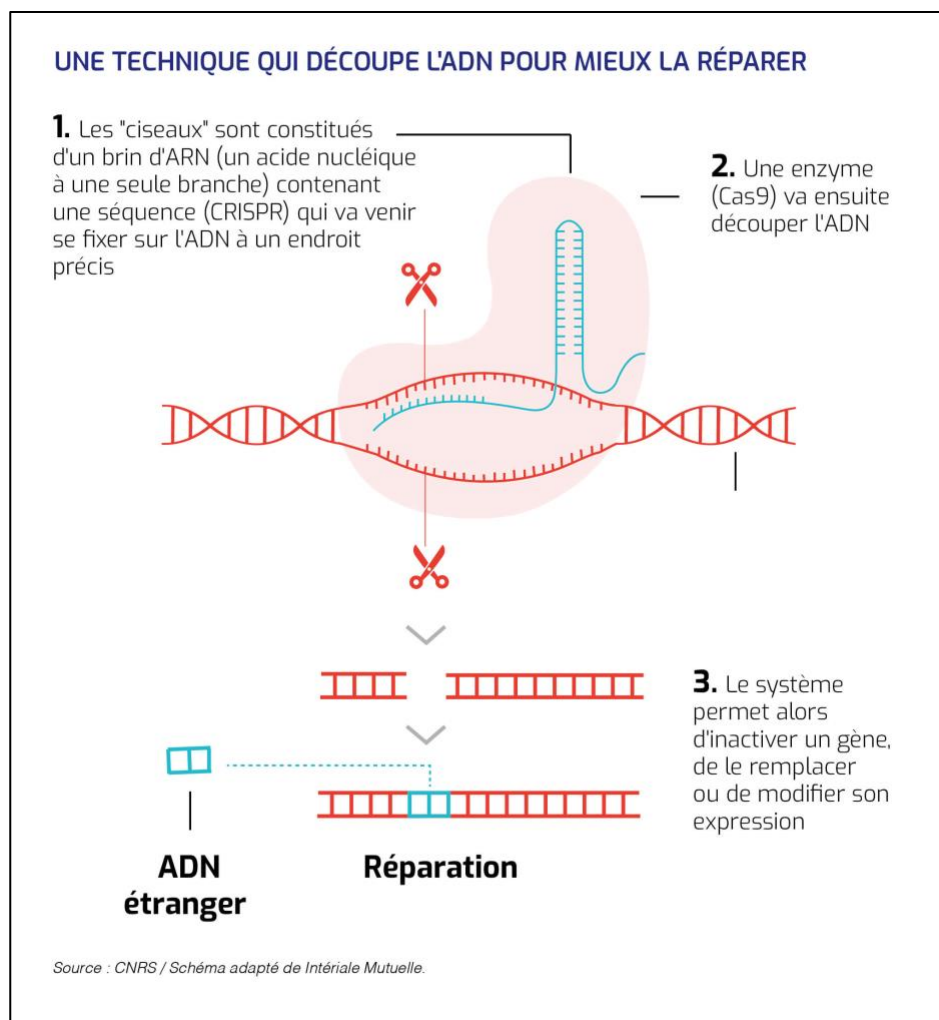
A ce jour, 5 patients sont traités : 2 patients à la dose de  $3 \times 10^{13}$  vg/kg et 3 patients à la dose de  $6 \times 10^{13}$  vg/kg. Les 4 premiers patients ont pu arrêter leur enzymothérapie substitutive à 10, 17 et 24 semaines post-infusion et sont restés sans enzymothérapie jusqu'à 48 semaines de suivi. Ils étaient stables sur le plan musculaire et respiratoire. Le quatrième patient n'a quant à lui jamais arrêté son enzymothérapie <sup>(42)</sup>.

Les données fonctionnelles sont restées stables chez tous les patients et les scores de fatigue et de qualité de vie sont stables voire montrent une tendance à

l'amélioration pour un patient <sup>(42)</sup>. Le laboratoire prévoit un essai clinique avec plus de patients et mène actuellement une étude d'histoire naturelle de la maladie afin d'évaluer les risques immunitaires contre leur candidat médicament et les meilleurs critères d'évaluation et d'efficacité de celui-ci <sup>(47)</sup>.

### 3. Les ciseaux CRISPR

Un outil a permis de grandes avancées pour la thérapie génique de la maladie de Pompe, il s'agit des ciseaux CRISPR-Cas9 qui ont été distingués par un prix Nobel en 2020.



**Figure 20** : Mode d'action des ciseaux moléculaires CRISPR Cas-9 (Source : CNRS)

C'est une technique qui va permettre de modifier facilement les séquences d'ADN qui constituent le génome grâce à un « ARN guide », qui va venir cibler une séquence très précise de l'ADN que l'on souhaite modifier et d'une enzyme appelée

Cas9 qui, comme des « ciseaux moléculaires », coupe l'ADN. Une fois la séquence d'ADN coupée, il existera alors deux possibilités :

- Soit on crée la jonction directe des deux extrémités d'ADN qui ont été coupées, on a alors une délétion et on élimine un virus ou un gène défectueux.
- Soit on insert un nouveau fragment d'ADN entre les deux extrémités pour réparer un gène ou en insérer un <sup>(20)</sup>.

En mai 2021, l'équipe du Professeur Kishnani aux Etats Unis a développé deux systèmes CRISPR-Cas9 pour soigner la maladie de Pompe. Ce système CRISPR-Cas9 peut cibler deux mutations du gène GAA très fréquentes : c.-32-13T->G présente chez les adultes et c.525delT présente dans les formes infantiles sévères. Ils coupent le gène GAA et apportent un modèle de réparation (ADN) à insérer entre les deux extrémités coupées. Un AAV leur sert de vecteur jusque dans les cellules <sup>(20)</sup>.

