

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**De la thérapie enzymatique à la thérapie génique :
une avancée majeure dans la prise en charge de la
maladie de Pompe**

Auteur : HACHEMI THINHINENE

Promoteur : MARIA VEIGA DA CUNHA

Année académique 2025-2026

Master [120 crédits] en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

Sommaire

1	Introduction	7
2	La maladie de Pompe.....	8
2.1	Découverte de la maladie	8
2.2	Données épidémiologiques concernant la prévalence de la maladie de Pompe	8
2.2.1	Prévalence au niveau mondiale.....	8
2.2.2	Prévalence en Belgique.....	8
2.3	Rappels physiologiques.....	9
2.3.1	Métabolisme du glycogène.....	9
2.3.2	Rôle de l'α glucosidase acide (GAA)	10
2.4	Mécanismes physiopathologiques.....	10
2.4.1	Origine moléculaire de la maladie	10
2.4.2	Conséquences des mutations de la GAA au niveau cellulaire	11
2.4.3	Conséquences des mutations de la GAA au niveau des différents organes et manifestations cliniques.....	12
2.4.4	Relation génotype-phénotype.....	13
2.5	Approches thérapeutiques.....	14
2.5.1	Thérapie de substitution enzymatique.....	14
2.5.2	Thérapie de substitution enzymatique de nouvelle génération.....	15
2.5.3	Thérapie de chaperonne pharmacologique	16
2.5.4	TSE ciblée par tissu	16
2.6	Approches expérimentales de la thérapie :	18
2.6.1	Thérapie de réduction du substrat :	18
2.6.2	Suppression de l'autophagie dans le muscle squelettique.....	20
2.6.3	Stimulation de l'exocytose lysosomale	20
2.7	La thérapie génique	21
2.7.1	La thérapie génique par vecteur AAV dans la maladie de Pompe.....	23

2.7.2	Thérapie génique par vecteur lentiviral dans la maladie de Pompe	23
3	Problématique et question de recherche	25
4	Objectifs	25
5	Méthodologie de recherche	26
5.1	Contexte méthodologique : un cadre spécifique lié aux maladies rares	26
5.2	Sources et stratégies de recherche	26
5.3	Evaluation méthodologique	26
5.4	Comparaison des études.....	27
5.5	Gestion des références bibliographiques.....	27
6	Résultats des études cliniques publiées.....	28
6.1	Etudes sur les approches thérapeutiques dans la maladie de Pompe	28
6.1.1	Etudes sur la thérapie enzymatique alglucosidase alpha :.....	28
6.1.2	Etudes sur ERT de nouvelle génération (avagluco-sidase : néo GAA).....	35
6.1.3	Etude sur la thérapie génique.....	42
6.2	Synthèse et analyse comparative des données cliniques : de l'ERT à la thérapie génique	48
7	Conclusion générale	51

Déclaration sur l'honneur

Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieur illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à l'ensemble des personnes qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Je remercie tout particulièrement ma promotrice, Madame Maria Veiga Da Cunha, pour sa disponibilité, son accompagnement attentif, la qualité de ses conseils, ses relectures approfondies ainsi que pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée tout au long de ce travail. Son professionnalisme et sa rigueur scientifique m'ont permis d'approfondir mes réflexions et d'enrichir mes recherches.

J'adresse également mes sincères remerciements à mes parents pour leur soutien constant et leurs encouragements tout au long de mon parcours universitaire.

Finalement, je remercie les membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture et à l'évaluation de ce mémoire.

Liste des abréviations

GAA	α -glucosidase acide
TSE	Thérapie de substitution enzymatique
GD II	Glycogénose de type II
IOPD	Infantile onset Pompe Disease
LOPD	Late onset Pompe Disease
rhGAA	Alpha glucosidase acide humaine recombinante
M6P	Mannose 6-phosphate
FDA	Food and Drug administration
EMA	Agence Européenne des médicaments
PCT	Thérapie par chaperon pharmacologique
SNC	Système nerveux central
AAV	Adéno-associated virus
CSH	Cellule souche hématopoïétique

Liste des tableaux

Tableau 1 : tableau représentant les caractéristiques de l'étude

Tableau 2 : tableau représentant les caractéristiques de l'étude LOTSS

Tableau 3 : tableau représentant les caractéristiques de la méta-analyse

Tableau 4 : tableau représentant les points fort et les points faibles de la méta-analyse

Tableau 5 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai NEO-1

Tableau 6 : Tableau 7 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai NEO-EXT

Tableau 7 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai Mini-COMET

Tableau 8 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai COMET

Tableau 9 : tableau représentant les différentes études précliniques sur la thérapie génique AAV

Tableau 10 : Tableau représentant les caractéristiques de l'essai NCT00976352

Tableau 11 : Tableau représentant les caractéristiques de l'essai NCT03533673

Tableau 12 : Tableau représentant les caractéristiques de l'essai NCT04093349

Liste des figures

Figure 1 : Cascade pathogénique des lésions musculaires dans la maladie de pompe

Figure 2 : Mécanisme proposé de l'ERT ciblée sur les tissus, utilisant TfR1 comme véhicule de livraison.

Figure 3 : principe de la thérapie par réduction du substrat

Figure 4 : schéma général des modalités de la thérapie génique pour la maladie de Pompe

Figure 5 : Diagramme de flux PRISMA des résultats de recherche.

Liste des annexes

Annexe 1 : données des principales études épidémiologiques sur la maladie de pompe

Annexe 2 : voies de synthèse du glycogène

Annexe 3 : dégradation du glycogène dans le cytoplasme

Annexe 4 : les variants les plus courants du gène GAA

Annexe 5 : structure chimique du chaperon pharmacologique : miglustat

Annexe 6 : Thérapies géniques en développement clinique.

Annexe 7 : différence entre thérapie génique AAV et thérapie génique lentivirale

1 Introduction

Les maladies de surcharge lysosomale constituent un ensemble de plus de 70 affections héréditaires rares, causées par un déficit enzymatique entraînant l'accumulation dans la cellule de substrats qui ne peuvent pas être dégradés dans les lysosomes. Parmi elles, la maladie de Pompe ou glycogénose de type II, la première maladie de surcharge lysosomale décrite, en 1932, par Johannes Pompe. Elle résulte d'un déficit en α -glucosidase acide (GAA) qui est l'enzyme responsable de la dégradation du glycogène lysosomal. Ce déficit provoque principalement une accumulation progressive de glycogène dans les tissus musculaires et est responsable d'une atteinte multi-systémique grave. (1) (2) (3)

Depuis 2006, la thérapie de substitution enzymatique par la GAA représente le traitement de référence. Bien qu'elle ait transformé le pronostic de la maladie, cette approche reste limitée par plusieurs contraintes telles que la pénétration tissulaire limitée, l'administration chronique, l'immunogénicité et le coût élevé. (2) (4). Ainsi, face à ces limites, de nouvelles approches thérapeutiques, telles que la thérapie génique, les petites molécules chaperonnes, ou encore les formes optimisées d'enzymes recombinantes ouvrent des perspectives prometteuses. (2)

L'objectif de ce travail est d'analyser de façon critique les stratégies thérapeutiques développées pour la maladie de Pompe, depuis la thérapie enzymatique jusqu'aux approches de nouvelle génération, afin d'évaluer leur efficacité, leurs contraintes biologiques et leur potentiel d'amélioration clinique à long terme.

2 La maladie de Pompe

2.1 Découverte de la maladie

La maladie de Pompe, décrite en 1932 par Johannes cassianus Pompe puis confirmée par Bischoff et putschar, a été classée en 1954 comme glycogénose de type II par Cori. En 1963, Henri-Géry Hers, travaillant à l'UCLouvain dans le laboratoire de Christian de Duve (découverte des lysosomes et prix Nobel 1974) a identifié l'absence de maltase acide (GAA) comme cause de la maladie. Il a montré que cette enzyme lysosomale est la seule voie de dégradation du glycogène dans les lysosomes. Cette découverte a fondé le concept des maladies de surcharges lysosomale et établi la maladie de Pompe comme la première de ce groupe. (3) (5) (6)

2.2 Données épidémiologiques concernant la prévalence de la maladie de Pompe

La prévalence attendue de la maladie de Pompe était estimée à environ 1 pour 40.000 naissances selon plusieurs études réalisées dans plusieurs pays. Cependant avec la mise en place d'un programme de dépistage néonatal, la prévalence semble être beaucoup plus élevée. (7) (voir annexe 1)

Le premier dépistage néonatal à grande échelle de la maladie de Pompe a été mis en place à Taiwan entre 2005 et 2007. L'étude menée visait à évaluer la faisabilité du dépistage de l'activité enzymatique sur du sang séché. Le dépistage a été réalisé au National Taiwan University Hospital, couvrant environ 45% des naissances du pays. Quatre nouveau-nés atteints sur 132.538 ont été dépistés comme porteurs d'un déficit en GAA qui a pu être confirmé, ce qui correspondait à une prévalence de la maladie de 1 sur 33.333 naissances. Les résultats de ce programme ont ouvert la voie à l'intégration de la maladie de Pompe dans les programmes de dépistage néonatal à travers le monde. (8)

2.2.1 Prévalence au niveau mondiale

Une première méta-analyse mondiale des données épidémiologiques sur la maladie de Pompe a estimé une prévalence moyenne de 1 cas pour 50.000 naissances vivantes, ce qui est un peu moins que le premier dépistage néonatal effectué à Taiwan, sans doute parce qu'il s'agit de populations plus hétérogènes. (7)

2.2.2 Prévalence en Belgique

Selon une étude sur une cohorte belge réalisée entre 2010 et 2017, 52 patients atteints de la maladie de Pompe à début tardif, provenant de 48 familles et suivis dans 7 centres de

maladies neuromusculaires, ont été identifiés. Sur la population belge, cela correspond à une prévalence de 3,9 cas par million (ce qui correspond à 1 sur 250.000 habitants). (9)

Aujourd'hui, en Belgique, il n'y a pas de registre officiel ni de dépistage systématique de la maladie de Pompe à la naissance, ce qui fait qu'on n'a pas l'information du nombre de patients atteints par un nombre total de naissances.

2.3 Rappels physiologiques

2.3.1 Métabolisme du glycogène

Le glycogène est un polymère ramifié de glucose assurant une réserve énergétique essentielle, hépatique pour maintenir la glycémie en période de jeûne, et musculaire pour fournir rapidement de l'ATP lors de l'effort. (10)

La synthèse du glycogène : la glycogénogenèse

La glycogénogenèse est un processus enzymatique coordonné permettant de stocker le glucose sous forme de glycogène. Après son entrée dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate, converti en glucose-1-phosphate, puis en UDP-glucose, le substrat de la synthèse. La glycogénine amorce la formation du polymère, tandis que la glycogène synthase allonge les chaînes via des liaisons α -1,4. L'enzyme de ramification introduit des liaisons α -1,6 tous les 8 à 12 résidus, générant une structure hautement ramifiée et compacte. Enfin, les protéines laforine et maline contribuent à la régulation et à l'organisation du glycogène, bien que leurs rôles précis restent encore partiellement compris. (10) (voir annexe 2)

La dégradation du glycogène : la glycogénolyse

Dans le **cytoplasme**, la glycogénolyse repose principalement sur deux enzymes : la glycogène phosphorylase et l'enzyme débranchante, permettant de libérer le glucose-1-phosphate, qui ensuite converti en glucose-6-phosphate par le phosphoglucomutase. Dans le foie et les reins, la glucose-6-phosphatase transforme ce dernier en glucose libéré dans le sang pour maintenir la glycémie, tandis que dans le muscle, le glucose-6-phosphate est utilisé directement dans la glycolyse pour produire de l'énergie (ATP). (10,11) (voir annexe 3)

Dans les **lysosomes**, le glycogène est dégradé par un mécanisme distinct de la voie cytoplasmique. Ce processus repose sur l'**autophagie**, qui permet d'acheminer du matériel cytoplasmique, dont le glycogène, vers les lysosomes. Le glycogène y est ensuite hydrolysé dans un environnement acide riche en hydrolases, en particulier la maltase acide (GAA), l'enzyme essentielle responsable de sa conversion en glucose libre. Une forme spécifique

d'autophagie, appelée glycophagie, cible sélectivement le glycogène grâce à des protéines telles que STBD1, qui le lie et l'oriente vers les protéines autophagiques de type LC3/GABARAPL1. **(1,3,5)**

Des modèles murins combinant un déficit en GAA et une inactivation du gène ATg7 (essentiel à l'autophagie) ont été créés. Ces souris dites double Knockout (Atg7^{-/-}/GAA^{-/-}) ont montré une forte réduction de l'accumulation de glycogène dans le muscle confirmant l'importance centrale de cette voie dans son catabolisme. **(12)**

2.3.2 Rôle de l' α glucosidase acide (GAA)

La GAA, ou maltase acide, est l'enzyme lysosomale essentielle à l'hydrolyse du glycogène. Codée par le gène GAA sur le chromosome 1, elle est synthétisée comme un précurseur glycosylé portant des résidus mannose-6-phosphate qui assurent son acheminement vers les lysosomes. Une fois arrivée, subit une maturation protéolytique pour former un résidu mature actif de 70 et de 76 KDa (deux isoformes de l'enzyme). La GAA hydrolyse les liaisons α -1,4 et α -1,6 du glycogène pour libérer du glucose, jouant un rôle crucial dans l'homéostasie énergétique, notamment dans les muscles squelettiques, cardiaques et lisses. Son activité empêche l'accumulation pathologique de glycogène dans les lysosomes. **(3)**

2.4 Mécanismes physiopathologiques

2.4.1 Origine moléculaire de la maladie

La maladie de Pompe, est une maladie génétique autosomique récessive, causée par des mutations dans le gène qui code pour la GAA. L'enzyme défectueuse n'est plus capable d'assurer ses fonctions de l'hydrolyse et le recyclage du glycogène dans les lysosomes, ce qui est à l'origine de son accumulation.

Les mutations identifiées dans la maladie de pompe sont très diverses et réparties dans tout le gène et comprennent : **(3)**

- Les mutations non-sens qui introduisent un codon stop et produisent une enzyme tronquée non fonctionnelle.

- Les insertions ou délétions d'un ou deux nucléotides, responsables d'un décalage du cadre de lecture et d'une perte totale d'activité enzymatique.

-Les petites délétions de trois nucléotides ou multiples de trois, qui suppriment un acide aminé sans modifier le cadre de lecture, mais altèrent néanmoins la structure tridimensionnelle et la stabilité de la GAA.

-Les mutations affectant les sites d'épissage, qui perturbent l'épissage correct du pré-ARNm. Dans certains cas, l'épissage peut quand même se faire et permet la synthèse d'une faible proportion d'enzyme, expliquant la variabilité de l'activité enzymatique. **(3)**

Selon la nature de la mutation, elle peut affecter l'une des multiples étapes impliquées dans le processus de maturation de l'enzyme, les modifications post-traductionnelles, le trafic lysosomal ou la séquence peptidique. Le résultat est une diminution ou une absence de l'activité enzymatique. **(13)**

Les mutations connues du gène qui encode la GAA sont regroupée dans une base de données appelée « Pompe disease GAA variant database ». **(2) (voir annexe 4)**

2.4.2 Conséquences des mutations de la GAA au niveau cellulaire

Le point de départ de l'altération cellulaire est l'accumulation massive de glycogène dans les lysosomes qui se distendent et se rompent induisant une altération et une désorganisation de la structure cellulaire des fibres musculaires. **(12)**

Cependant la pathogenèse de la maladie de Pompe n'est pas uniquement liée à la présence de lysosomes endommagés, on retrouve également un blocage du flux autophagique. Les premières observations d'Engel (1970) ont montré, dans les muscles des patients adultes atteints de la maladie de Pompe, la présence de vacuoles autophagiques à double membrane contenant du glycogène, des membranes et du matériel non digéré, témoignant d'une autophagie incomplète. Les travaux de Raben et al sur le modèle murin de déficience en la GAA ont confirmé l'existence d'un blocage du flux autophagique dans le muscle squelettique. En effet les fibres musculaires dépourvues de GAA, présentent un métabolisme énergétique perturbé, entraînant une perturbation de certaines voies de signalisation. D'une part l'activation excessive de la protéine AMPK (signal d'épuisement énergétique et stimulateur de l'autophagie) et d'autre part l'inhibition de la voie de signalisation de mTORC1 (signal d'inhibition de la synthèse protéique) amplifient le dysfonctionnement du processus de dégradation du glycogène. Ce déséquilibre conduit à une autophagie activée de manière continue en raison d'un défaut de fusion entre le phagosome et le lysosome. Il en résulte une accumulation de débris autophagiques, associée à une désorganisation des myofibrilles et une perte progressive de la contractilité musculaire. **(1) (3)**

Les anomalies mitochondriales dans la maladie de Pompe ont été également observé par Engel et Dale, qui ont décrit des mitochondries hypertrophiées et déformées. Cette perturbation mitochondriale pourrait être la conséquence du déficit lysosomal et du blocage autophagique, contribuant à la dysfonction énergétique musculaire et à la progression de la myopathie dans la maladie de Pompe. (14)

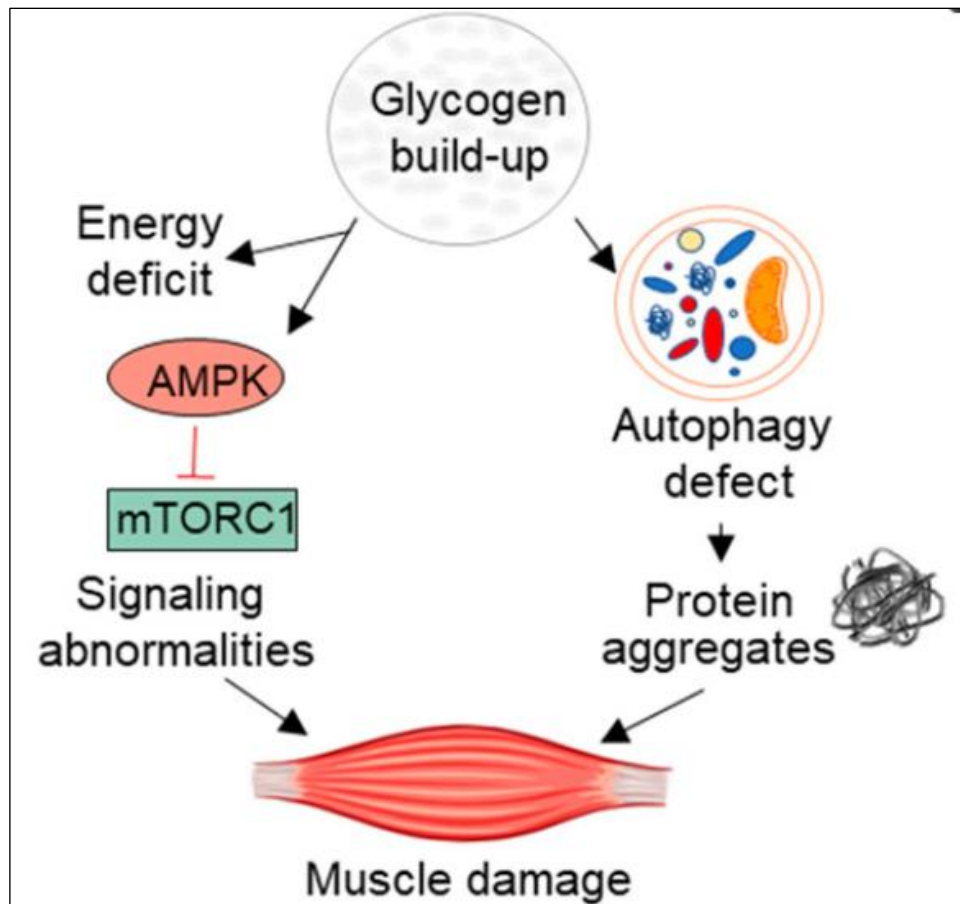


Figure 1 : Cascade pathogénique des lésions musculaires dans la maladie de pompe (14)

2.4.3 Conséquences des mutations de la GAA au niveau des différents organes et manifestations cliniques

La maladie de Pompe représente un spectre de phénotypes qui diffèrent par l'âge d'apparition, l'atteinte des organes, la gravité de la maladie et la vitesse de progression. (14)

Deux formes ont été décrites :

2.4.3.1 La forme infantile : Infantile onset pompe disease (IOPD)

La forme infantile de la maladie de Pompe touche les patients présentant moins de 1% d'activité enzymatique provoquant une accumulation massive de glycogène dans les cellules musculaires, notamment cardiaques. (14) Elle débute très tôt (avant l'âge de 6 mois) et c'est la forme la plus grave ou en l'absence de traitement, les patients survivent rarement au-delà de 18 mois. Dans la forme « **classique** » de la maladie, les patients présentent une hypotonie (faiblesse musculaire) majeure avec une élévation de la créatine kinase et une cardiomyopathie hypertrophique sévère avec une obstruction du flux ventriculaire gauche. Les troubles moteurs sont très marqués et associés à une diminution notable du tonus musculaire qui rendent le nourrisson très mou, ainsi qu'une détresse respiratoire souvent associée à des infections pulmonaires récurrentes. Dans la variante « **non classique** » de la maladie, l'atteinte cardiaque est moins sévère permettant une survie plus longue et un meilleur développement moteur. (2)

2.4.3.2 La forme juvénile ou forme tardive juvénile : late onset Pompe Disease (LOPD)

Cette forme de la maladie est le résultat d'une perte partielle de l'activité enzymatique (en général inférieur à 30%) (3) qui se manifeste à n'importe quel moment avant l'âge de 20 ans, souvent durant l'enfance ou l'adolescence. Elle se caractérise principalement par une faiblesse musculaire proximale progressive affectant principalement les membres inférieurs associée à une difficulté à marcher. Contrairement à la forme infantile, l'atteinte cardiaque est très peu fréquente et généralement absente. Une atteinte respiratoire peut se développer avec un essoufflement à l'effort évoluant vers une défaillance respiratoire. Contrairement à la forme infantile, une prise en charge symptomatique et enzymatique peut améliorer considérablement la qualité de vie et la survie des patients. C'est une maladie systémique comprenant aussi des anomalies vasculaires et cérébrovasculaires, ainsi que des symptômes gastro-intestinaux et urinaires qui peuvent se développer avec l'évolution de la maladie. (2) (14)

2.4.4 Relation génotype-phénotype

Historiquement, la variabilité des manifestations cliniques associés à la maladie de Pompe a conduit à penser que plusieurs gènes pourraient être impliqués, mais il est maintenant établi que seul le gène qui code pour la GAA et qui présente un large spectre de mutations (citées ci-dessus), est responsable de la maladie. (13)

La gravité des manifestations cliniques, l'atteinte tissulaire et l'âge d'apparition sont généralement bien corrélés à la nature de la mutation et au degré d'activité enzymatique résiduelle. Certaines mutations de la GAA sont particulièrement délétères et provoquent une

absence totale de l'enzyme (mutation bi-alléliques capables d'abolir complètement la fonction enzymatique), tandis que d'autres mutations moins graves permettent une certaine activité enzymatique résiduelle. (13)

Certains organes et fonctions sont plus gravement atteints que d'autres. L'atteinte spécifique de certains organes observée dans la maladie de Pompe trouve son origine dans l'expression différentielle, spécifique du type cellulaire de certains gènes, chaque cellule de notre corps n'exprime pas les mêmes gènes de la même manière. La cardiomyopathie n'apparaît généralement que si l'activité de la GAA est quasi nulle, ce qui suggère que le cœur peut tolérer un déficit modéré en GAA mais pas une absence totale. L'utilisation du glycogène lysosomal est plus important dans le muscle squelettique que dans le cœur, ce qui explique pourquoi les formes tardives impliquent surtout des problèmes musculaires squelettiques et peu d'atteinte cardiaque. (13)

Cependant, la génétique ne peut pas à elle seule déterminer la variabilité phénotypique de la maladie de Pompe et ne permet pas d'expliquer la variabilité en termes d'âge d'apparition, et la différence de gravité de la maladie qui est souvent observée chez des individus porteurs des mêmes mutations. (2)

2.5 Approches thérapeutiques

2.5.1 Thérapie de substitution enzymatique

La thérapie de substitution enzymatique (TSE) consiste à administrer à un patient une enzyme fabriquée en laboratoire pour remplacer l'enzyme naturelle absente ou déficiente, afin de corriger un trouble métabolique et limiter les symptômes liés à l'accumulation de substrats. Le principe de la substitution enzymatique pour les maladies de surcharge, telle que la maladie de Pompe, est de fournir régulièrement, de façon exogène, une version fonctionnelle de l'alpha-glucosidase acide humaine recombinante (rhGAA), produite par génie génétique, pour restaurer la voie métabolique et réduire ces dépôts de glycogène. L'alpha-glucosidase acide humaine recombinante (rhGAA) est produite dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) et administrée par perfusion intraveineuse généralement toutes les unes à deux semaines, car il s'agit d'une protéine qui ne peut pas être donnée par voie orale et qui a une durée d'action limitée dans l'organisme. La rhGAA circulante est captée par les cellules par les récepteurs spécifiques au mannose-6-phosphate (M6P), qui acheminent ensuite le rhGAA vers les lysosomes, où elle corrige le déficit en GAA, ce qui permet de stimuler la dégradation du

glycogène accumulé avec une restauration partielle de la fonction musculaire, notamment cardiaque, squelettique et respiratoire. (15)

Les médicaments **Myozyme®** et **Lumizyme®** (Sanofi/Genzyme), ont été approuvés en 2006 par la FDA et l'EMA, et la TSE constitue aujourd'hui le traitement de référence de la maladie de Pompe, en particulier dans sa forme infantile. (4)

L'efficacité de la rhGAA dans la maladie de Pompe a été solidement démontrée par une succession d'études cliniques, depuis le premier essai pivot de Kishnani et al en 2006 jusqu'aux revues systématiques et méta-analyses les plus récentes que nous détaillerons plus tard (16)

2.5.2 Thérapie de substitution enzymatique de nouvelle génération

L'efficacité de l'enzyme repose sur la reconnaissance du mannose-6-phosphate par les récepteurs spécifiques tels que les récepteurs cation-indépendants (CI-MPR), présents à la surface des cellules musculaires, qui permettent l'endocytose et l'acheminement vers le lysosome. Cependant la rhGAA a un marquage mannose-6-phosphate qui n'est pas très important, en particulier l'enzyme GAA thérapeutique n'est que peu glycosylée avec des résidus bis-M6P, qui se lient aux récepteurs CI-MPR (**environ 1 mol de M6P par mole de rhGAA**), et le muscle squelettique dans la maladie de Pompe exprime très peu les récepteurs CI-MPR ce qui limite son captage, tandis que le foie et la rate, riches en CI-MPR, captent rapidement l'enzyme, ce qui limite aussi sa biodisponibilité dans les tissus cibles. (17)

Afin de répondre aux limites médicales non-satisfaites de la GAA, en particulier sa faible captation par les muscles squelettiques, de nouvelles formes de traitement enzymatique ont été développées, en optimisant, le captage de l'enzyme et son absorption par les tissus cibles, notamment le muscle squelettique.

2.5.2.1 Nexviyazime (avaglucohydrolase alfa, Neo GAA, une enzyme de nouvelle génération :

Il s'agit d'une rhGAA produite par la conjugaison de glycans bis-M6P synthétiques aux 7 sites de N-glycosylation de la rhGAA, ce qui entraîne une concentration en M6P environ 15 fois supérieure à celle de la rhGAA (**environ 7 mol/mol d'enzyme**), augmentant ainsi son affinité pour les récepteurs, se traduisant par une meilleure liaison au CI-MPR, un ciblage lysosomal plus efficace et une élimination du glycogène améliorée. (17)

L'impact clinique de ces modifications a été confirmé par plusieurs essais majeurs, dont COMET, NEO-EXT et Mini-COMET, démontrant des améliorations significatives de la fonction respiratoire, la qualité de vie et une bonne tolérance à long terme. (17)

Ces résultats positifs ont conduit à l'approbation de **Nexviyazime®** aux USA en 2021 pour le traitement des patients âgés de plus d'un an et en Europe en 2022 pour les patients atteints de IOPD et LOPD. (18)

2.5.3 Thérapie de chaperonne pharmacologique

La thérapie par chaperon pharmacologique (TCP) vise à restaurer la fonction de la GAA en stabilisant sa structure et en favorisant son bon repliement grâce à de petits ligands spécifiques appelés chaperonnes. Ils sont capables de stabiliser des enzymes mutées en prévenant partiellement leur mauvais repliement et leur dégradation prématuré. En favorisant le repliement correct les chaperonnes facilitent le transport vers les lysosomes et l'activité de dégradation du glycogène. Dans la maladie de Pompe, cette stratégie a d'abord été testée *in vitro* puis sur modèles animaux, montrant que l'association d'une chaperone (N-butyldéoxynojirimycine ; NB-DNJ : miglustat) (Annexe 2), qui est un iminosucre de petite taille, structurellement similaire au glucose terminal du glycogène (le substrat naturel de la GAA) avec l'alpha-glucosidase recombinante pouvait augmenter l'activité enzymatique. Le premier essai clinique publié en 2014 a évalué l'association d'ERT et de chaperon chez des patients, tandis que plus récemment, l'essai PROPEL a testé la cipaglucosidase alfa associée au miglustat (AT GAA). Dans cette approche l'enzyme est administrée par voie intraveineuse, et le chaperon par voie orale, ce qui améliore la stabilité, la biodisponibilité et la demi vie circulante de *l'enzyme*. (19)

Sur la base de ces résultats, la combinaison cipaglucosidase alfa+miglustat (commercialisé sous le nom **Pombiliti+Opfolda®**) a été approuvée en mars 2023 dans l'union européenne, aux USA et au Royaume -Uni comme nouvelle option de traitement enzymatique substitutif pour les patients atteints de maladie de Pompe à début tardif.

L'approbation de **l'avaglucosidase-alfa** et de la **cipaglucosidase** associée au **miglustat** constitue la première avancée majeure dans le traitement de la maladie de Pompe depuis près de vingt ans, toutefois, il est encore tôt pour savoir si ces traitements permettront de réduire l'ensemble des symptômes ou de ralentir durablement la progression de la maladie, notamment dans les tissus difficiles à atteindre comme le système nerveux central (SNC). C'est pourquoi de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude, visant à pallier aux limites des traitement existants. (2,14)

2.5.4 TSE ciblée par tissu

La thérapie de substitution enzymatique ciblée vise à améliorer la distribution de la rhGAA vers les tissus clés de la maladie de Pompe, notamment les muscles squelettiques, le

cœur et le SNC. Ces stratégies cherchent à exploiter des mécanismes indépendants du récepteur CI-MPR pour acheminer efficacement l'enzyme vers les lysosomes des tissus pathologiques.