Les études menées *in vitro* sur des fibroblastes et des cardiomyocytes de malades et de personnes indemnes de maladie de Pompe ont montré que ces systèmes pouvaient modifier chacune des deux mutations ciblées.

L'utilisation des outils CRISPR-Cas9 a permis également le développement de nouveaux modèles murins reproduisant de manière plus fidèle les phénotypes de la maladie de Pompe et notamment le modèle IOPD. Ces modèles fourniront des informations précieuses sur la sécurité et l'efficacité du transfert de gène médié par AAV pour les études de phase I à venir <sup>(56)</sup>.

Des études précliniques récentes ont utilisé des rats atteints de la maladie de Pompe générés par CRISPR-Cas9 afin d'évaluer un nouveau vecteur avec une capside fortement myotrope, AAVMYO3 <sup>(56)</sup>, qui a permis une expression étendue de la GAA dans les muscles de l'ensemble du corps, entraînant :

- une réduction du stockage de glycogène,
- une augmentation de la force musculaire,
- une prévention de la cardiomégalie,
- une amélioration du taux de survie <sup>(41)</sup>.

#### 4. Limites des traitements basés sur la thérapie génique *in vivo*

Les premiers résultats de thérapie génique sont très prometteurs mais ne permettent pas de comparer directement les résultats à ceux des patients sous enzymothérapie. En effet, aucune des études de thérapie génique n'inclut de bras contrôle avec des patients uniquement sous enzymothérapie substitutive.

Le nombre de patients traités et les durées de suivis sont encore très faibles et il pourrait y avoir à long terme des réactions du système immunitaire contre le gène thérapeutique introduit. Cette réaction immunitaire rendrait alors inefficace une seconde administration ultérieure du produit, ce qui est envisagé par les chercheurs à long terme notamment pour les formes infantiles de la maladie <sup>(20)</sup>. Nous sommes

régulièrement exposés à des virus adénoassociés (AAV) et nous développons régulièrement une immunité contre ces microorganismes. C'est pour cette raison que certains patients ont une immunité déjà présente et vont produire des anticorps neutralisants qui détruiront rapidement les produits de thérapie génique construits avec des AAV, empêchant alors toute efficacité. La limite du traitement consiste donc à son inéligibilité pour ces personnes immunisées qui ne peuvent participer à des essais cliniques avec AAV.

Une des solutions dans le futur pour ces patients pourrait être un traitement immunosuppresseur préventif. Une étude de phase I évaluant la tolérance a été menée aux États-Unis en 2021 par le laboratoire Lacerta Therapeutics où 12 patients âgés de 3 à 30 ans ont reçu un traitement immunosuppresseur avec de la rapamycine avant l'injection d'une thérapie génique et avec le gène GAA dans un AAV9 <sup>(20)</sup>. Des travaux chez la souris par le laboratoire Selecta Bioscience ont aussi démontré que l'administration de rapamycine chez la souris en même temps que le vecteur viral AAV8 empêchait le développement d'anticorps contre le virus. Selecta s'est rapproché d'AskBio qui développe l'Actus-101 <sup>(20)</sup>.

Une autre approche à prendre en compte dans le futur pour les thérapies géniques de formes infantiles sera de continuer de prévenir les réponses immunitaires contre la GAA chez les patients CRIM-négatifs et CRIM-positifs susceptibles de développer des titres élevés et persistants d'anticorps. Des résultats intéressants ont été obtenus avec le PRV3279 exerçant une action immunomodulatrice en inhibant spécifiquement les lymphocytes B activés tout en épargnant les non activés et 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 ainsi conduit à l'augmentation de la concentration sérique en GAA et par conséquent à l'efficacité de la thérapie génique <sup>(20)</sup>.

### III. Thérapie génique ex vivo

#### a. Mode d'action

La thérapie génique *ex vivo* consiste à d'abord prélever des cellules du malade, à les cultiver en dehors de l'organisme, à infecter ces cellules en culture par un vecteur contenant le gène médicament et à réintroduire ces cellules modifiées au malade (Figure 16). Cette thérapie utilise le plus souvent comme vecteur un lentivirus. Le lentivirus appartient à la famille des rétrovirus, il est souvent utilisé en thérapie génique car c'est un virus qui insère son matériel génétique dans le génome de la cellule hôte ce qui permettra une expression durable du gène thérapeutique recherché dans les cellules après division. De plus il peut infecter des cellules souches, ce qui lui permet de traiter des maladies génétiques complexes <sup>(20)</sup>.

Les lentivirus que l'on utilise en recherche sont désactivés pour ne pas provoquer de maladie et ils sont conçus pour ne transporter que le gène thérapeutique.

### *b. AVR RD 03 Avrobio*

Pour l'instant il y a très peu d'essais de thérapie génique *ex vivo* dans la maladie de Pompe. Le laboratoire Avrobio est le seul qui a développé une thérapie génique *ex vivo* pour traiter les formes infantiles. Il s'agit d'une thérapie à base de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules ont la particularité de pouvoir se multiplier à l'identique et de donner des cellules différenciées <sup>(44)</sup>.

La molécule se nomme AVR-RD-03. La technique consiste à prélever chez le patient des cellules souches hématopoïétiques, à les modifier génétiquement en laboratoire en apportant le gène GAA grâce à un vecteur de type lentivirus, puis à les réinjecter au malade <sup>(44)</sup>.

La technologie GILT (Glycosylation Independent Lysosomal Targeting) est utilisée avec cette thérapie génique. On utilise un tag peptidique dérivé appelé "GILT Tag" qui va venir se fixer sur le récepteur cation indépendant du mannose 6 phosphate (CI-MPR). Cette fusion de la protéine GAA avec le GILT Tag améliore de 25 fois l'efficacité d'internalisation <sup>(45)</sup>.

Cette technologie permet de cibler les lysosomes indépendamment de la glycosylation qui est un processus normalement nécessaire pour que la GAA atteigne sa destination dans la cellule en se fixant sur des récepteur Mannose 6 phosphate. Cela améliore ainsi la livraison du gène aux tissus cibles, c'est un processus sous licence du laboratoire Biomarin <sup>(45)</sup>.

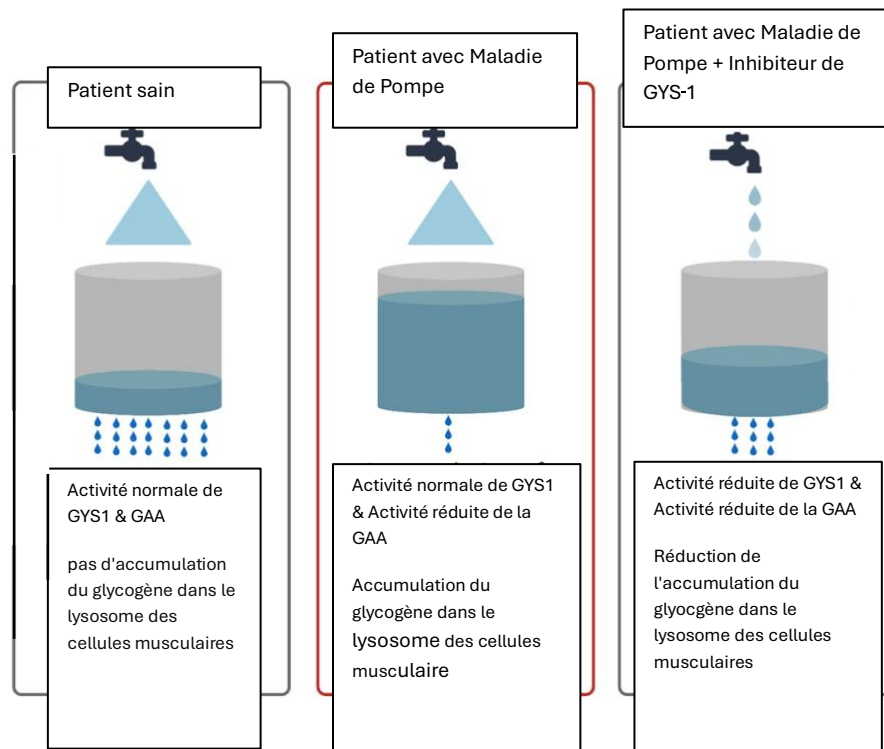
Des études précliniques ont été faites chez la souris et des résultats ont été publiés en 2024. Ils montrent une augmentation significative de l'activité de la GAA 8 mois après la première injection de cellules souches hématopoïétiques modifiées *ex vivo* avec une réduction de 99 % du glycogène au niveau cardiaque, une réduction de 95 à 99 % dans le cerveau, la moelle épinière, le diaphragme et au niveau des muscles squelettiques. Un essai clinique devrait être lancé prochainement chez l'homme <sup>(42)</sup>.

## **IV. Les thérapies ciblant la réduction du substrat**

### **1. Mode d'action**

Contrairement aux techniques de thérapies géniques vu précédemment qui consistaient à induire l'expression de l'enzyme déficitaire en apportant le gène GAA et ainsi la production de l'enzyme nécessaire à la dégradation du glycogène excédentaire dans le lysosome, la thérapie par réduction de substrat vise quant à elle à cibler la voie de synthèse du glycogène.

Pour le traitement de la maladie de Pompe cette technique va consister à bloquer l'expression ou l'activité de l'enzyme responsable de la formation du glycogène, la Glycogen synthase nommée GYS 1, et ainsi d'éviter son accumulation et la toxicité cellulaire <sup>(47)</sup>.



**Figure 20 :** Modélisation du traitement de la maladie de Pompe par réduction de substrat en inhibant l'expression/l'activité de GYS1

Beaucoup de biochimistes ont travaillé sur GYS 1 pour différentes pathologies et pas uniquement pour la Maladie de Pompe. On l'étudie pour d'autres glycogénoses. Aujourd'hui deux molécules sont en développement <sup>(47)</sup>.

## 2. Les études en cours

Le premier candidat médicament actuel est l'ABX1100 ou CD7 Binding Centyrin-GYS siRNA, qui est un petit ARN interférent conçu par le laboratoire Aro Biotherapeutics qui va venir bloquer l'expression du gène GYS1. Ce siRNA est attaché à une protéine, la centyrine, qui améliore l'adressage directement dans les tissus musculaires. Un essai de phase I évaluant la tolérance et la sécurité a lieu sur des volontaires sains. Il a été ouvert fin 2024 pour des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. Les patients reçoivent le traitement à J1 et un rappel 29 jours plus tard et ont un suivi de 16 semaines. Les premiers résultats ont montré une réduction dose-dépendante de l'accumulation de glycogène dans le muscle corrélée à une réduction de l'expression de GYS1<sup>(48)</sup>.