Plusieurs protéines, présentes à la surface des cellules sont étudiées comme cible potentielles :

2.5.4.1 Ciblage des récepteurs membranaire spécifiques

Parmi les protéines membranaires étudiée, les tétraspanines, notamment le CD63, fortement exprimée dans le muscle squelettique, et CD98hc, une sous unité commune de plusieurs transporteurs d'acides aminés sont exprimés des deux côtés de la barrière hémato-encéphalique (BHE), représentent, des voies prometteuses pour un adressage tissulaire indépendant du CI-MPR. (17)

2.5.4.2 Ciblage via des récepteurs de la transferrine (TfR1)

C'est une approche innovante qui consiste à exploiter le récepteur de la transferrine 1 (TfR1), impliqué dans le transport du fer qui est hautement exprimé de manière ubiquitaire, notamment au niveau des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique, ce mécanisme offre une voie d'entrée privilégiée pour l'administration du TES au SNC, Contrairement aux TSE standards qui dépendent principalement du récepteur CI-MPR et peinent à traverser la barrière hémato-encéphalique, ce traitement utilise un anticorps anti-TfR couplé à la GAA pour mimer la transferrine, favorisant la transcytose endothéliale et l'endocytose musculaire (17)

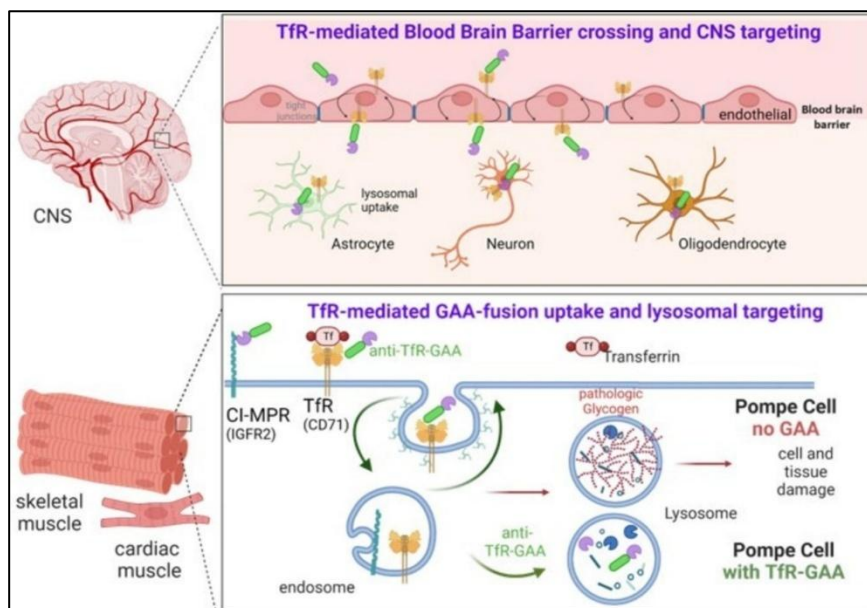


Figure2: Mécanisme proposé de l'ERT ciblée sur les tissus, utilisant TfR1 comme véhicule de livraison. (17)

Cette figure illustre le mécanisme de la TSE ciblée utilisant le Tfr1. Le complexe antiTfR1-GAA formé par fusion d'un anticorps anti-TfR avec la GAA, se lie au TfR1 sur les cellules endothéliales, facilitant le passage de la molécule à travers la BHE, puis son internalisation dans les cellules cibles via le système endolysosomal. Une fois dans le lysosome, la GAA subit une maturation protéolytique pour devenir active et dégrader le glycogène accumulé.

2.5.4.3 Protéines de fusion ciblant le muscle : l'exemple du VAL-1221

Le VAL-1221 (Valerion Therapeutics) est une protéine de fusion combinant la rhGAA humaine et un fragment d'anticorps monoclonal anti-ADN (3E10) capable de pénétrer les cellules par le transporteur ENT2. Ainsi, VAL-1221 cible le glycogène cytosolique ainsi que celui qui s'accumule dans les lysosomes. Des études précliniques ont suggéré un bénéfice potentiel sur la réduction du glycogène dans le modèle cellulaire animal, mais les résultats restent limités. Un essai de phase I /II a été lancé en 2017, mais a été interrompu en 2020 sans validation par évaluation par des pairs. (14)

2.6 Approches expérimentales de la thérapie :

2.6.1 Thérapie de réduction du substrat :

Cette approche repose sur le principe de limiter la production de glycogène, principal substrat qui s'accumule anormalement en cas de déficit en GAA, plutôt que de remplacer l'enzyme manquante. Cette stratégie agit en amont du métabolisme du glycogène, afin d'en réduire la synthèse et, par conséquent, son accumulation dans les lysosomes. On cible la glycogène synthase 1 (GYS1), enzyme clé de la synthèse du glycogène, pour réduire la production de glycogène dans les muscles squelettiques et respiratoires. (3)

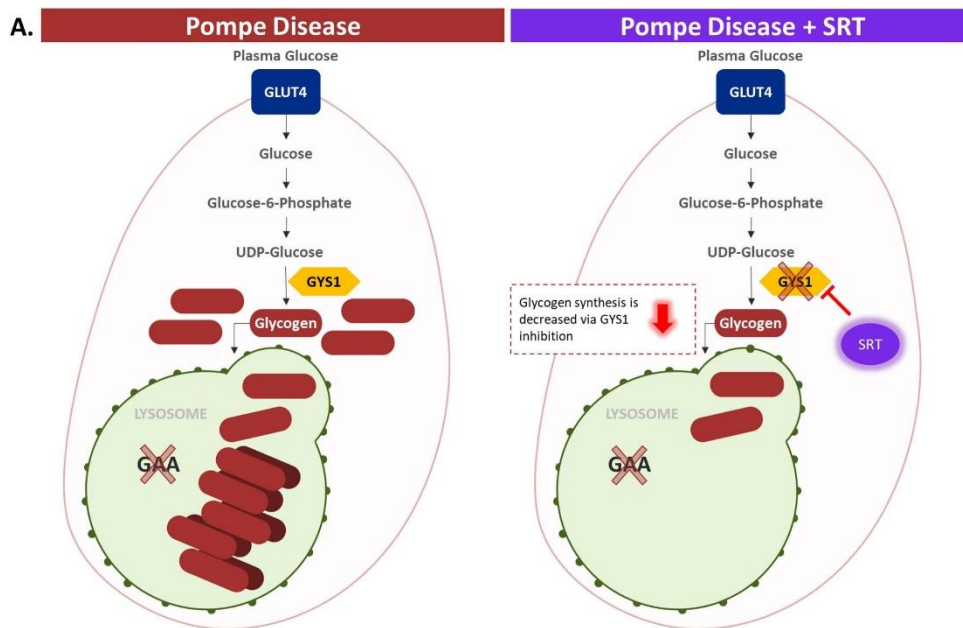


Figure 3 : principe de la thérapie par réduction du substrat (3)

Pour ce faire, des chercheurs ont conçu un **oligonucléotide antisens**, (un **ARN interférent-siRNA**), ciblant spécifiquement l'expression du gène codant pour Gys1, cet siRNA a été modifié pour induire un saut d'exon, introduisant un codon stop prématuré et provoquant la diminution de l'expression de la GYS 1 dans les tissus musculaires. Pour améliorer son efficacité, ce nucléotide a été conjugué à la centyrine, un peptide pénétrant dans les cellules par le récepteur CD71 qui est abondant dans les cellules musculaires. Cette approche est actuellement en phase précliniques et a déjà démontré une diminution significative du glycogène des muscles, indiquant, un potentiel thérapeutique prometteur. Elle est en attente de confirmation lors des études cliniques futurs. (3)

Une deuxième approche pour réduire l'activité de la GyS1, qui a également été développée, consiste à utiliser une petite molécule donnée par voie orale, capable d'inhiber directement l'activité enzymatique de GYS1. Dans cette optique une petite molécule (MZ-101), qui est un inhibiteur sélectif de GYS1, n'affectant pas l'isoforme hépatique GYS2, a été développé.

Une étude préclinique, menée à la fois in vitro (modèle cellulaire) et sur un modèle murin, a évalué l'efficacité du MZ-101. Les expérimentations, réalisées en conditions rigoureuses (en aveugle, analyses répétées et validation sur deux cohortes animales), ont montré que le traitement chronique par MZ-101 permettait de réduire significativement l'accumulation de glycogène dans les muscles squelettiques, avec une efficacité comparable à celle de la TSE. (20)

Un article de revue, publié en 2024 indique que cette stratégie aurait achevé un essai clinique de phase 1 et serait en phase 2 en 2023. Toutefois, après vérification dans plusieurs bases de données, aucune autre source (article original ou revue évaluée par les pairs) confirmant ces informations n'a été trouvée, ce qui suggère qu'elles doivent être interprétées avec prudence. (17)

2.6.2 Suppression de l'autophagie dans le muscle squelettique

Comme cité auparavant, l'autophagie joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie de Pompe, et cette implication en fait une cible thérapeutique intéressante. Les données expérimentales obtenues chez des modèles murins de la maladie de Pompe montrent que l'inhibition spécifique de l'autophagie dans le muscle s'accompagne d'une diminution significative des taux de glycogène.

En effet, deux souches de souris transgénique double knockout pour Atg5 et GAA ou Atg 7 et GAA (GAA-KO/Atg5-DKO et GAA-KO/Atg7-DKO), ont été développées pour supprimer spécifiquement l'autophagie dans le muscle squelettique d'un modèle de souris de la maladie de Pompe. Atg7 et Atg5 sont, deux protéines essentielles pour la formation de l'autophagosome ayant chacune un rôle dans la cascade autophagique. Les résultats montrent une réduction du glycogène musculaire chez ces souris avec un défaut d'autophagie ainsi qu'une réponse nettement améliorée à la TSE.

La suppression de l'autophagie constitue une stratégie thérapeutique prometteuse, et complémentaire à l'enzymothérapie, en réduisant l'accumulation d'autophagosomes qui encombrant les myofibrilles et perturbent le trafic intracellulaire, ceci permet d'une part de rétablir une organisation cellulaire fonctionnelle ce qui facilite l'accès de l'enzyme recombinante rhGAA, aux lysosomes et d'autre part de réduire la quantité de glycogène qui s'accumule dans les cellules, ce qui permet d'alléger la charge métabolique imposée à l'ERT, le tout améliorant ainsi l'efficacité du traitement. (21)

2.6.3 Stimulation de l'exocytose lysosomale

Cette approche repose sur l'exploitation de la capacité des lysosomes à réaliser une exocytose régulée. Elle consiste en l'activation du facteur de transcription TFEB, un régulateur clé de la biogenèse lysosomale et du processus autophagique.

Le facteur de transcription TFEB stimule la production de lysosomes et d'autophagosomes et favorise leur fusion, avec la membrane plasmique, induisant

spécifiquement l'exocytose lysosomiale. Ceci permet l'évacuation extracellulaire du glycogène accumulé et des débris autophagiques, restaurant ainsi le flux autophagique bloqué dans le muscle squelettique. L'action de TFEB (et dans une moindre mesure TFE3) dépend de la reconnaissance des éléments CLEAR (Coordinated Lysosomal Expression And Regulation), présents dans les promoteurs de nombreux gènes autophagiques et lysosomaux.

Les études précliniques menées par Feeney et al.(2013) et Spanpanato et al.(2013) ont apporté des preuves expérimentales solides du rôle thérapeutique de TFEB dans la maladie de Pompe. En surexprimant TFEB chez des souris KO pour la GAA ainsi que dans les cellules musculaires de patients en culture, les chercheurs ont observé une diminution nette de l'accumulation de glycogène et une réduction de la taille des lysosomes. La visualisation directe de l'exocytose lysosomale induite par TFEB à l'aide de technique de microscopie sur fibres musculaires, a montré en temps réel l'ancrage puis la fusion des lysosomes à la membrane plasmique. Cette observation a permis de confirmer le rôle du TFEB et de le positionner comme une cible thérapeutique majeure permettant l'activation d'un programme cellulaire capable de décharger activement les lysosomes et de restaurer l'homéostasie autophagique. (3)

2.7 La thérapie génique

C'est une approche innovante visant à traiter les maladies génétiques en modifiant l'expression des gènes au sein des cellules. L'une des stratégies les plus utilisées est la thérapie de remplacement génique, qui consiste à introduire une copie fonctionnelle d'un gène défectueux. D'autres stratégies ont également émergé, comme l'inhibition de l'expression génique par des ARN interférents, ou la modification précise et direct du gène muté grâce aux technologies CRISPR cas-9.

La thérapie génique peut être appliquée ex vivo, en modifiant les cellules souches ou myoblaste du patient in vitro avant leur réintroduction par injection, ou in vivo en administrant le transgène par injection intraveineuse ou intramusculaire offrant un tropisme large à différents tissus à l'aide de vecteurs viraux et non viraux. Divers virus ont été étudiés comme vecteurs, notamment les adénovirus, les lentivirus et les adéno-associés. (**Voir tableau en annexe**)

Thérapie génique par vecteur AAV

Les vecteurs AAV sont des petits virus non enveloppés, non intégratifs (épisomes), à faible immunogénicité relative, contenant un génome d'ADN simple brin de 4,7 Kb entouré d'une capside icosaédrique composée de protéines VP1, VP2 et VP3. Ce sont des virus non pathogènes et nécessitent la présence de virus auxiliaire pour se répliquer. Les AAV

recombinant servent de vecteur pour délivrer un gène thérapeutique dans les cellules cibles. Ils possèdent une capside modifiée pour cibler un tissu spécifique (voir les différents sérotypes et leurs cibles respectives tableau), une cassette génétique contenant le transgène et le promoteur. (22)

Thérapie génique par lentivirus

Les vecteurs lentiviraux sont des rétrovirus modifiés, principalement dérivés du VIH-1, conçu pour délivrer un gène thérapeutique directement au sein du génome cellulaire, ils intègrent de manière stable le transgène dans l'ADN de la cellule hôte, pour une expression à vie, notamment lors de la division cellulaire.

Le processus se déroule généralement ex vivo : des cellules du patient (souvent cellules souches hématopoïétiques) sont prélevées, mise en culture, puis transduites par le vecteur lentiviral contenant la cassette génétique >8 Kb (promoteur et le gène thérapeutique). Grâce à l'action de la transcriptase inverse et à l'intégration médiée par l'intégrase virale, le transgène est inséré dans le génome cellulaire, ce qui permet une production durable de la protéine thérapeutique après réinjection au patient. (23)

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous attarderons principalement sur la thérapie de remplacement génique qui vise à restaurer la production d'enzymes et à améliorer la dégradation du glycogène au sein des cellules en introduisant une copie fonctionnelle du gène GAA dans les tissus cibles.

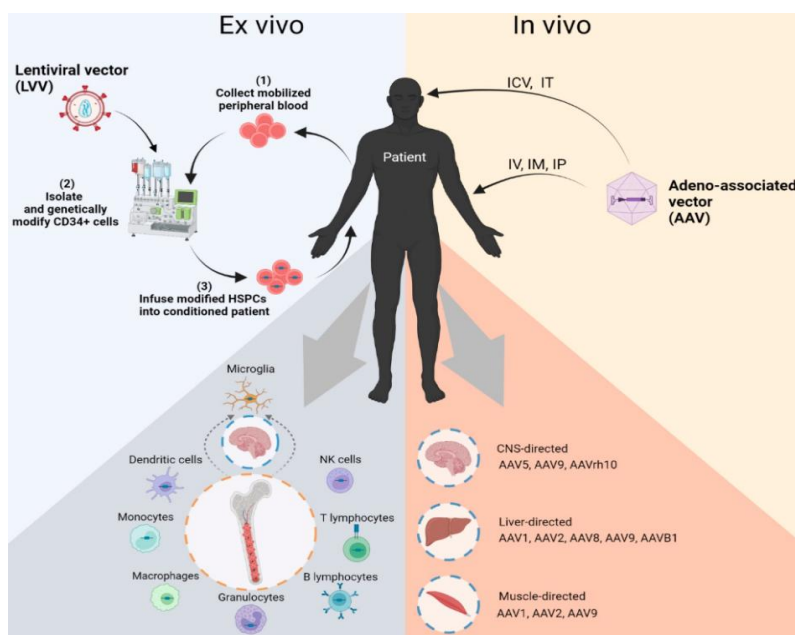


Figure 4 : schéma général des modalités de la thérapie génique pour la maladie de Pompe (24)

2.7.1 La thérapie génique par vecteur AAV dans la maladie de Pompe

Les vecteurs adéno-associés sont aujourd'hui les plus utilisés pour la thérapie génique de la maladie de Pompe, en raison de leur bon profil de sécurité, de leur tropisme cellulaire dépendant du sérotype, de la stabilité de l'expression génique qu'ils assurent et de leur faible immunogénicité.