Le second candidat médicament actuellement développé est le MZE001 ou MZ-101. C'est une petite molécule inhibant spécifiquement GYS1. Maze Therapeutics, un laboratoire japonais, a récemment racheté cette molécule.

Les résultats du premier essai de Maze Therapeutics ont été publiés, il s'agissait d'une étude de phase I avec 112 patients adultes volontaires sains qui ont

reçu par voie orale 480 mg à 720 mg de MZE001, les premiers résultats ont montré qu'en 10 jours de traitement une réduction importante du glycogène avait eu lieu. Cette réduction de glycogène a lieu dans les tissus et elle s'accompagne aussi d'une diminution de l'expression dans LC3B qui est un des marqueurs de l'autophagie <sup>(48)</sup>.

Cette molécule pourra être associée à l'enzymothérapie substitutive, et un effet additif des deux traitements est envisagé.

### 3. Les limites

D'un point de vue clinique cette technique d'inhibition de la formation du glycogène n'est pas simple car la molécule MZE001 agit dans le cytoplasme alors que l'accumulation est la plus présente dans le lysosome chez l'adulte.

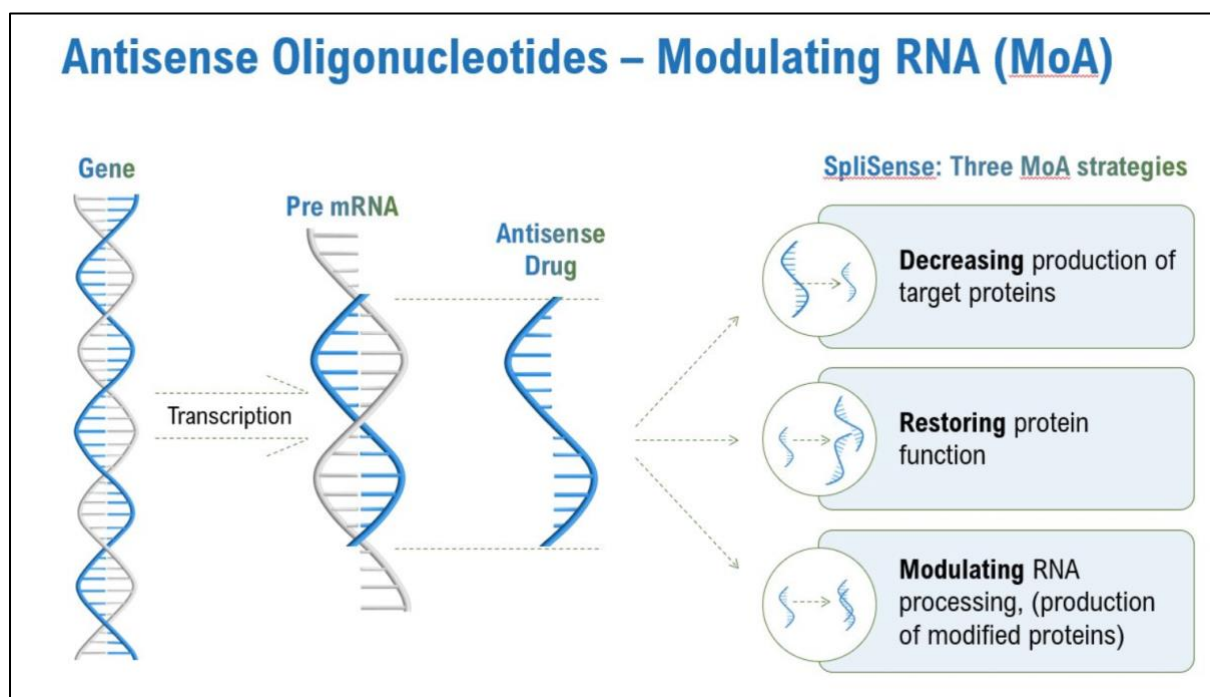
Le fait de cibler le glycogène peut entraîner une réduction excessive des réserves de glycogène et il y a donc un risque théorique d'hypoglycémie <sup>(48)</sup>.

Le traitement semble être une prise tous les jours ou tous les deux et à vie ce qui est assez contraignant pour les patients.

### d. Les oligonucléotides anti-sens

Les méthodes de thérapie génique vues précédemment venaient corriger de manière irréversible l'erreur au niveau de l'ADN. Dans la méthode avec les oligonucléotides anti-sens, on intervient sur les ARNs <sup>(49)</sup>. Il s'agit d'une approche thérapeutique qui est déjà utilisée en France pour la Maladie de Duchenne et l'Amyotrophie spinale, deux maladies neuromusculaires dégénératives d'origine génétique.

La méthode consiste à utiliser un oligonucléotide anti-sens (ASO ou AONs en anglais) c'est à dire une très courte séquence d'acide nucléique simple brin, synthétisée en laboratoire, complémentaire d'un ARN messager naturel auquel il va venir se lier de façon spécifique <sup>(49)</sup>. L'épissage, c'est à dire la maturation de cet ARN messager lorsque les exons sont assemblés et les introns éliminés, va ainsi être modifié. La correction de l'ARN messager va ainsi permettre de rétablir la production d'une enzyme fonctionnelle.



**Figure 21** : Mode d'action des l'oligonucléotides anti-sens et utilisation thérapeutique <sup>(49)</sup>.

Une première approche thérapeutique dans la maladie de Pompe avec cette méthode a été possible car une mutation est très fréquente dans la forme adulte de la maladie. Il s'agit de la mutation c.32-13T>G que l'on retrouve chez 80 % des malades. Cette mutation va provoquer un défaut d'épissage qui affecte plus de 90 % des transcrits, entraînant l'exclusion de l'exon 2 de la majorité des ARNm, et une réduction considérable de la production de la GAA fonctionnelle. Un AON se liant directement à cette région a montré des résultats encourageants *ex vivo* sur des fibroblastes dérivés de patients. Les résultats ne sont malheureusement pas encore publiés.

Une autre étude a également testé un AON ciblant une séquence régulatrice silencieuse de l'exon 2, avec une augmentation de l'ARNm GAA final incluant l'exon 2, ainsi qu'une diminution du glycogène dans des cultures de myotubes de patients <sup>(50)</sup> <sup>(51)</sup>.

Des tests menés *in vitro* ont montré que les cellules ainsi traitées produisent des quantités de GAA similaires à celles des sujets sains. Ces tricyclo-ADN reconnaissent donc leur cible et réhabilitent l'ARN <sup>(20)</sup>.

Une étude observationnelle a été menée à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches en France pour d'une part décrire l'histoire naturelle et étudier les paramètres cliniques, histologiques et moléculaires des patients ayant cette mutation c-32-13T>G du gène GAA et d'autre part identifier les marqueurs biologiques de l'efficacité des futurs traitement <sup>(20)</sup>.

Des limites demeurent et pourraient expliquer le fait que la recherche avance très lentement sur ces techniques. Tout d'abord la pénétration cellulaire de ces AON semble limitée dans certains tissus et notamment dans le muscle, ce qui peut être un frein pour la maladie de Pompe qui est une maladie neuromusculaire.

Cette thérapeutique est également limitée par le fait qu'elle soit uniquement possible pour un petit sous-groupe de patients souffrant de la maladie de Pompe, ceux ayant spécifiquement la mutation c-32-13T>G du gène GAA, même si c'est la plus fréquente.

Aucune étude de phase I ne semble en cours pour l'instant. Il n'y a que des études précliniques *in vitro* et *in vivo*.

### e. Progrès en matière de thérapie cellulaire

Une autre technique prometteuse envisagée qui pourrait être utilisée en combinaison avec les alternatives thérapeutiques vues précédemment consiste à s'intéresser aux cellules régénératrices du muscle.

Le muscle squelettique est capable de se régénérer en réponse à des lésions en recrutant l'activité des cellules souches résidentes du tissu musculaire, les cellules souches du muscle squelettique (MuSCs) également appelées cellules satellites musculaires.

Elles s'activent rapidement après avoir détecté une lésion tissulaire et vont se multiplier et se différencier pour régénérer les myofibrilles endommagées.

Une étude de Schaaf *et al.* réalisée en octobre 2015 <sup>(53)</sup> a permis de montrer que les patients atteints de la maladie de Pompe, enfant ou adultes, ne présentaient pas de marqueurs de régénération active sur ces cellules. De même, dans des modèles murins de la maladie de Pompe, les souris déficientes en GAA avaient une fonte musculaire et une absence d'activation et de régénération des MuSCs. L'incapacité à activer efficacement les MuSCs pour restaurer la régénération musculaire contribue probablement, en partie, à la fonte musculaire persistante observée chez les patients atteints de la maladie de Pompe, et suggère que le microenvironnement cellulaire pourrait inhiber l'activation des MuSCs.

Ces observations fournissent une base thérapeutique pour explorer des méthodes ciblant les MuSCs dans l'espoir d'atténuer la pathologie musculaire de la maladie de Pompe.

Il a été montré que les cellules satellites peuvent être activées de manière sûre et efficace par l'exercice physique <sup>(54)</sup>. Des programmes d'exercices physiques adaptés se sont révélés bénéfiques pour les adultes atteints de la maladie de Pompe, représentant ainsi une thérapie complémentaire pertinente. L'utilisation de petites molécules ciblant et activant les MuSCs, ou les ciblant indirectement via des voies connexes telles que le flux autophagique, constitue une autre possibilité. <sup>(50)</sup>



## Conclusion

Comme on peut le voir dans cette thèse, la maladie de Pompe est une maladie qui a été beaucoup étudiée ces dernières années. Bien que l'on connaisse aujourd'hui la pathogénèse de la maladie, son évolution et son mécanisme cellulaire et génétique, certains phénomènes comme l'autophagie et les propriétés génétiques responsables de la variabilité phénotypiques ne sont pas complètement élucidés <sup>(41)</sup>.

Il s'agit d'une des premières maladies neuromusculaires à avoir bénéficié d'un traitement grâce à l'arrivée de l'enzymothérapie, ce qui a profondément amélioré depuis 20 ans le pronostic de cette maladie métabolique très sévère et tout particulièrement pour la forme infantile. Elle continue cependant à être un défi diagnostique et thérapeutique pour les médecins. Les enfants qui naissaient il y a 20 ans avec cette maladie avaient une espérance de vie d'à peine quelques mois. Aujourd'hui l'enzymothérapie permet à la plupart d'atteindre l'âge adulte, notamment ceux pris en charge précocement. Les résultats très prometteurs de l'enzymothérapie dans la forme infantile montrent toutefois dans le temps ses limites. En effet, une surcharge en glycogène apparaît tout de même au fil des années, se traduisant par une dégradation progressive des patients.