De nombreuses études ont exploré cette propriété des AAV, les premières se sont concentrées sur des sérotypes dotés d'un tropisme musculaire, tel que AAV1, AAV6 et AAV9 et ont permis une correction locale du glycogène, mais sans effet systémique. Les chercheurs se sont ensuite tournés vers des approches ciblant des organes essentiels, notamment via l'injection intra diaphragmatique, étudiée dans un essai clinique de phase I/II chez des enfants ventilo-dépendants, une amélioration respiratoire modeste a été observée, mais une grande immunogénicité a limité cette stratégie. (25) (2)

Face à ces limites, les études qui se sont suivies ont privilégié des administrations systémiques visant à obtenir une distribution plus large de l'enzyme et une correction du déficit dans les muscles squelettiques et cardiaques, mais ont révélé des signaux de toxicité dose-dépendante dans des modèles primates. En parallèle, des approches ciblant le SNC par administration intrathécale et intra spinale ont permis l'amélioration de marqueurs neuropathiques. Enfin, des stratégies innovantes, visant un ciblage simultané du muscle squelettique, du cœur et du SNC, ou des vecteurs hépatiques transformant le foie en site de production et de sécrétion de GAA ont été développées. (25) (2)

Les différentes approches de thérapie génique actuellement en développement clinique, sont résumées dans le tableau. (Voir annexe 6)

2.7.2 Thérapie génique par vecteur lentiviral dans la maladie de Pompe

La thérapie génique par vecteur lentiviral, est une approche prometteuse dans la maladie de Pompe, principalement explorée ex-vivo via la modification des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Cette stratégie consiste à isoler les cellules CD34+ du patient, à les transduire en laboratoire avec un vecteur lentiviral contenant un gène GAA fonctionnel, puis à les réinjecter. Les cellules modifiées s'implantent durablement dans la moelle osseuse, produisent et sécrètent l'enzyme défectueuse, permettant une correction systémique du déficit enzymatique. Certaines cellules dérivées des CSH, notamment la microglie, peuvent migrer dans le système nerveux central, ce qui ouvre la possibilité d'une correction partielle de la pathologie neurologique. (25)

Des tentatives ultérieures, ont essayé d'apporter des modifications génétiques et stratégiques aux vecteurs (optimisation du transgène, choix du promoteur, ajout de séquences de ciblage tissulaire), et ont permis d'obtenir des niveaux supra physiologiques de GAA avec une amélioration au niveau du cœur, des muscles squelettiques et des fonctions locomotrices et respiratoires. **(25) (2)**

Cependant, malgré ces avancées, certaines limites persistent : la correction du SNC reste incomplète, en raison d'une pénétration enzymatique insuffisante, même lorsque l'expression systémique de la GAA est élevée. Des pistes sont actuellement explorées pour augmenter l'efficacité, notamment en favorisant le renouvellement des microglies à partir des CSH modifiées ou en utilisant des systèmes facilitant le passage de l'enzyme ou du vecteur à travers la barrière hémato-encéphalique, par exemple l'utilisation d'un antigène chimérique en fusionnant le gène qui code pour la GAA avec des gènes codants pour des peptides (ApoE, ligand des récepteurs de la transferrine... etc.), qui facilitera le passage à travers de la barrière hémato-encéphalique. **(25)**

Le tableau (annexe 7) permet de comparer de façon schématisé les deux types de thérapies géniques.

3 Problématique et question de recherche

Malgré l'existence d'un traitement standard basé sur l'enzyme de substitution, la prise en charge de la maladie de Pompe reste limitée par plusieurs obstacles : une pénétration insuffisante de l'enzyme dans les cellules cibles, une clairance rapide, ainsi que l'apparition possible de réponses immunitaires diminuant l'efficacité du traitement. Face à ces limites, de nouvelles approches émergent, mais leur efficacité réelle, leur contraintes et leur place dans la stratégie thérapeutique demeurent encore mal définies.

Où en est la prise en charge de la maladie de Pompe ? et quelles approches thérapeutiques présentent aujourd'hui le meilleur potentiel pour dépasser les limites de la TSE et améliorer les résultats cliniques des patients ?

4 Objectifs

L'objectif de ce mémoire est de réaliser une analyse comparative approfondie des approches thérapeutiques disponibles et en développement pour la maladie de Pompe.

- ✓ Comparer l'efficacité et les limites de l'enzyme de substitution et de ses versions améliorées.
- ✓ Evaluer le potentiel de la thérapie génique et des autres approches émergentes
- ✓ Identifier les principaux obstacles actuels.
- ✓ Déterminer quelle stratégie thérapeutique apparaît la plus prometteuse pour optimiser la prise en charge de la maladie de Pompe.

5 Méthodologie de recherche

5.1 Contexte méthodologique : un cadre spécifique lié aux maladies rares

La médecine fondée sur les preuves (evidence-based medicine, EBM) repose sur une hiérarchie des niveaux de preuve, dans laquelle les essais randomisés contrôlés (RCT) et les revues systématiques constituent les sources les plus robustes. Cependant dans le contexte des maladies rares comme la maladie de Pompe, les RCT sont possibles mais ne peuvent pas suivre les mêmes standards que dans les maladies fréquentes. En raison de la faible prévalence, les effectifs réduits et l'hétérogénéité clinique, ce qui réduit la puissance statistique. De ce fait, les critères d'évaluation doivent être souvent adaptés, et l'analyse critique doit tenir compte de ces contraintes liés aux maladies rares. (26)

5.2 Sources et stratégies de recherche

Le choix de ce thème a été motivé par mon expérience lors d'un stage à l'hôpital, où j'ai découvert pour la première fois cette maladie rare et peu connue, ainsi que les contraintes liées à son traitement, souvent coûteux et difficilement accessible. Cette expérience a renforcé mon intérêt pour l'évaluation comparative des différentes stratégies thérapeutiques et pour l'identification des pistes les plus prometteuses pour améliorer la prise en charge des patients.

Ce travail repose sur une revue narrative de la littérature. Les données ont été recueillies à partir de plusieurs bases de données **PubMed**, **Scopus** et **science Direct**, ainsi que de sources institutionnelles et réglementaires spécialisées telles que **Orphanet**, **l'Agence européenne des médicaments (EMA)**, **la Food drug Administration FDA** et **l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé AFMPS**).

La recherche bibliographique a été réalisée à l'aide de mots-clés en texte libre et des descripteurs MeSH tel que « **Pompe disease** » « **GAA deficiency** » et « **Enzyme replacement therapy** ». Les articles ont été sélectionnés en fonction de leur pertinence scientifique, leur qualité méthodologie et la fiabilité des données indépendamment de leur date de publication afin de mener une synthèse exhaustive et d'établir un état de connaissances actuel sur la prise en charge de la maladie de Pompe.

5.3 Evaluation méthodologique

La qualité méthodologique des travaux inclus a été évaluée à l'aide d'outils reconnus et adaptés au type d'étude :

- CONSORT pour les essais randomisés

- STROBE pour les études observationnelles
- PRISMA pour les revues systématiques

Ces grilles d'évaluation ont permis une analyse critique et rigoureuse des données issues de la littérature.

5.4 Comparaison des études

La comparaison des différentes approches thérapeutiques s'est appuyée sur des critères cliniques et biologiques pertinents, tels que la fonction musculaire, la fonction respiratoire et les marqueurs biologiques en veillant à ne comparer que les éléments réellement comparables entre les études afin de garantir la fiabilité des conclusions malgré l'hétérogénéité des protocoles.

5.5 Gestion des références bibliographiques

La gestion des références bibliographiques a été réalisée à l'aide du logiciel **Zotero**. Les citations et la bibliographie ont été mise en forme selon le style **Vancouver**.

6 Résultats des études cliniques publiées

6.1 Etudes sur les approches thérapeutiques dans la maladie de Pompe

Chaque étude incluse dans ce mémoire comporte plusieurs outcomes. Toutefois, dans le cadre de ce travail, nous nous attarderons principalement sur les résultats permettant d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité de chaque approche thérapeutique étudiée.

L'efficacité a été évaluée à l'aide de paramètres fonctionnels, notamment le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la distance de marche, le plus souvent mesurée par le test de marche de six minutes. Une amélioration de ces paramètres reflète un bénéfice clinique du traitement.

L'innocuité a été analysée à partir de la survenue des événements indésirables, exprimés en termes de fréquence ou de proportion chez les patients exposés au traitement, comparativement aux groupes témoins lorsque ceux-ci étaient présents.

L'immunogénicité correspond à la capacité du traitement à induire une réponse immunitaire et a été évaluée par la présence d'anticorps détectés chez les patients après traitement.

6.1.1 Etudes sur la thérapie enzymatique alglucosidase alpha :

6.1.1.1 Premier essai pilote de van den Hout et al :

Le premier essai pilote de la TSE dans la maladie de Pompe a été publié en 2000 dans The Lancet par van den Hout et al. (27)

Premier essai pilote de la TES	
Type d'étude	Essai clinique monocentrique ouvert.
Population	4 nourrissons atteints de la maladie de Pompe infantile, présentant une quasi-absence de GAA.
Intervention	Administration par voie intraveineuse de RhGAA produite dans le lait de lapines transgéniques Posologie initiale : 15-20 mg/kg puis augmentation à 40 mg/kg en dose unique par semaine.
Critères d'évaluation	Mesure de l'activité de la RhGAA Histologie musculaire (morphologie des tissus, dépôt de glycogène)

	Evaluation cardiaque (masse ventriculaire), respiratoire et psychomotrice.								
Résultats pertinents	Innocuité : Effets indésirables modérés et transitoires, principalement lors des perfusions (fièvres, érythème, malaise) Efficacité : ✓ Restauration enzymatique <table> <tr> <td>Période</td><td>Activité de GAA musculaire</td></tr> <tr> <td>Avant traitement</td><td>0,15-0,37 nmol/mg/h</td></tr> <tr> <td>12 semaines après traitement</td><td>2,1-4,9 nmol/mg/h</td></tr> <tr> <td>24 semaines</td><td>Activité normalisée chez les 4 patients</td></tr> </table> ✓ Amélioration de la fonction musculaire, respiratoire, réduction rapide de la taille du cœur et de l'hypertrophie ventriculaire, et progrès du développement mental. ✓ Tous les patients ont dépassé l'âge critique de 1 an, ce qui traduit une amélioration de la survie	Période	Activité de GAA musculaire	Avant traitement	0,15-0,37 nmol/mg/h	12 semaines après traitement	2,1-4,9 nmol/mg/h	24 semaines	Activité normalisée chez les 4 patients
Période	Activité de GAA musculaire								
Avant traitement	0,15-0,37 nmol/mg/h								
12 semaines après traitement	2,1-4,9 nmol/mg/h								
24 semaines	Activité normalisée chez les 4 patients								

Tableau 1 : tableau représentant les caractéristiques de l'étude (28)

Discussion

L'étude a montré que ERT induit une amélioration clinique significative, particulièrement lorsqu'elle est instaurée précocement. L'administration de RhGAA a permis d'augmenter l'activité enzymatique musculaire, de réduire la masse ventriculaire et d'améliorer la fonction cardiaque et motrice. Tous les patients ont présenté une survie prolongée au-delà de l'âge habituellement considéré comme fatal. Toutefois, les patients traités tardivement (7-8 mois) ont évolué vers une paralysie complète malgré une survie prolongée, tandis que le patient traité dès l'âge de 3 mois a conservé une autonomie motrice long terme. Ces données confirment l'importance d'un traitement précoce dans l'optimisation de l'efficacité de l'ERT.

Néanmoins, cette étude présente plusieurs limites méthodologiques : la taille de l'échantillon très réduite (n=4) ne permet pas une extrapolation robuste à la population générale. De plus, son caractère monocentrique et ouvert, sans groupe contrôle, expose à un risque de biais. L'absence de randomisation et de comparateur limite également la validité scientifique des conclusions.

Malgré ces faiblesses, cette étude a représenté une preuve de concept déterminante, démontrant pour la première fois le potentiel thérapeutique de l'ERT. Ses résultats ont servi de base au développement d'essais cliniques plus larges, ayant abouti à l'autorisation de mise sur

le marché de RhGAA. Elle a également démontré l'importance d'un traitement précoce et a contribué à l'intégration du programme de dépistage néonatal de la maladie de Pompe.

6.1.1.2 Première étude contrôlée randomisée : l'étude LOTSS (Late Onset Treatment Study),

En avril 2010, la première étude contrôlée par placebo sur le traitement par l'alpha-glucosidase humaine recombinante dans la maladie de Pompe a été publiée dans le New England Journal of Medicine. Cette étude, menée principalement auprès d'adultes, L'étude a débuté début septembre 2005 et s'est achevée fin septembre 2007. **(28) (29)**

L'étude LOTSS (Late Onset Treatment Study),	
Type d'étude	Étude multicentrique, randomisée, double-aveugle, placebo-contrôlée menée dans 8 centres aux États-Unis et en Europe.
Durée	78 semaines
Population	90 patients âgés de ≥ 8 ans, ambulatoires et sans ventilation invasive, ont été inclus
Intervention	Répartition aléatoire 2:1 entre traitement actif et placebo : infusion toutes les deux semaines de 20 mg/kg d'alpha-glucosidase alfa ou placebo.
Critères d'évaluation	La distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT). Le pourcentage de la capacité vitale forcée (FVC) prédite.
Résultats pertinents	Innocuité : Les résultats de tolérance observés dans les deux groupes étaient globalement similaires. La majorité des événements indésirables étaient légers à modérés et non liés au traitement. Les effets indésirables les plus fréquents incluaient les rhinopharyngites, céphalées et chutes, avec une distribution comparable entre les groupes. Des réactions liées à la perfusion ont été reportées chez 28% des patients traités et 23% des patients sous placebo, la plupart étant bénignes ou modérées, et ayant résolu spontanément sans interruption du traitement. Cependant des réactions anaphylactiques et allergiques (urticaire, bouffées vasomotrices, gêne thoracique, vomissements, hypertension) ont été observées chez 5 à 8% des patients recevant l'alpha-glucosidase alfa, mais aucune dans le groupe placebo. Trois patients (5%) ont présenté des réactions anaphylactiques sévères, dont deux ont dû interrompre le traitement. Un décès non lié au médicament a été reporté chez un patient traité présentant une pathologie vasculaire cérébrale préexistante.

	Efficacité : Une amélioration significative des deux critères d'évaluation principaux chez les patients traités par alglucosidase alpha comparativement au placebo. Test de marche de 6 minutes (6MWT) : les patients traités ont parcouru en moyenne 25,1 mètres de plus qu'à l'inclusion (distance initiale : 332,2 m), tandis que le groupe placebo a perdu 3 mètres (distance initiale : 317,9 m), soit une différence estimée à 28,1m (p=0,03) (voir annexe) La capacité vitale forcée (CVF) : le groupe alglucosidase alfa a montré une augmentation moyenne de 1,2% de la CVF prédite, contre une diminution de 2,2% dans le groupe placebo, soit un gain relatif de 3,4% (P=0,006). Les analyses de sous-groupe ont révélé que les patients présentant un meilleur état fonctionnel initial bénéficient des effets les plus marqués. (Voir annexe) Immunogénicité : Des anticorps IgG anti-alglucosidase alfa sont apparus chez la quasi-totalité (59/60) des patients traités, avec une séroconversion médiane à 4 semaines. Les titres maximaux étaient atteints vers la 12^{ème} semaine, puis diminuaient progressivement au cours du suivi. Aucune corrélation significative n'a été observée entre le niveau d'anticorps et l'efficacité clinique ou la survenue d'évènement indésirables.
--	--

Tableau 2 : tableau représentant les caractéristiques de l'étude LOTSS (30)

Discussion :

L'étude a montré que le traitement par l'alglucosidase alfa améliore de façon significative la distance de marche et stabilise la fonction respiratoire chez les patients atteints de la maladie de pompe à début tardif. L'efficacité est plus marquée chez les patients présentant une atteinte musculaire initiale modérée, suggérant un bénéfice accru d'une intervention précoce. Une différence significative a été observée entre les deux groupes concernant la distance parcourue en 6 minutes et la variation de la capacité vitale forcée (CVF). À la fin des 78 semaines de l'étude, la différence de distance parcourue était de 28 mètres en 6 minutes et la différence de CVF de 3,4 %. Le traitement est globalement toléré, bien que des réactions allergiques ou anaphylactiques aient été observés dans de rares cas.

Le principal apport de cette étude est d'avoir démontré, pour la première fois, une différence d'efficacité entre les adultes recevant un placebo et ceux recevant l'alpha-glucosidase humaine recombinante. Elle apporte ainsi la première preuve qu'un traitement par

alpha-glucosidase recombinante a un effet significatif. Cependant la taille restreinte de l'échantillon (maladie rare), la durée limitée du suivi et la variabilité interindividuelle de la progression clinique restreignent la portée des conclusions. Contenu du caractère lentement progressif et hétérogène de la MP, il demeure difficile d'établir un pronostic précis ou de prédire la réponse thérapeutique à long terme. Un suivi prolongé et des études complémentaires sont donc nécessaires pour évaluer la durabilité des bénéfices et mieux comprendre l'impact à long terme de l'ERT sur l'évolution de la maladie. (30)

6.1.1.3 Une revue systématique et méta analyse :

Une revue systématique et une méta analyse en réseau des données publiées sur l'efficacité clinique de l'ERT a été réalisée afin d'établir son efficacité. (31)

Sources d'information et stratégie de recherche :

Cette étude visait à examiner les données probantes les plus récentes concernant l'efficacité et l'innocuité de la ERT par l'alpha-glucosidase.