Pour pallier ces atteintes et traiter aux mieux les patients, les médecins et l'industrie pharmaceutiques développent de nouvelles stratégies thérapeutiques comme les enzymothérapies de nouvelles générations avec une meilleure internalisation cellulaire et une meilleure efficacité. Mais leur mise sur le marché est longue et compliquée à cause du faible nombre de patients inclus et les critères d'évaluations complexes à définir. A l'heure actuelle, les résultats ne démontrent pas de supériorité statistiquement significative.

La stratégie thérapeutique de ces enzymothérapies de nouvelle génération est de plus difficile à établir par les médecins car il est impossible de les comparer. En effet, les critères d'inclusions et d'évaluations diffèrent : le Nexviadyme a été testé chez des patients naïfs de tout traitement et avait comme critère principal la CVF alors que l'association Miglustat/ Opfolda a été testée chez des patients déjà traités et avait comme critère principal le test de marche de 6 minutes <sup>(50)</sup>.

Ces nouvelles enzymothérapies ne passent pas, elles non plus, la barrière encéphalique et ne pourront pas à long terme venir cibler les dommages qui apparaissent au niveau du système nerveux central. Un autre défi à traiter demeure celui de l'apparition des anticorps anti-GAA qui entraînent une résistance aux traitements dans certaines formes infantiles. Les patients peuvent alors recevoir une immunomodulation mais celle-ci peut être un risque pour le patient et entraîner des effets secondaires importants.

La thérapie génique, qu'elle soit *in vivo* ou *ex vivo*, ainsi que la thérapie par réduction de substrat, sont des avancées thérapeutiques majeures qui offrent de grands espoirs pour les malades. Elles permettent de réduire les perfusions

hebdomadaires parfois contraignantes dans la forme infantile ou les perfusions tous les 15 jours chez les adultes, en permettant à l'individu de régénérer lui-même l'enzyme manquante. Mais les essais cliniques sont très longs à finaliser et l'interruption récente de deux essais cliniques majeurs de phase 1 par AAV montre la complexité et les risques de ce type de traitements. Ils nécessitent une grande vigilance et un calcul constant du rapport bénéfice/risque. Les effets secondaires doivent aussi être mieux connus et mieux maîtrisés. La grande variété des mutations observées dans la maladie de Pompe peut aussi être une limite et rendre complexe les protocoles à mettre au point pour venir cibler directement le gène atteint <sup>(50)</sup>.

La complexité dans le développement des nouveaux traitements réside aussi du fait qu'il s'agisse d'une maladie rare, impliquant un faible nombre de patients, avec une hétérogénéité de ces patients qui rend difficile l'évaluation et une significativité statistique des résultats difficile à démontrer.

Le Myozyme demeure à l'heure actuelle le seul traitement de référence disponible sur le marché pour traiter cette maladie et seul le Nexviadyme a pu obtenir un accès précoce en deuxième ligne pour les patients dont l'état de santé se dégrade sous Myozyme.

La recherche est très active dans ces maladies mais aujourd'hui, à l'heure des économies en matière de coûts de santé, les maladies rares ont beaucoup de mal à obtenir des prix pour leur traitements. Les accès précoces sont de plus en plus durs à obtenir et le faible nombre de patients atteints complique les essais cliniques. La quasi-totalité des patients atteints sont aujourd'hui traités par enzymothérapie et cela réduit considérablement la possibilité d'inclure des patients naïfs et de réaliser des essais cliniques de grande échelle <sup>(50)</sup>.

L'espoir pour l'arrivée de ces nouveaux traitements sera permis grâce à de nouveaux critères d'évaluation plus sensibles aux courtes périodes d'évaluations des essais et au fait que la forme adulte de la maladie de Pompe soit lentement évolutive. Il faudra alors améliorer les outils actuels comme l'IRM musculaire corps entier, les techniques d'imagerie du diaphragme ou encore l'analyse de la marche assistée par ordinateur.

Il sera indispensable de pouvoir obtenir des mesures de vie réelles chez les patients, et les registres de patients continueront de jouer un rôle majeur dans l'évaluation de ces patients. A terme on ne peut qu'espérer de nouveaux traitements innovants qui soigneront définitivement les patients atteints <sup>(50)</sup>.

Enfin, une autre porte d'espoir dans les prochaines années sera peut-être le dépistage néonatal. Le DBS (Dried blood spot) test réalisé à la naissance en France chez les nouveaux nés inclut aujourd'hui 14 maladies. Il pourrait facilement inclure la recherche de la maladie de Pompe, pour dépister au plus tôt la forme infantile de la maladie et ainsi inclure le plus tôt possible dans les protocoles thérapeutiques les patients et leur permettre ainsi le meilleur pronostic possible en réduisant les délais entre le diagnostic et le début du traitement.

## Bibliographie

1. Limongelli, G., & Fratta, F. (2011). S1.4 Cardiovascular involvement in Pompe disease. *Acta Myologica*, 30(3), 202–203.
2. Hirschhorn, R. and Reuser, A.J.J. (2001) Glycogen Storage Disease Type II: Acid Alphaglucosidase (Acid Maltase) Deficiency. In: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, M.D., Eds., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, 3389-3420.
3. Hers H. G. (1963). alpha-Glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). *The Biochemical journal*, 86(1), 11–16.  
<https://doi.org/10.1042/bj0860011>
4. AFM Téléthon Glycogénoses musculaires <https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/glycogenoses-musculaires>
5. Thurberg, et al. (2006). Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 86(12), 1208–1220.  
<https://doi.org/10.1038/labinvest.3700484>
6. Orphanet School <https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf>
7. Park K. S. (2021). Carrier frequency and predicted genetic prevalence of Pompe disease based on a general population database. *Molecular genetics and metabolism reports*, 27, 100734. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100734>
8. Kishnani, et al. (2006). Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 8(5), 267–288. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3>
9. Slonim, et al. (2000). Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *The Journal of pediatrics*, 137(2), 283–285.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107112>
10. Van der Beek et al. (2012). Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 88. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-88>
11. Toscano et al. (2019). Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Annals of translational medicine*, 7(13), 284.  
<https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.24>
12. Commission de la transparence Avis HAS 2010 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/myozyme\\_-\\_ct-7575.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/myozyme_-_ct-7575.pdf)