Deux bases de données ont été consultées : **MEDLINE** et **Embase** pour rechercher les études publiées avant avril 2022 complétée par une recherche manuelle. (31)

Cette revue systématique est présentée conformément aux recommandation PRISMA.

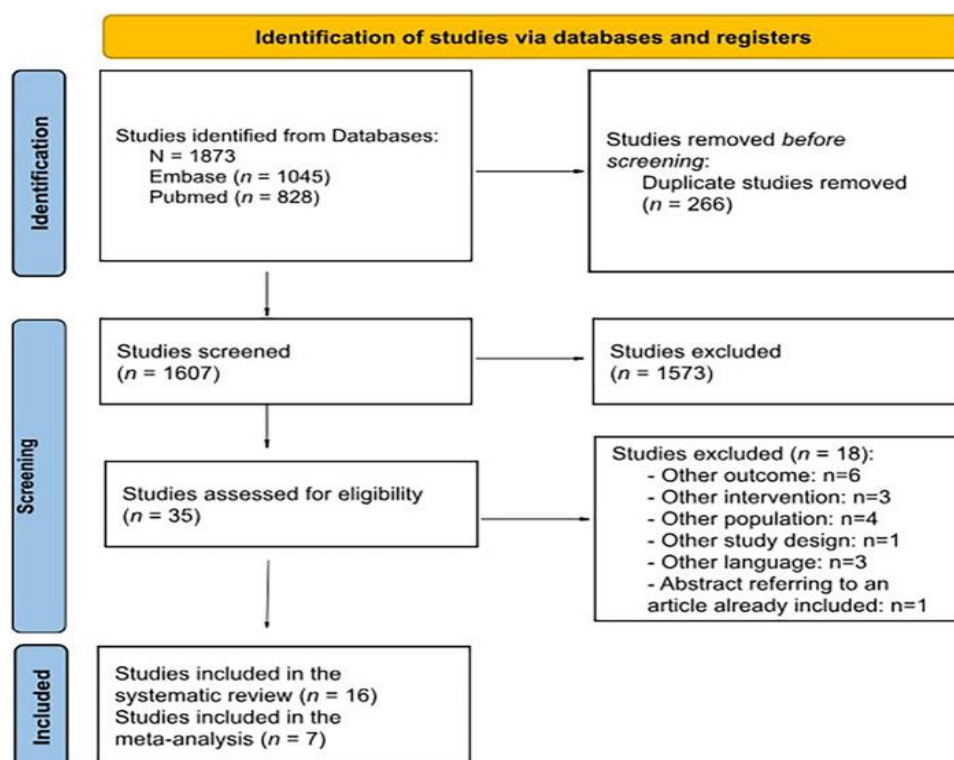


Figure 5 : Diagramme de flux PRISMA des résultats de recherche. (31)

Critère de sélections des études :

La phase de sélection a été réalisée indépendamment par deux investigateurs

- Critères d'inclusion :

Les essais cliniques randomisés et les études comparatives observationnelles ont été inclus. Les autres types d'études prospectives (études ouvertes et non randomisées, contrôlées ou non, y compris les études quasi-expérimentales seraient inclus si la taille de l'échantillon était supérieure à 5.

- Critères d'exclusion :

Les études rétrospectives et les études n'ayant pas évalué au moins un critère d'évaluation principal. **(31)**

Collecte des données :

Les articles jugés pertinents ont été transmis à deux investigateurs qui ont extrait indépendamment les informations relatives aux caractéristiques de ces études. Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont été consultés manuellement afin d'identifier d'éventuelles études pertinentes non repérés par la stratégie de recherche précédente. **(31)**

Certitude des preuves :

Le niveau de preuve a été évalué selon les critères GRADE (gradings recommandation, assesment, developpement and Evaluation). Cette évaluation a été réalisée indépendamment par deux investigateurs. **(31)**

Résultats :

La stratégie de recherche exhaustive a permis de recenser 1722 références (797 issues de MEDLINE et 925 d'EMBASE), dont 250 étaient des doublons. Les titres et résumés de 1472 références ont été consultés, et 33 publications ont été sélectionnées pour une évaluation complète. Parmi celles -ci, 16 ont été jugées pertinentes et 18 ont été exclues. **(31)**

Résultats de la méta analyse

Critère d'évaluation	Résultats
Masse ventriculaire gauche (VG)	Les résultats combinés de plusieurs études ont montré que la ERT par glucosidase alfa entraine une diminution significative de la masse du VG. Certaines études ont observé une stabilisation. Cependant une forte hétérogénéité statistique ($I^2 = 88\%$) limite la généralisation des résultats, en raison des différences cliniques et méthodologiques entre les résultats.
Fonction myocardique	Quatre études ont rapporté une amélioration de la fonction myocardique après traitement, d'autres études ont montré une stabilisation.
Moment du début de la ventilation assistée	Les auteurs ont observé qu'avec la ERT le risque de décès ou de ventilation mécanique invasive diminuait de 92% (HR=0,08 ; IC 95% : 0,03-0,21 ; p=0,001). de même, le risque global de décès ou de recours à toute forme de ventilation était réduit de 88% (HR=0,12 ; IC95% : 0,05-0,29 ; p=0,001)
Survie	La méta analyse suggère que l'effet de ERT pourrait être bénéfique pour la survie des patients, cependant cette incertitude subsiste en raison d'une forte hétérogénéité statistique ($I^2=78\%$)
Développement psychomoteur	Son effet n'a pas pu être évalué en raison des données manquantes
Évènement indésirables	La majorité des effets indésirables (EI) observés sont légers à modérés et peuvent être gérés par un ralentissement ou une interruption de la perfusion. Les EI fréquents sont urticaire, éruption cutanée, fièvre, et désaturation Les EI graves surviennent sous forme d'infections respiratoires et gastro-intestinales. Globalement aucun EI n'a remis en cause la tolérance du traitement, et est considéré comme sûr.

Tableau 3 : tableau représentant les caractéristiques de la méta-analyse (31)

Discussion :

Il s'agit de la première revue systématique avec méta-analyse évaluant l'effet de l'ERT sur la MP. Elle a inclus 15 études portant sur les données de 316 patients. Le suivi moyen des

patients était de 48,3 mois et l'âge moyen au début de l'ERT était de 6,3 mois (de 0,1 à 43,1 mois). La méta-analyse a mis en évidence :

- ✓ Amélioration des paramètres cardiaques
- ✓ Réduction de la ventilation mécanique d'environ 80%
- ✓ Réduction du risque de décès d'environ 90%
- ✓ Le traitement généralement bien toléré.
- ✓ Un bénéfice sur la masse ventriculaire gauche, le volume systolique total et la survie.

L'alglucosidase alfa semble être bien tolérée dans la population étudiée. Bien que les effets indésirables liés au traitement ou à la perfusion soient fréquents, ils sont, dans la plupart des cas, bénins et facilement traitables.

Points forts	Points faibles
-Inclusion exclusive d'essais prospectifs, limitant les biais de mémorisation -Inclusion des essais cliniques qui sont adaptés pour l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. -Première revue systématique avec méta-analyse	-Hétérogénéité des études : âge, stade de la maladie, manifestations cliniques -Petite taille des cohortes -Qualité méthodologique limitée : la plupart des études sont non randomisées sans groupe témoin -Données incomplètes ou mal rapportées : plusieurs critères sont souvent absents ou partiels - Absence de standardisation : les doses d'ERT ne sont pas uniformes entre les études

Tableau 4 : tableau représentant les points forts et les points faibles de la méta-analyse.
(31)

6.1.2 Etudes sur ERT de nouvelle génération (avagluco-sidase : néo GAA)

Afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'avagluco-sidase alfa, plusieurs essais cliniques ont été menés au cours des dernières années, incluant aussi bien des phases précoces d'exploration que des études de confirmation à large échelle. Ces essais concernent différentes populations (patients atteints de LOPD ou IOPD, naïf de traitement ou déjà sous enzymothérapie), ainsi que diverses stratégies thérapeutiques (escalade de dose, comparaison au traitement standard, suivi à long terme).

Dans le cadre de ce travail, les principaux essais cliniques identifiés seront présentés sous forme de tableau synthétique. Celui-ci permettra de mettre en évidence les caractéristiques essentielles de chaque étude (phase, population, posologie, objectifs et résultats clés).

Pour la suite, l'analyse se focalisera spécifiquement sur l'essai le plus récent et le plus pertinent d'un point de vue clinique, afin d'en examiner plus en détail les résultats et l'impact potentiel sur la prise en charge de la maladie de Pompe.

NEO 1 (NCT01898364) : un essai clinique de phase 1	
Type d'étude	Étude ouverte, multicentrique, multinationale
Durée	Durée totale : environ 41 semaines. Incluant le traitement et les visites post-traitement
Objectif	Evaluation de la sécurité et l'efficacité Evaluation pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD)
Population	Au total n=24 patients (Groupe naïf, n = 10 ; groupe Switch, n = 14) ; 21 ont terminé l'étude Age 18 ans et plus, tous les sexes L'étude a inclus des personnes atteintes de MP. -Ayant déjà reçu la RhGAA (groupe switch) -N'ayant pas reçu de traitement (groupe naïf) Exclusion des volontaires en bonne santé
Intervention	Administration bihebdomadaire de dose croissante d'avaglucohydrolase selon les groupes (chaque groupe a reçu une posologie différente 5,10 ou 20 mg/kg)
Critères d'évaluation	Evènements indésirables -titre d'anticorps -Teneur en glycogène des muscles squelettiques -Test de marche de 6 min (6MWT) -Qualité de vie
Résultats pertinents	Innocuité : Le traitement a été bien toléré : aucun décès, aucun événement indésirable grave lié au traitement Efficacité : Sur les paramètres exploratoires (fonction respiratoire, capacité fonctionnelle) : généralement stabilité ou amélioration légère observée. Immunogénicité : Lors de la sélection, 5 patients du groupe Switch ont présenté des anticorps anti-avalglucohydrolase alfa ; pendant le traitement, 2 patients du groupe Switch et 9 patients naïfs ont présenté une séroconversion.

Tableau 5 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai NEO 1. (32)

NEO-EXT NCT02032524 essai de phase 2	
Type d'étude	À long terme ouverte, multicentrique et multinationale 7 centres répartis dans 7 pays.
Durée	Initialement 6 ans, suivi d'une extension jusqu'à l'obtention d'AMM dans le pays concerné. + 2 ans aux Royaume-Uni, en Allemagne et au Danemark. -Une durée maximale pouvant atteindre 8 ans
Objectif	Sécurité et pharmacocinétique (PK) à long terme de l'avalglucosidase alfa
Population	Au total n= 19 patients (ceux qui ont terminé NO1 ont intégré NEO EXT en 2020)
Intervention	Les patients ont poursuivi la dose d'avalglucosidase alfa qui leur avait été attribuée dans l'étude NEO1 (5 10 ou 20 mg /kg) pendant 104 à 156 semaines avant de recevoir tous 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines.
Critères d'évaluation	Evènements indésirables -titre d'anticorps Test de marche de 6 min (6MWT) Capacité vitale forcée
Résultats pertinents	Innocuité : L'avalglucosidase alfa a été généralement bien tolérée pendant NEO-EXT, avec un profil de sécurité comparable à celui observé dans NEO1. Aucun décès ni événement indésirable grave mettant en jeu le pronostic vital et lié au traitement n'a été rapporté Au total, les 24 participants (100 %) ont présenté au moins un événement indésirable lié au traitement (EILT). 960 EILT ont été rapportés, généralement d'intensité légère (563/960 ; 58,6 %) quelle que soit la dose Efficacité : La capacité vitale forcée en position debout (% de la valeur théorique) est restée stable chez la plupart des participants, avec des estimations de pente (IC à 95 %) de -0,473 par an (-1,188 à 0,242) et de -0,648 par an (-1,061 à -0,236) dans les groupes naïf et Switch, respectivement. Le pourcentage de la valeur prédite au test de marche de six minutes (TM6) est resté stable chez la plupart des participants, avec des pentes estimées à -0,701 par an (IC à 95 % : -1,571 à 0,169) et -0,846 par an (IC à 95 % : -1,567 à -0,125) pour les groupes Naïf et Switch, respectivement Une amélioration de la distance parcourue au TM6 a été observée chez la plupart des participants âgés de moins de 45 ans lors de leur inclusion dans l'étude NEO1, et ce, dans les deux groupes. Immunogénicité : Dix-huit participants ont développé des anticorps anti-médicament sans effet apparent sur les résultats cliniques. Aucun participant testé n'a développé d'anticorps de type immunoglobuline E Des anticorps anti-médicament ont été détectés chez la majorité des participants, avec des niveaux parfois élevés mais généralement en diminution au cours du suivi, et certains patients ont même développé une tolérance immunologique. Quelques résultats positifs pour les anticorps neutralisants ou inhibiteurs ont été observés, sans impact clinique notable ni réaction IgE détectée, même après un suivi prolongé jusqu'à 6,5 ans.

Tableau 6 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai. NEO-EXT (33) (34)

MINI-COMET NCT03019406 Essai de Phase 2	
Type d'étude	Multicentrique multinationale ouvert
Durée	La durée de l'étude pour chaque participant sera de 8 ans et 9 mois maximum. Elle comprendra une période de sélection de 14 jours, pouvant être prolongée jusqu'à 4 semaines dans des situations prédéfinies. S'ensuivront une période de traitement de 25 semaines, une période d'extension du traitement pouvant aller jusqu'à 430 semaines et une période d'observation post-traitement de 4 semaines
Objectif	Evaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'efficacité préliminaire de l'avalglucosidase alfa (NeoGAA) chez les patients atteints de la maladie de Pompe à début infantile traités par alglucosidase alfa et présentant une détérioration clinique ou une réponse clinique sous-optimale.
Population	Au total n= 22 enfants Les participants devaient présenter un diagnostic de maladie de Parkinson idiopathique (MPI) confirmé par la détection d'un déficit en GAA dans n'importe quel tissu, être âgés de moins de 18 ans, souffrir d'une cardiomyopathie diagnostiquée au cours de la première année de vie et recevoir une dose stable d'alglucosidase alfa de façon régulière pendant au moins six mois immédiatement avant leur inclusion. Assignés comme suit : cohorte 1, $n = 6$; cohorte 2, $n = 5$; cohorte 3, $n = 11$ (avalglucosidase alfa [$n = 5$] ; alglucosidase alfa [$n = 6$]).
Intervention	Les cohortes 1 et 2 (cohorte 1 : avalglucosidase alfa 20 mg/kg ; cohorte 2 : avalglucosidase alfa 40 mg/kg) ne seront pas randomisées, tandis que la cohorte 3 (cohorte 3a : avalglucosidase alfa 40 mg/kg [dose maximale tolérée] ; cohorte 3b : alglucosidase alfa) sera randomisée.
Critères d'évaluation	- Evénements indésirables -titre d'anticorps -Test de marche de 6 min (6MWT) - La masse ventriculaire

Résultats pertinents	Innocuité : La période d'observation post-traitement était de 6 mois (25 semaines) après le début du traitement. Les résultats sont exprimés en variations par rapport à la valeur initiale à la semaine 25 Les trois événements indésirables les plus fréquents étaient les vomissements, la fièvre et l'infection des voies respiratoires supérieures (tableau supplémentaire 2). Aucun décès n'a été rapporté et aucun événement indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement. Efficacité : La capacité vitale forcée en position debout : Les données disponibles concernant les tests de fonction pulmonaire étaient limitées en raison des difficultés liées à l'âge et à la fiabilité des résultats. Cinq patients étaient sous ventilation mécanique au début de l'étude, et aucun nouveau recours à la ventilation invasive n'a été rapporté pendant la période de ventilation assistée. Peu de changements, hormis une détérioration de la fonction respiratoire, ont été observés. Le pourcentage de la valeur prédite au test de marche de six minutes (TM6) : Une amélioration de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6) a été observée chez tous les participants des cohortes 2 et 3 traités par 40 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines. En revanche, chez les participants des cohortes 1 et 3 ayant reçu de l'avalglucosidase alfa, les performances sont restées stables ou ont diminué au cours de la période d'évaluation post-interventionnelle Immunogénicité : Une immunogénicité modérée a été observée, principalement chez les patients recevant la dose élevée (40 mg/kg). Près de la moitié présentaient des anticorps préexistants, parfois à réactivité croisée, et des séroconversions ont été observées sans amplification majeure des titres sous avalglucosidase alfa. Masse ventriculaire : La fonction cardiaque est restée globalement stable ou améliorée chez tous les enfants, avec normalisation des paramètres ventriculaires chez le seul participant présentant une hypertrophie à l'inclusion.
-----------------------------	--

Tableau 7 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai Mini-COMET (35) (36)

COMET (NCT02782741) essai de phase 3	
Type d'étude	Randomisée, double aveugle, multicentrique : 55 centres répartis dans 20 pays.
Durée	Durée totale : 6 ans Comprend une période de sélection de 14 jours (pouvant être prolongée jusqu'à 8 semaines dans des situations prédéfinies), une période de traitement en aveugle de 49 semaines (sauf pour le sous-groupe de patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 18 ans s'inscrivant directement à la phase de suivi à long terme en ouvert), une période de traitement en ouvert de 240 semaines et une période d'observation post-traitement de 4 semaines.
Objectif	-Evaluer d'abord la non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa. En cas de non-infériorité, la supériorité était ensuite testée. -Déterminer l'effet du traitement à l'avalglucosidase alfa sur la force des muscles respiratoires et sur l'endurance fonctionnelle. -Evaluer l'innocuité
Population	Au total n=100 patients Patients (âgés de 3 ans et plus) atteints de la maladie de Pompe à apparition tardive, confirmée par dosage enzymatique, et n'ayant jamais reçu de traitement.
Intervention	Administration d'avagluco-sidase (groupe1 : n=51) soit l'alglucosidase alfa (n=49)
Critères d'évaluation	-Evènements indésirables -titre d'anticorps -Test de marche de 6 min (6MWT) -la capacité vitale forcée
Résultats pertinents	Non-infériorité démontrée ($p = 0,0074$), mais supériorité non atteinte ($p = 0,063$). Innocuité : Événements indésirables liés au traitement :45 % (avalglucosidase alfa) vs 49 % (alglucosidase alfa) Réactions liées à la perfusion :26 % vs 33 % Arrêts prématurés :5 patients — tous dans le groupe alglucosidase alfa (dont 4 liés à des EI) Événements indésirables graves :16 % (avalglucosidase alfa) vs 25 % (alglucosidase alfa) Un décès (infarctus du myocarde) dans le groupe alglucosidase alfa, sans lien avec le traitement. Efficacité : • VEMS (% théorique) à 49 semaines : +2,89 % (Erreur standard : 0,88) sous avalglucosidase alfa +0,46 % (ES 0,93) sous alglucosidase alfa Différence : +2,43 % (IC 95 % : -0,13 à 4,99) → • Test de marche de 6 minutes (TM6) :

	Différence : +30,01 mètres (IC 95 % : 1,33 à 58,69) +4,71 % du pourcentage prédictif (IC 95 % : 0,25 à 9,17) Tendance favorable en termes d'endurance sous avalglucosidase alfa. Immunogénicité : Réponses en anticorps comparables entre les deux groupes. Titres ADA persistants $\geq 12\ 800$ et anticorps neutralisants plus fréquents avec l'alglucosidase alfa : 33 % vs 20 % avec avalglucosidase alfa.
--	--

Tableau 8 : tableau représentant les caractéristiques de l'essai COMET. (37) (38)

Discussion

Les essais NEO-1, NEO-EXT, MINI-COMET et COMET apportent des données encourageantes sur la tolérance et l'efficacité de l'ava glucosidase alfa, mais ils présentent plusieurs limites méthodologiques importantes. Sur le plan de sécurité, les études rapportent une bonne tolérance sans événements graves liés au traitement, mais cette apparente robustesse doit être relativisée : la quasi-totalité des patients a présenté des événements indésirables liés aux perfusions, et le suivi à long terme, bien que prolongé dans NEO-EXT, reste insuffisant pour exclure des effets tardifs, notamment immunologiques et inflammatoires.

En termes d'efficacité, les résultats montrent surtout une stabilité des paramètres moteurs et respiratoires, ce qui est considéré comme un succès dans la maladie de Pompe mais reste une amélioration modeste. L'étude COMET, la seule randomisée et contrôlée, démontre uniquement la non infériorité de l'ava glucosidase alfa, sans atteindre clairement la supériorité attendue pour une thérapie présentée comme améliorée. Les estimations de progression (FVC et 6MWT) observée dans NEO-EXT sont faibles mais non nulles, suggérant que la maladie continue à progresser malgré le traitement, ce qui témoigne de l'efficacité partielle de , même en formulation optimisée.

Plusieurs limites méthodologiques renforcent cette réserve : les effectifs sont souvent très réduits, particulièrement dans NEO-1 et MINI-COMET, ce qui limite la puissance statistique et augmente le risque de biais de sélection. la majorité des études sont ouvertes, et non contrôlées.

L'hétérogénéité des populations (naïfs, switch, âges très différents, phénotype variés) rend la comparaison des résultats délicate. Par ailleurs, les critères utilisés (6MWT, FCV) sont des critères forts, mais ne renseignent ni sur la réduction de la surcharge lysosomale, ni sur la correction de l'autophagie, ni sur la prévention de la fibrose musculaire, ce qui constitue un manque majeur dans des essais censés évaluer une ERT améliorée.

L'immunogénicité, bien que rapportée comme sans impact clinique significatif, reste un point d'incertitude : les titres d'anticorps neutralisants élevés observés dans plusieurs études et les réactions liées aux perfusions témoignent d'une réponse immunitaire réelle, dont les effets à long terme ne sont pas encore entièrement compris.

En conclusion, ces essais positionnent l'ava glucosidase alfa comme une ERT de seconde génération plus performante et mieux tolérée, mais ils révèlent également les limites intrinsèques de l'ERT : efficacité partielle sur le long terme, pénétration tissulaire incomplète, et impact variable selon les patients. Ces constats renforcent l'importance d'explorer des approches complémentaires.

6.1.3 Etude sur la thérapie génique

De nombreuses études, ont été consacrées au développement de la thérapie génique dans la maladie de Pompe, explorant différentes stratégies de ciblage tissulaires, de vecteurs viraux et de schémas d'administration.

6.1.3.1 *Etudes précliniques de la thérapie génique dans la maladie de Pompe :*

Les études précliniques analysées dans ce chapitre sont issues de revues narratives de la littérature, sans analyse directe de l'ensemble des travaux expérimentaux originaux. Ces revues offrent une synthèse des principales approches explorées (administration IV, intramusculaire, ciblage hépatique et SNC via les vecteurs AAV).

Ce choix méthodologique se justifie par le fait que l'objectif principal de ce travail porte sur l'évaluation de l'efficacité, la sécurité et l'impact clinique des traitements disponibles ou en développement pour la MP chez l'être humain, ce qui implique de se concentrer principalement sur les essais cliniques.

Les principales stratégies explorées dans des modèles animaux seront explorées dans le tableau ci-dessous

Administration intraveineuse	
Etude	Résultats
Mah et al,2007	Une seule injection IV de Raav1 a permis une restauration durable de la GAA dans le cœur et les muscles squelettiques.
Falk et al.	Comparaison entre ERT et une injection unique de RAAV9-DES-h GAA Les deux traitements ont montré une amélioration cardiaque, mais l'AAV a mieux réduit l'accumulation de glycogène et amélioré la fonction respiratoire.
Approche intramusculaire ciblée	
Injection dans différents muscles	Restauration enzymatique locale et une réduction du glycogène, avec réversibilité des anomalies histopathologique
Ciblage du SNC	
Hordeaux et al. Injection intrathécale	Disparition complète du glycogène dans les structures cérébrales
Ciblage hépatique	
Puzzo et al,2017	Une administration intraveineuse de r AAV8 exprimant une GAA optimisée permettait une amélioration musculaire globale après trois mois, avec augmentation de l'expression enzymatique et une réduction du glycogène.
Colella et al.	Développement d'une stratégie de transfert génique hépatocytaire via vecteur AAV par l'utilisation d'un promoteur tandem (LiMP pour foie-muscle et LiNeuP pour foie-SNC) Co-expression du transgène dans plusieurs tissus chez des souris GAA-/-.
Franco et al.	Utilisation d'un vecteur AAV8 avec promoteur hépatique LSP(rAAV-LSPPhGAApA) chez des souris GAA-/- Expression de GAA jusqu'à 60 fois plus élevée, meilleure distribution dans le cœur, muscle squelettique et réduction plus marqué du glycogène.

Tableau 9 : tableau représentant les différentes études précliniques sur la thérapie génique AAV. (24) (39)

Discussion :

Les premiers travaux sur la thérapie génique dans la maladie de Pompe ont été réalisés sur des modèles animaux, principalement murins. Ces études précliniques étaient la base de développement de la thérapie génique, elles ont permis d'optimiser la voie d'administration, le vecteur viral et le promoteur génétique, éléments essentiels pour garantir une expression efficace du transgène. Elles ont ainsi démontré la faisabilité, la sécurité et le potentiel thérapeutique de la TG, en montrant une supériorité potentielle sur l'ERT dans la correction des atteintes musculaire, respiratoires et parfois neurologique.

Ces résultats ont constitué le fondement scientifique des premiers essais chez l'humain, dont l'objectif est de valider la transposition clinique de la TG chez des patients atteints de la MP.

La section suivante présentera les premières données cliniques disponibles et analysera leur pertinence comparativement aux traitements conventionnels.

6.1.3.2 Etudes cliniques de la thérapie génique dans la maladie de Pompe :

Afin de faciliter la lecture comparative, l'ensemble des principales études identifiées est présenté de manière synthétique dans un tableau récapitulatif.

6.1.3.2.1 Essai NCT00976352-Thérapie génique AAV1-GAA (université de Floride)

NCT00976352 essai de phase 1	
Type d'étude	Randomisée, double aveugle, multicentrique : 55 centres répartis dans 20 pays.
Objectif	-Évaluer la sécurité d'une thérapie génique AAV1 délivrant le gène GAA directement au diaphragme par injection intramusculaire. Immunogénicité (Anticorps anti-AAV1) Bioactivité respiratoire (pression inspiratoire maximale, ventilation nocturne, fonction diaphragmatique)
Population	Adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe
Intervention	Injection directe d'AAV1-GAA dans le diaphragme sous anesthésie générale
Résultats pertinents	Augmentation médiane du volume courant spontané non assisté : +28,8% (IQ 15,2-35,2), $p < 0,05$ Prolongation de la durée de ventilation spontanée non assistée : médiane +425%(IQR 103-851%), $p = 0.08$ (tendance favorable mais non significative). Sécurité : aucune toxicité sévère liée au vecteur, pas de toxicité hépatique, réaction immunitaire anti-capside et anti-transgène observée sauf chez les patients ayant reçu l'immunomodulation, sans complication grave.

Tableau 10 : Tableau représentant les caractéristiques de l'essai NCT00976352. (40)

Discussion

L'essai NCT00976352 représente la première démonstration humaine de faisabilité et de sécurité d'une thérapie génique dans la maladie de Pompe, en ciblant directement le diaphragme par un vecteur AAV1. L'étude montre une augmentation locale de l'activité GAA et une amélioration respiratoire modeste, confirmant que la transduction musculaire est possible.

Dans cet essai, aucune amélioration clinique franche et systémique n'a pu être démontrée malgré une augmentation locale de l'expression de la GAA dans le diaphragme, ce qui suggère que l'effet observé pourrait refléter une stabilisation temporaire plutôt qu'un véritable impact thérapeutique durable. Ce bénéfice, obtenu après une intervention invasive, pourrait correspondre davantage au traitement des symptômes avancés.

Cette étude comporte néanmoins plusieurs forces méthodologiques. Tout d'abord, elle représente l'un des tout premiers essais de thérapie génique chez l'homme, avec un protocole reposant sur des biopsies musculaires directs permettant une évaluation biologique rigoureuse de l'expression de la GAA. De plus, le suivi rapproché de la fonction respiratoire, ciblant spécifiquement un organe clé de la maladie, apporte des données précieuses qui sont rarement accessibles dans les études observationnelles. Enfin, l'approche ciblée sur le diaphragme permettrait en théorie, de limiter les risques systémiques, ce qui a probablement contribué au bon profil de sécurité observé.

Cette étude présente plusieurs limites majeures. L'effectif très réduit et l'hétérogénéité clinique des participants, souvent ventilés, rendent les résultats difficiles à interpréter en l'absence de groupe contrôle. L'approche localisée au diaphragme ne corrige pas la surcharge glycogénique des autres muscles, ce qui limite fortement sa portée thérapeutique. Enfin, la population restreinte et sélectionnée limite la généralisation des résultats à l'ensemble des patients de la maladie de Pompe.

6.1.3.2.2 Essai NCT03533673 AAV8-LSP-hGAA (ACTUS-101)

NCT03533673 essai de phase 1	
Type d'étude	Ouvert, non randomisé
Population	3 adultes avec Pompe à début tardif (LOPD), déjà sous ERT stable depuis plusieurs années.
Intervention	Une perfusion unique de vecteur AAV8-LSP-hGAA à $1,6 \times 10^{12}$ vg/kg
Durée	52 semaines
Critères d'évaluation	Sécurité/tolérance Activité GAA dans le sérum et dans le muscle Glycogène musculaire Paramètre fonctionnels (6MWT, FVC)
Résultats pertinents	Sécurité : pas d'événements indésirables graves attribués directement au vecteur AAV8 dans cette cohorte. Pas de réponse T anti-capside qui diminue l'expression de G11 Bioactivité : 2 semaines après la perfusion l'activité GAA dans le sérum était entre 101% et 235% Augmentation de l'activité de GAA au niveau musculaire mais une correction incomplète et lente du glycogène dans le muscle. Efficacité Les paramètres 6MWT et FVC montrent une stabilisation ou une légère amélioration. .

Tableau 11 : Tableau représentant les caractéristiques de l'essai NCT03533673. (17) (41)

Discussion :

L'étude de phase I de Smith et al. Constitue la première preuve de concept clinique d'une thérapie génique hépato centrée (AAV8-LSP-hGAA) dans la maladie de Pompe à début tardif. L'administration unique du vecteur permet une expression prolongée de la GAA, une augmentation significative de l'activité GAA musculaire à 52 semaines et la possibilité d'interrompre l'ERT dès la semaine 26, sans dégradation fonctionnelle majeure jusqu'au moins 52-104 semaines. Le profil de tolérance apparaît globalement acceptable : aucun évènement indésirable grave directement lié au vecteur n'a été rapporté.

Cependant, la correction biochimique reste incomplète du glycogène musculaire, et les paramètres fonctionnels (6MWT, CVF) ne montrent qu'une stabilité ou une légère amélioration, sans preuve de bénéfice clinique statistiquement robuste. Sur le plan

méthodologique, la très faible taille d'échantillon (n=3), l'absence de groupe contrôle, la sélection de patients adultes LOPD relativement stables limitent fortement la portée des conclusions. Cette étude doit donc être interprétée comme une preuve de concept plutôt que comme une démonstration d'efficacité. Elle justifie néanmoins la poursuite du développement clinique (augmentation des doses, cohortes plus larges, essais randomisés, extension aux formes précoces) et confirme le potentiel de la stratégie de dépôt hépatique comme alternative future à l'ERT.