### 13. Résumé des caractéristiques du produit Myozyme

14. Raben, et al. (2002). Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Current molecular medicine*, 2(2), 145–166.  
<https://doi.org/10.2174/1566524024605789>
15. Kishnani, et al. (2009). Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatric research*, 66(3), 329–335.  
<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94>
16. Nicolino et al. (2009). Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 11(3), 210–219. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d0996>
17. Prater, et al. (2012). The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 14(9), 800–810. <https://doi.org/10.1038/gim.2012.44>
18. Kishnani, et al. (2010). Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Molecular genetics and metabolism*, 99(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.003>
19. Banugaria, et al. (2013). Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PloS one*, 8(6), e67052.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067052>
20. AFM telethon avancées dans la maladie de Pompe Juin 2021 [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/legacy/av21\\_glyc2\\_pompe\\_bat.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/legacy/av21_glyc2_pompe_bat.pdf)
21. Kenney-Jung, Daniel et al.(2024). Severe CNS involvement in a subset of long-term treated children with infantile-onset Pompe disease. *Molecular genetics and metabolism*, 141(2), 108119. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.108119>
22. Spiridigliozzi, et al. (2017). Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Molecular genetics and metabolism*, 121(2), 127–137.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.014>
23. McCall, et al. (2021). Glycogen accumulation in smooth muscle of a Pompe disease mouse model. *Journal of smooth muscle research = Nihon Heikatsukin Gakkai kikanshi*, 57(0), 8–18. <https://doi.org/10.1540/jsmr.57.8>
24. Poelman, et al. (2020). Effects of higher and more frequent dosing of alglucosidase alfa and immunomodulation on long-term clinical outcome of classic

infantile Pompe patients. *Journal of inherited metabolic disease*, 43(6), 1243–1253.  
<https://doi.org/10.1002/jimd.12268>

25. PNDP 2016 Protocole National de Diagnostic et de Soins Maladie de Pompe  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pndp\\_-\\_maladie\\_de\\_pompe.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pndp_-_maladie_de_pompe.pdf)

26. Desai, et al. (2020). 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. *Frontiers in immunology*, 11, 1727.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01727>

27. Cohen et al. (2022). In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe's Disease. *The New England journal of medicine*, 387(23), 2150–2158.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200587>

28. Laforêt P. (2019). Forme adulte de la maladie de Pompe : les leçons du Myozyme® - Utilisation clinique des traitements innovants, repositionnés ou hors AMM : le vécu du terrain (1) [Late-onset Pompe disease: the lessons drawn from the use of Myosime® - Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (1)]. *Medecine sciences : M/S*, 35 Hors série n° 1, 18–21.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2019021>

29. Résumé des caractéristiques du produit Nexviadyme EMA  
[https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nexviadyme-epar-product-information_fr.pdf)

30. Diaz-Manera, et al. COMET Investigator Group (2021). Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *The Lancet. Neurology*, 20(12), 1012–1026. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00241-6)

31. Corsini A. et al. (2025). Improving the treatment of Pompe disease with enzyme replacement therapy: current strategies and clinical evidence. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 26(7), 835–848. <https://doi.org/10.1080/14656566.2025.2491508>

32. Kronn, D., et al. (2025). The Mini-COMET Clinical Trial: Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa after 97 Weeks of Treatment in Children with Infantile-Onset Pompe Disease Previously Treated with Alglucosidase Alfa. *The Journal of pediatrics*, 285, 114664. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2025.114664>

33. Van Capelle, C. et al. (2012). The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *Journal of inherited metabolic disease*, 35(2), 317–323. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9388-3>

34. Kishnani, P. S. et al. & Mini-COMET Investigators (2023). Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the

phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 25(2), 100328. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.010>

35. Résumé des caractéristiques du produit Opfolda EMA  
[https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/opfolda-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/opfolda-epar-medicine-overview_fr.pdf)

36. Schoser, B., Kishnani, P. S., Bratkovic, D., Byrne, B. J., Claeys, K. G., Díaz-Manera, J., Laforêt, P., Roberts, M., Toscano, A., van der Ploeg, A. T., Castelli, J., Goldman, M., Holdbrook, F., Sitaraman Das, S., Wasfi, Y., Mozaffar, T., & ATB200-07 Study Group (2024). 104-week efficacy and safety of cipaglucosidase alfa plus miglustat in adults with late-onset Pompe disease: a phase III open-label extension study (ATB200-07). *Journal of neurology*, 271(5), 2810–2823.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12236-0>

37. Cagin, U., et al. (2020). Rescue of Advanced Pompe Disease in Mice with Hepatic Expression of Secretable Acid  $\alpha$ -Glucosidase. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 28(9), 2056–2072.  
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.05.025>

38. Smith, E. C., et al. (2023). Phase I study of liver depot gene therapy in late-onset Pompe disease. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 31(7), 1994–2004. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.02.014>

39. Article du LEEM INNOVATION & SANTÉ la thérapie génique du 26 avril 2021  
<https://www.leem.org/la-therapie-genique>

40 Ma, X., Zhuang, L. et al. (2025). AAV9-Mediated Gene Therapy for Infantile-Onset Pompe's Disease. *The New England journal of medicine*, 392(24), 2438–2446.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407766>

41. Weronika Zegardło et al.(2024) New horizons in understanding and treating Pompe disease – diagnosis and therapy. A literature review; *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2024, Vol 18, No 4, 303-311 <https://www.jpccr.eu/pdf-193653-119773?filename=New%20Horizons%20in.pdf>

42. Astellas announces update on preliminary safety and efficacy data from FORTIS study of investigational AT845 in adults with late-onset Pompe disease. News release. Astellas Pharma Inc. February 22, 2023. Accessed February 24, 2023.  
<https://www.astellas.com/en/news/27331>

43. Roger, A. L., et al. (2022). What's new and what's next for gene therapy in Pompe disease?. *Expert opinion on biological therapy*, 22(9), 1117–1135.  
<https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2067476>

44. Yoon, J. K., et al. (2024). Preclinical lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy corrects Pompe disease-related muscle and neurological manifestations. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 32(11), 3847–3864. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.09.024>
45. Maga, J. A., et al. (2013). Glycosylation-independent lysosomal targeting of acid  $\alpha$ -glucosidase enhances muscle glycogen clearance in pompe mice. *The Journal of biological chemistry*, 288(3), 1428–1438. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.438663>
46. Smith, B. K., et al. (2013). Phase I/II trial of adeno-associated virus-mediated alpha-glucosidase gene therapy to the diaphragm for chronic respiratory failure in Pompe disease: initial safety and ventilatory outcomes. *Human gene therapy*, 24(6), 630–640. <https://doi.org/10.1089/hum.2012.250>
47. Article “L’actualité de la recherche dans la maladie de Pompe en 2024” par l’AFM téléthon publiée le 23 décembre 2024 <https://www.afm-telathon.fr/fr/actualites/lactualite-de-la-recherche-dans-la-maladie-de-pompe-en-2024#:~:text=Moment%2Dcl%C3%A9%20pour%20partager%20les,Institut%20de%20Myologie%20%C3%A0%20Paris>.
48. Article “Phase Ib trial of ABX1100 with late-onset Pompe disease OK’d by Abdrea Lobo Phd le 6/02/2025 [pompediseasenews.com](https://pompediseasenews.com/news/fda-clears-phase-1b-trial-abx1100-people-late-onset-pompe-disease/)
49. <https://padiracinnovation.org/News/2024/05/les-oligonucl%C3%A9otides-antisens-aso-dans-les-maladies-des-motoneurones-une-voie-pour-gu%C3%A9rir-entre-lombre-et-la-lumi%C3%A8re> consulté le 21 août 2025
50. Guémy, C., & Laforêt, P. (2023). The new horizons for treatment of Late-Onset Pompe Disease (LOPD). *Revue neurologique*, 179(1-2), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.004>
51. Van der Wal, E., et al. (2017). Antisense Oligonucleotides Promote Exon Inclusion and Correct the Common c.-32-13T>G GAA Splicing Variant in Pompe Disease. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 7, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.03.001>
52. Unnisa, Z., et al. (2022). Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines*, 10(2), 302. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020302>
53. Schaaf, G. J. et al. (2015). Lack of robust satellite cell activation and muscle regeneration during the progression of Pompe disease. *Acta neuropathologica communications*, 3, 65. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0243-x>
54. Schwalm, C., et al. (2015). Activation of autophagy in human skeletal muscle is dependent on exercise intensity and AMPK activation. *FASEB journal : official*

publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 29(8), 3515–3526. <https://doi.org/10.1096/fj.14-267187>

55. Muñoz, S., et al. (2024). Treatment of infantile-onset Pompe disease in a rat model with muscle-directed AAV gene therapy. *Molecular metabolism*, 81, 101899. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.101899>

56. Muñoz, S., et al. (2024). Treatment of infantile-onset Pompe disease in a rat model with muscle-directed AAV gene therapy. *Molecular metabolism*, 81, 101899. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.101899>

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2024/2025

**Nom : MONFOURNY TRAGIN**  
**Prénom : Marine**

**Titre de la thèse : « Quelles avancées thérapeutiques en 2024 pour le traitement de la forme infantile de la Maladie de Pompe ? »**

**Mots-clés : Maladie de Pompe, maladie de surcharge lysosomale, enzymothérapie substitutive, protéine chaperonne, thérapie génique**

---

**Résumé :**

La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale par déficit en activité de maltase active. Après un rappel de la physiopathologie de la maladie, des conséquences de la surcharge en glycogène et des complications que présentent les patients, un état des lieux en 2024 des traitements disponibles pour traiter la forme infantile sera présenté. Nous aborderons ainsi dans un premier temps l'enzymothérapie substitutive et les enzymothérapies de nouvelle génération. Puis nous balaierons les essais en cours de thérapie génique et de thérapie par réduction de substrat, les approches utilisant les oligonucléotides anti-sens, pour finir sur les résultats attendus de thérapie cellulaire.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Julie DUMONT, Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités, Département de Pharmacie-UFR3S-Lille

**Assesseur(s) :** Mme Sophie LESTAVEL, Professeur des Universités, Département de Pharmacie-UFR3S-Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** Mme Nassima HAI, Docteur en Pharmacie, Medical Manager Maladie de Pompe MPS 1, Sanofi, Gentilly