6.1.3.2.3 Essai NCT04093349 (RESOLUTE) :

NCT03533673 essai de phase I/II	
Type d'étude	Essai clinique interventionnel, ouvert
Population	Adultes âgés de 18 ans et plus, atteints de la maladie de Pompe à début tardif, de sévérité clinique modérée, et déjà sous ERT
Intervention	Une administration intraveineuse unique de SPK-3006 : AAV portant de gène de la GAA
Durée	Début de l'étude octobre 2020 et l'achèvement est estimé à avril 2032
Critères d'évaluation	Sécurité/tolérance Nombre d'événements indésirables La survenue d'une réponse immunitaire contre la capsid virale et contre le transgène Le suivi prévu pouvant aller jusqu'à cinq ans après administration
Résultats pertinents	Les résultats sont actuellement en cours d'évaluation. Aucun résultat définitif sur l'efficacité ou les réponses immunitaires n'a encore été publié. .

Tableau 12: Tableau représentant les caractéristiques de l'essai NCT04093349. (42)

6.2 Synthèse et analyse comparative des données cliniques : de l'ERT à la thérapie génique

Il s'agit d'une synthèse narrative des données cliniques disponibles sur la maladie de Pompe, retraçant l'évolution des approches thérapeutiques, depuis la thérapie de remplacement enzymatique jusqu'aux essais de thérapie génique. Cette analyse se concentre sur les études clés, en mettant en évidence les bénéfices, les limites et l'impact clinique de chaque stratégie. L'objectif est de fournir un aperçu contextuel permettant de comprendre les progrès réalisés et les défis encore présents dans la prise en charge de cette maladie rare.

Cette synthèse comparative vise à analyser de manière critique les principales études cliniques menées dans la maladie de Pompe, en tenant en compte des différences de populations, de stratégies thérapeutiques et de critères d'évaluation. Afin d'assurer la pertinence de la comparaison, les études ont été regroupées selon l'âge (formes infantiles et formes tardives) et selon le type d'intervention.

Comparaison des études chez les patients pédiatriques (forme infantile de la maladie de Pompe)

Les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD) constituent une population homogène caractérisée par un déficit enzymatique quasi complet en GAA, une cardiomyopathie précoce et un pronostic vital engagé en l'absence de traitement.

L'étude pilote de van den Hout et al. (2000) représente la première démonstration de l'efficacité clinique de l'enzymothérapie substitutive par alglucosidase alfa. L'administration précoce de la rhGAA a entraîné une restauration de l'activité enzymatique musculaire, une réduction rapide de l'hypertrophie ventriculaire, une amélioration des fonctions motrices et respiratoires, ainsi qu'une survie prolongée au-delà de l'âge habituellement fatal. Ces résultats ont profondément modifié l'histoire naturelle de la maladie et établi la TSE comme traitement de référence dans la forme infantile.

A l'inverse, l'étude MINI-COMET évalue l'avaglucosidase alfa chez les enfants déjà traité par alglucosidase alfa et présentant une réponse clinique insuffisante. Les résultats montrent principalement une stabilisation des paramètres cardiaques et respiratoires, avec une amélioration du test de marche de 6 minutes observée uniquement chez les patients recevant la dose élevée (40mg/kg). Contrairement à l'étude de van den Hout et al, aucun bénéfice majeur sur la survie n'a été démontré, ce qui s'explique par le fait que les patients inclus n'étaient pas naïfs de traitement et présentaient déjà des atteintes établies.

Ainsi, chez la population pédiatrique, la TSE de première génération apparaît comme une stratégie capable de transformer radicalement le pronostic vital lorsqu'elle est instaurée précocement, la TSE de nouvelle génération ait davantage comme une stratégie d'optimisation à forte dose.

Comparaison des études chez les patients adultes (forme tardive de la maladie de Pompe)

Les formes tardives de la maladie de Pompe (LOPD), concernent principalement des patients présentant une atteinte musculaire et respiratoire lentement progressive. Les critères d'évaluation les plus utilisés dans cette population sont la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) et la capacité vitale forcée (FVC).

L'étude LOTSS, première étude randomisée contrôlée par placebo, a démontré que l'avalglucosidase alfa permettait une amélioration statistiquement significative du 6MWT (+28 mètres) et une stabilisation de la fonction respiratoire par rapport au placebo. Bien que modestes, ces résultats constituent la première preuve robuste de l'efficacité de l'ERT chez l'adulte.

Les études NEO-1 et NEO-EXT, évaluant l'avalglucosidase alfa chez des patients adultes naïfs ou en switch, montrent principalement une stabilisation à long terme des performances motrices et respiratoires, sans amélioration fonctionnelle marquée. L'absence de groupe contrôle et la taille limitée des échantillons restreignent cependant la portée de ces résultats.

L'essai COMET, seule étude de phase III randomisée comparant directement l'avalglucosidase alfa à l'alglucosidase alfa, a démontré la non-infériorité de l'ERT de nouvelle génération. Une tendance favorable a été observée en faveur de l'avalglucosidase alfa sur l'endurance fonctionnelle, avec un gain d'environ 30 mètres au 6MWT, sans toutefois atteindre la supériorité statistique.

Dans l'ensemble, chez les patients adultes, les différentes stratégies thérapeutiques montrent des effets cliniques comparables, caractérisés principalement par une stabilisation de la fonction motrice et respiratoire plutôt que par une amélioration franche. L'avalglucosidase alfa apparaît ainsi comme une alternative valide à l'ERT classique, sans démontrer de bénéfice clinique majeur supplémentaire.

Comparaison des stratégies de l'enzymothérapie substitutive et de la thérapie génique

Les essais de thérapie génique disponibles concernent exclusivement des patients adultes atteints de formes tardives de la maladie de Pompe. L'essai AAV1-GAA ciblant le diaphragme a démontré la faisabilité et la sécurité de la transduction musculaire, avec une amélioration modeste de la ventilation spontanée, limitée à l'organe ciblé.

L'essai ACTUS-101 (AAV8-LSP-hGAA), reposant sur une stratégie hépato-centrée, a montré une augmentation durable de l'activité de la GAA sérique et musculaire après une administration unique du vecteur, ainsi que la possibilité d'interrompre l'ERT sans détérioration fonctionnelle majeure à court et moyen terme. Toutefois, la correction de la surcharge glycogénique musculaire reste incomplète et les paramètres fonctionnels (6MWT, FVC) n'ont montré qu'une stabilisation ou une amélioration discrète.

Comparativement à l'ERT, la thérapie génique présente un avantage conceptuel majeur en termes de durabilité du traitement et de réduction de la charge thérapeutique. Cependant, les données cliniques actuelles restent limitées par des effectifs très restreints, l'absence de groupes contrôles et un recul insuffisant pour évaluer l'efficacité fonctionnelle et la sécurité à long terme

7 Conclusion générale

La maladie de Pompe reste aujourd'hui une pathologie grave, chronique et potentiellement mortelle, pour laquelle les options thérapeutiques ont cependant considérablement évolué. L'enzymothérapie substitutive par la α -glucosidase demeure le traitement de référence depuis 2006, avec un niveau de preuve solide quant à son efficacité sur la survie, en particulier dans les formes infantiles, et sur la stabilisation fonctionnelle dans les formes tardives. Les nouvelles ERT, comme l'ava α -glucosidase, apportent certaines améliorations pharmacologiques et cliniques, mais ne permettent pas de dépasser les limites fondamentales du traitement substitutif.

La thérapie génique ouvre une perspective de changement de paradigme, en proposant une approche partiellement curative reposant sur la production endogène durable de l'enzyme. Les premiers résultats cliniques sont prometteurs, mais encore insuffisants pour permettre une intégration dans la pratique courante. A ce stade, elle doit être considérée comme stratégie expérimentale, dont la place définitive dépendra des résultats des essais cliniques de phase avancée.

A l'heure actuelle aucune approche thérapeutique ne permet d'éradiquer la maladie de Pompe. La prise en charge repose donc sur une stratégie globale associant dépistage précoce, mise en route dépistage de l'ERT, optimisation du traitement, suivi multidisciplinaire rigoureux et, lorsque cela est possible, inclusion des patients dans des essais cliniques de thérapie innovantes.

Les recherches doivent se poursuivre afin d'améliorer l'efficacité des traitements existants ; de réduire leur poids pour les patients et de développer des approches réellement curatives. La thérapie génique représente un axe de développement majeurs pour les années à venir.

L'évolution future de la prise en charge de la maladie de Pompe reposera sur l'adoption progressive de ces innovations, dans un cadre clinique structuré, éthique et financièrement soutenable.

Bibliographie

1. Hesselink RP, Wagenmakers AJM, Drost MR, Van der Vusse GJ. Lysosomal dysfunction in muscle with special reference to glycogen storage disease type II. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2003 ;1637(2) : 164-70.
2. Labella B, Cotti Piccinelli S, Risi B, Caria F, Damioli S, Bertella E, et al. A Comprehensive Update on Late-Onset Pompe Disease. *Biomolecules.* 2023;13(9):1279.
3. Lim JA, Li L, Raben N. Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Front Aging Neurosci.*2014 ;6 :177.
4. Recherche | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2006 [cité 20 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/search>
5. Raben N, Wong A, Ralston E, Myerowitz R. Autophagy and mitochondria in Pompe disease: Nothing is so new as what has long been forgotten. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(1):13-21.
6. Klionsky DJ. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve. *Autophagy.* août 2008;4(6):740-3.
7. Kong W, Lu C, Wang L. Global birth prevalence of Pompe disease : A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience.* 17 déc 2024 ;563:167-74.
8. Chien YH, Chiang SC, Zhang XK, Keutzer J, Lee NC, Huang AC, et al. Early Detection of Pompe Disease by Newborn Screening Is Feasible: Results From the Taiwan Screening Program. *Pediatrics.* 1 juill 2008;122(1):e39-45.
9. Vanherpe P, Fieuws S, D'Hondt A, Bleyenheuft C, Demaerel P, De Bleecker J, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orphanet J Rare Dis.* 5 avr 2020 ;15(1) :83.
10. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Donapetry-García C, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin.* 27 févr 2016 ;5 :85-100.
11. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* avr 1998 ;62(4):785-91.
12. Do H, Meena NK, Raben N. Failure of Autophagy in Pompe Disease. *Biomolecules.* Mai 2024 ;14(5):573.
13. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype–phenotype correlation in Pompe disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 ;160C (1) :59-68.
14. Meena NK, Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. *Biomolecules.* 18 sept 2020;10(9):1339.

15. George KA, Anding AL, van der Flier A, Tomassy GS, Berger KI, Zhang TY, et al. Pompe disease: Unmet needs and emerging therapies. *Mol Genet Metab.* nov 2024;143(3):108590.
16. Angelini C, Nascimbeni AC, Semplicini C. Therapeutic advances in the management of Pompe disease and other metabolic myopathies. *Ther Adv Neurol Disord.* sept 2013;6(5):311-21.
17. George KA, Anding AL, van der Flier A, Tomassy GS, Berger KI, Zhang TY, et al. Pompe disease: Unmet needs and emerging therapies. *Mol Genet Metab.* 1 nov 2024;143(3):108590.
18. Nexviadyme | Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. 2021 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexviadyme>
19. Xu S, Lun Y, Frascella M, Garcia A, Soska R, Nair A, et al. Improved efficacy of a next-generation ERT in murine Pompe disease. *JCI Insight.* 4(5):e125358.
20. Ullman JC, Mellem KT, Xi Y, Ramanan V, Merritt H, Choy R, et al. Small-molecule inhibition of glycogen synthase 1 for the treatment of Pompe disease and other glycogen storage disorders. *Sci Transl Med.* 17 janv 2024;16(730):eadf1691.
21. Raben N, Schreiner C, Baum R, Takikita S, Xu S, Xie T, et al. Suppression of autophagy permits successful enzyme replacement therapy in a lysosomal storage disorder—murine Pompe disease. *Autophagy.* 16 nov 2010;6(8):1078-89.
22. Wang JH, Gessler DJ, Zhan W, Gallagher TL, Gao G. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 3 avr 2024;9(1):78.
23. Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia.* 2018;32(7):1529-41.
24. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, Mason C, van Til NP. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines.* 28 janv 2022;10(2):302.
25. Stok M, Boer H de, Huston MW, Jacobs EH, Roovers O, Visser TP, et al. Lentiviral Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Corrects Murine Pompe Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 12 juin 2020;17:1014-25.
26. Wilcken B. Rare diseases and the assessment of intervention: what sorts of clinical trials can we use? *J Inher Metab Dis.* avr 2001;24(2):291-8.
27. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, Van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. *Lancet.* 29 juill 2000;356(9227):397-8.
28. van der Ploeg AT. Where do we stand in enzyme replacement therapy in Pompe's disease? *Neuromuscul Disord.* 1 déc 2010;20(12):773-4.

29. Angelini C, Nascimbeni AC, Semplicini C. Therapeutic advances in the management of Pompe disease and other metabolic myopathies. *Ther Adv Neurol Disord*. sept 2013;6(5):311-21.
30. 1. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 15 avr 2010;362(15):1396-406.
31. Dornelles AD, Junges APP, Krug B, Gonçalves C, de Oliveira Junior HA, Schwartz IVD. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa for the treatment of patients with infantile-onset Pompe disease: a systematic review and metanalysis. *Front Pediatr*. 15 févr 2024;12:1310317.
32. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Multicenter, Multinational, Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Repeated Biweekly Infusions of neoGAA in naïve and Alglucosidase Alfa Treated Late-onset Pompe Disease Patients. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01898364); 2023 mars [cité 24 nov 2025]. Report No.: NCT01898364. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01898364>
33. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Multicenter, Multinational Extension Study of the Long-term Safety and Pharmacokinetics of Repeated Biweekly Infusions of Avalglucosidase Alfa (neoGAA, GZ402666) in Patients With Pompe Disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032524); 2024 févr [cité 24 nov 2025]. Report No.: NCT02032524. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032524>
34. 1. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, et al. Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology*. 2 août 2022;99(5):e536-48.
35. 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. *Genet Med*. 1 févr 2023;25(2):100328.
36. Genzyme, a Sanofi Company. An Open-label, Multicenter, Multinational, Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exploratory Efficacy of Repeated Biweekly Infusions of neoGAA in naïve and Alglucosidase Alfa Treated Late-onset Pompe Disease Patients. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01898364); 2023 mars [cité 7 déc 2025]. Report No.: NCT01898364. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01898364>
37. Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, Broomfield A, Davison J, Hahn SH, et al. 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. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. févr 2023;25(2):100328.
38. Genzyme, a Sanofi Company. A Phase 3 Randomized, Multicenter, Multinational, Double-blinded Study Comparing the Efficacy and Safety of Repeated Biweekly Infusions of Avalglucosidase Alfa (neoGAA, GZ402666) and Alglucosidase Alfa in Treatment naïve Patients With Late-onset Pompe Disease [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032524); 2024 mars [cité 8 déc 2025]. Report No.: NCT02032524. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02032524>

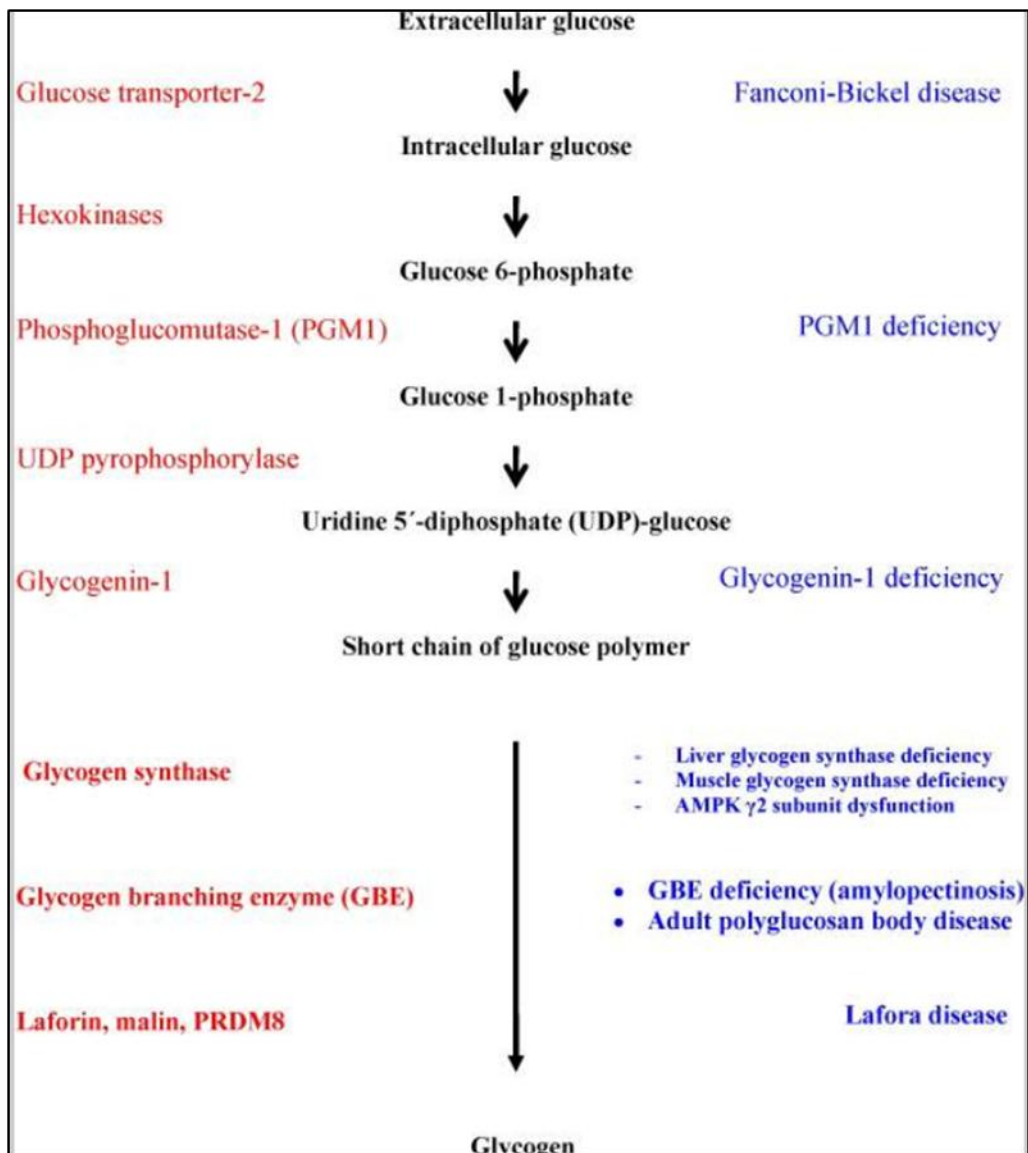
2025]. Report No.: NCT02782741. Disponible sur:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02782741>

39. Salabarria SM, Nair J, Clement N, Smith BK, Raben N, Fuller DD, et al. Advancements in AAV-mediated Gene Therapy for Pompe Disease. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):15-31.
40. Study Results | NCT00976352 | Safety Study of Recombinant Adeno-Associated Virus Acid Alpha-Glucosidase to Treat Pompe Disease | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 déc 2025]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00976352?tab=results>
41. AskBio Inc. A Phase 1 Study of the Safety of AAV2;8-LSPHGAA (ACTUS-101) in Late-onset Pompe Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 juin [cité 8 déc 2025]. Report No.: NCT03533673. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03533673>
42. Spark Therapeutics, Inc. Phase 1&2, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of a Single Intravenous Infusion of SPK-3006 in Adults With Late-onset Pompe Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 nov [cité 4 janv 2026]. Report No.: NCT04093349. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04093349>

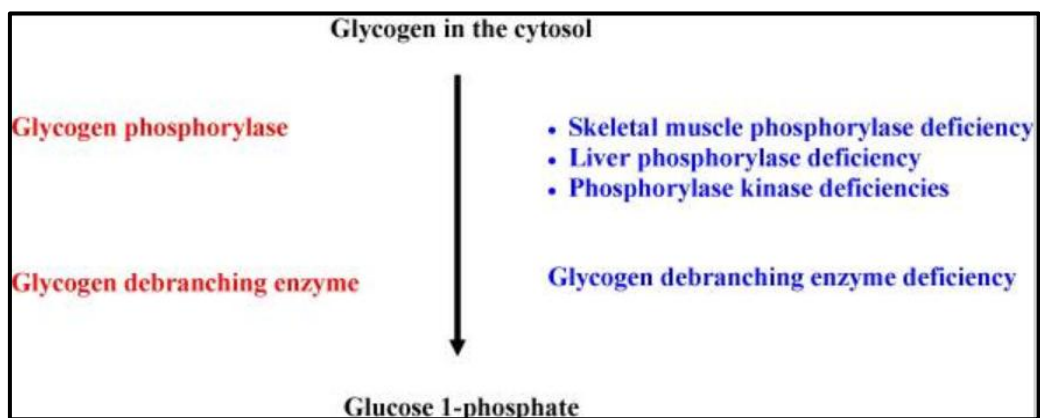
ANNEXES

Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2010	1,0 pour 8684	N = 34 736 nouveau-nés dépistés <i>en Autriche</i>	Mechtler TP et al. Lancet. 2012 [15]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2011	1,0 pour 4447	N = 40 024 nouveau-nés dépistés <i>en Hongrie</i>	Wittmann J et al. JIMD Rep. 2012 [12]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2013–2016	1,0 pour 34 401	N = 103 204 nouveau-nés dépistés <i>au Japon</i>	Momosaki K et coll. Hum Genet. 2019 [18]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2016–2019	1,0 pour 16 095	N = 531 139 nouveau-nés dépistés <i>Pennsylvanie, États-Unis</i>	Ficicioglu C et al. Int J Neonatal Screen. 2020 [8]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2014–2019	1,0 pour 23 596	N = 684 290 nouveau-nés dépistés <i>dans l'Illinois, aux États-Unis</i>	Burton BK et al. Int J Neonatal Screen. 2020 [14]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2018–2019	1,0 pour 25 200	N = 453 152 nouveau-nés dépistés <i>Californie, États-Unis</i>	Tang H et al. Int J Neonatal Screen. 2020 [9]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2013–2018	1,0 pour 10 152	N = 476 000 nouveau-nés dépistés <i>Missouri, États-Unis</i>	Klug TL et al. Int J Neonatal Screen. 2020 [10]
Fréquence de la MP évaluée par un programme de dépistage néonatal.	2019	1,0 pour 19 777	N = 59 332 nouveau-nés dépistés <i>, Géorgie, États-Unis</i>	Hall PL et al. Int J Neonatal Screen. 2020 [16]

Annexe 1 données des principales études épidémiologiques sur la maladie de pompe (2)



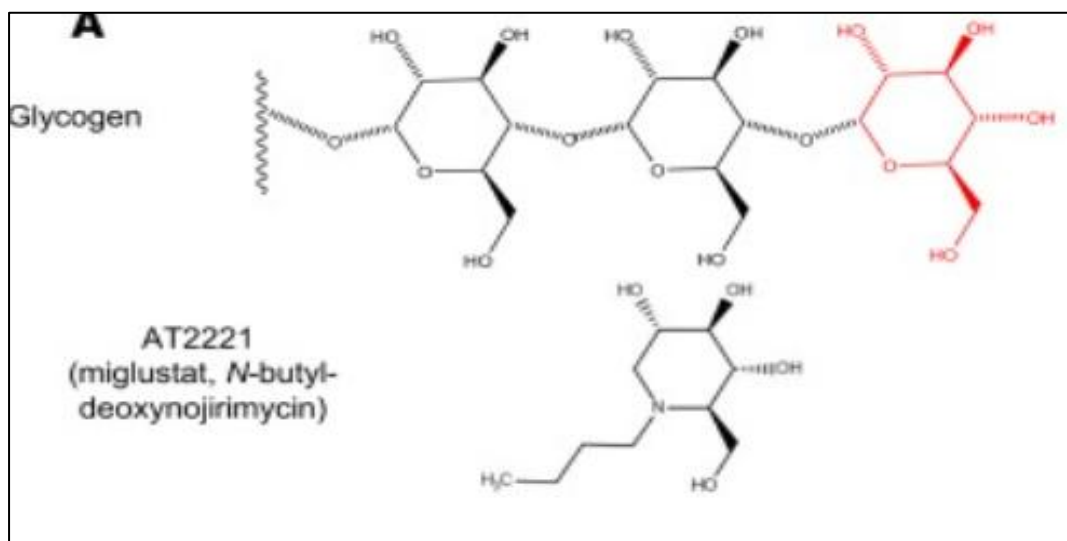
Annexe 2 : voies de synthèse du glycogène (10)



Annexe 3 : dégradation du glycogène dans le cytoplasme (10)

Nomenclature de l'ADN	Site	Nomenclature des protéines	Type de variante	Preuve biochimique	Gravité prévue	Phénotype prédit avec allèle nul	Population	Fréquence GnomAD
c.-32-13T>G	Intron 1	p.[=,0]	Suppression (site d'initiation de la traduction) Aucun effet sur l'épissage	La protéine est exprimée. La variante provoque le saut de l'exon 2.	Potentiellement léger	LOPD (apparition pendant l'enfance ou l'âge adulte)	caucasien	0,00309
vers 2560C>T	Exon 18	p.(Arg854*)	Absurdité	Aucune expression de protéine	Très sévère	IOPD	Descendant africain	0,00048
vers 841C>T	Exon 4	p.(Arg281Trp)	Faux-sens	La protéine est exprimée	Potentiellement léger	LOPD	Européen (non finlandais)	0,00033
c.525del	Exon 2	p.(Glu176Argfs*45)	Décalage du cadre de lecture	Aucune expression de protéine	Très sévère	IOPD	Européen (non finlandais)	0,00013
vers 1979G>A	Exon 14	p.(Arg660His)	Faux-sens	La protéine est exprimée	Potentiellement léger	LOPD (apparition dans l'enfance)	africain	0,00009
vers 853C>T	Exon 4	p.(Pro285Ser)	Faux-sens	La protéine est exprimée	Bénin	LOPD	africain	0,00007
c.655G>A	Exon 3	p.(Gly219Arg)	Faux-sens	La protéine est exprimée	Potentiellement léger	IOPD	africain	0,00006

Annexe 4: les variants les plus courants du gène GAA (2)



Annexe 5 : structure chimique du chaperon pharmacologique : miglustat (19)

Produit	Fabricant	Tissu cible	Informations sur l'essai clinique	Principaux résultats
AAV8-LSP-hGAA (ACTUS-101)	Askbio (Bayer)	Foie (AAV8 avec promoteur spécifique hépatique)	NCT03533673 (<i>Phase I/II, en cours, mais non recrutant</i>)	✓ Phase I/II chez des patients atteints de Pompe à début tardif (LOPD) ✓ Aucun événement indésirable grave lié au traitement ✓ Augmentation de l'activité GAA dans le sang et le muscle après 52 semaines, mais arrêt de l'ERT à 26 semaines ($p < 0,05$)
SPK-3006	Spark (Roche)	Foie (nouvelle capsid AAV spécifique hépatique)	NCT04093349 (<i>Phase I/II en LOPD</i>)	✓ Essai interrompu ✓ Aucune donnée publiée à ce jour
rAAV1-CMV-hGAA	Université de Floride	Muscle diaphragmatique (administration intradiaphragmatique d'AAV1 avec promoteur ubiquitaire)	NCT00976352 (<i>Terminé</i>)	✓ Phase I/II chez 5 enfants sous ventilation atteints de maladie de Pompe ✓ Après une seule injection et 180 jours de suivi, meilleure ventilation sans assistance ✓ Volume tidal significativement augmenté (+28,8 %, $p < 0,05$)
rAAV9-DES-hGAA (AT845)	Astellas	Muscle (AAV9 avec promoteur spécifique musculaire)	NCT02240407 (<i>Phase I terminé</i>)	✓ Essai de phase I ✓ Le régime d'immunosuppression a empêché la production d'anticorps
AT804	Astellas	Muscle (AAV8 avec promoteur spécifique musculaire)	NCT04714105 (<i>Phase I/II en cours</i>)	✓ Phase I chez un patient atteint de la forme infantile (IOPD) ✓ Phase I/II : dans la maladie de Pompe à début tardif (LOPD) ✓ Mise en pause par la FDA en juin 2022 en raison d'un effet indésirable grave de neuropathie périphérique ✓ Suspension levée en 2023, essai en cours

GC301	GeneCradle Inc	Muscle et système nerveux central (AAV9 avec promoteur ubiquitaire)	NCT05793307	✓ (Phase I/II en cours chez IOPD) ✓ Après une dose intraveineuse unique, amélioration significative du développement moteur et de la fonction cardiaque
--------------	----------------	---	-------------	--

Annexe 6 : Thérapies géniques en développement clinique. (25)

Critère	Vecteurs AAV	Vecteurs Lentiviraux	Remarques
Type de vecteur	ADN simple brin, non intégratif	Rétrovirus dérivé du VIH, intégratif	L'intégration peut permettre une expression longue mais risque d'oncogenèse
Capacité d'encapsulation	~4,7 kb	~8–10 kb	LV plus adaptés aux gros transgènes
Persistance	Épisomale durable	Intégration dans le génome	LV permet expression permanente
Tropisme	Dépend du sérotype (ex: AAV9 -> muscle, SNC)	Tropisme modulable via pseudotypage (ex: VSVg)	LV peuvent viser plus de types cellulaires
Mode d'administration	Principalement in vivo (systémique ou local)	Principalement ex vivo (CSH)	LV in vivo limité par toxicité
Immunogénicité	Faible mais risque anticorps anti-capside	Faible après administration ex vivo	LV-HSPC induit tolérance immunitaire
Correction SNC	Possible avec AAV-PHP.B ou administration intrathécale	Via colonisation microgliale après greffe	Correction croisée plus efficace via CSH modifiées
Risques	Toxicité dose-dépendante, activation immunitaire	Insertion mutagène, transformation cellulaire	LV SIN 3e génération plus sûrs
Applications cliniques Pompes	Traitements précliniques avancés, essais AAV9-GAA en cours	Études précliniques CSH-GAA, efficace sur SNC	Correction partielle selon promoteur et VCN
Usage recommandé	Traitement in vivo ciblant muscle, cœur, SNC	Approche ex vivo visant pathologie systémique et SNC via microglie	Choix dépend phénotype et atteinte neurologique

Annexe 7 : différence entre thérapie génique AAV et thérapie génique lentivirale (2) (25)

Résumé

La maladie de Pompe est une maladie génétique rare, transmise de manière autosomique récessive, causée par un déficit en enzyme alpha-glucosidase acide. Ce déficit entraîne une accumulation de glycogène dans les cellules, principalement au niveau des muscles, provoquant une faiblesse musculaire progressive et des atteintes respiratoires plus ou moins sévères.

Depuis plusieurs années, la prise en charge de la maladie de Pompe repose essentiellement sur la thérapie enzymatique substitutive, qui a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients. Cependant, malgré ces progrès, ce traitement présente certaines limites, notamment la nécessité d'administrations régulières et une efficacité variable selon les patients.

Ce mémoire a pour objectif de faire le point sur les traitements actuellement disponibles pour la maladie de Pompe, en particulier les différentes enzymes de remplacement autorisées sur le marché. Il présente également les nouvelles stratégies thérapeutiques en cours de développement, avec un intérêt particulier pour la thérapie génique, qui représente une alternative prometteuse.

Les données issues des essais cliniques récents montrent des résultats encourageants avec une amélioration de certains paramètres cliniques et fonctionnels. Néanmoins, ces approches innovantes sont encore en phase d'évaluation et nécessitent des études à long terme afin de confirmer leur sécurité et leur efficacité.

Abstract

Pompe disease is a rare, autosomal recessive genetic disorder caused by deficiency of the enzyme acid alpha-glucosidase. This deficiency leads to glycogen accumulation in cells, mainly in muscle, causing progressive muscle weakness and varying degrees of respiratory distress.

For several years, the management of Pompe disease has mainly relied on enzyme replacement therapy, which has improved patient survival and quality of life. However, despite these advances, this treatment has some limitations, including the need for regular administration and variable effectiveness among patients.

The aim of this thesis is to review the treatments currently available for Pompe disease, particularly the different enzyme replacement therapies approved for clinical use. It also presents new therapeutic strategies under development, with a particular focus on gene therapy, which represents a promising alternative.

Data from recent clinical trials show encouraging results, with improvements in certain clinical and functional parameters. However, these innovative approaches are still in the evaluation phase and require long-term studies to confirm their safety and efficacy.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb