

1^{ère} Journée Française Maladie de Pompe

Jeudi 30 NOVEMBRE 2006

CR rédigé par Madame Laure DRUETTA, Laboratoire Genzyme

PASCAL LAFORET : *Introduction*

- Nomenclature : maladie de Pompe (enfants + adultes), glycosidase de type II (GSDII), déficit en maltase acide ou déficit en alpha-glucosidase acide
- Une centaine de cas en France
- Intérêt maladie de Pompe :
 - Maladie musculaire métabolique d'origine génétique, orpheline, pouvant survenir à tout âge (il existe des diagnostics après 60 ans)
 - Maladie extrêmement grave dans la forme pédiatrique, potentiellement grave chez l'adulte avec des complications respiratoires fréquentes
 - 1^{ère} myopathie avec perspectives thérapeutiques intéressantes

Perspectives thérapeutiques très encourageantes : enzymothérapie (ERT)

ERT : option thérapeutique ancienne (40 ans)

1999 : 1ers essais IO

2000 : 1ers résultats publiés

2005 : début étude adulte randomisée.

2006 : l'EMEA donne une AMM pour les formes pédiatrique et adultes (AMM mais pas forcément le financement). N'oublions pas les autres pistes thérapeutiques :

- Thérapie génique
- Protéines chaperones (cf. World Muscle Society, Bruges, Oct 2006)

Patients en France : Environ 100 dont 40 traités

- Non traités : 55
- ATU enfants : 6
- ATU juvéniles : 3
- ATU adultes : 18
- LOTS : 10
- sLOTS Garches : 5

MARC NICOLINO : *Forme infantile de la maladie de Pompe*

1932 (description pathologie par JC Pompe)- 2006 (traitement commercialisé) : véritable épopée :

- 1967 : premiers essais avec enzyme d'origine fongique : aucune efficacité + très immunogène.
- 1973 : extrait de placenta humain → aucune efficacité

- Années 80, équipe de Rotterdam : essai in vitro puis sur des animaux avec enzyme avec M6P (extraite d'urines humaines et de Tissu bovin) → l'enzyme déclenche la diminution de l'accumulation de glycogène.
- Clonage du gène
- 1984 : production à large échelle de l'enzyme humaine recombinante
- 1999 : course à la production à large échelle, animaux transgéniques, essais sur nourrisson.

Aujourd'hui, l'enzyme humaine recombinante est produite sur cellules CHO.

La maladie :

Accumulation de glycogène au niveau des tissus, y compris le CNS et le foie. Les tissus qui souffrent : les muscles (cœur, diaphragme, muscles squelettiques).

Incidence : 1/40 000. En France, pas de prévalence particulière

PHENOTYPES

	<u>Classical</u> <u>Infantile</u>	<u>Non-classical</u> <u>Infantile</u>	<u>Childhood</u> <u>Juvenile</u>	<u>Adult</u>
Age of onset	< 0.5	< 1	1 - 10	> 20
	<u>Cardiomyopathie</u>			<u>Pas de cardiomyopathie</u>
Age death	< 1	1st decade	> 1st decade	> 2 nd decade
GAA activity	< 1	< 2	2 - 6	7 - 23

Principales caractéristiques :

- hypotonie, faiblesse musculaire
- acquisition spontanée de la marche jamais acquise
- pronostic vital lié à atteintes cardio-respiratoires
- évolution fatale avant 2 ans

En général, il n'y a pas d'atteinte cardiaque dans les formes à révélation tardive.

La plupart des adultes ont eu leurs symptômes dès l'enfance.

L'âge du début du traitement est le facteur clé du pronostic (à quelques semaines près pour les nourrissons) => Comment améliorer le diagnostic précoce afin d'améliorer la prise en charge ? Faut-il évoquer la maladie de Pompe chez tout nourrisson hypotonique ?

Si hypotonie + problème respiratoire + difficultés alimentation : il faut doser les CPK et faire une radiographie thoracique.

Le dosage de l'activité GAA est réalisé sur une simple prise de sang.

Il y a seulement 2 à 3 naissances en France par an. Le challenge est d'autant plus important pour sensibiliser les médecins mais l'effet thérapeutique est dépendant d'une prise en charge précoce.

Chez les grands enfants : autres symptômes, autres modes de révélation

- macroglossie
- atteintes prédominantes des muscles des ceintures

- insuffisance respiratoire progressive ou aigue
- hépatomégalie : source d'erreur diagnostique. NB : l'hépatomégalie ne provoque pas d'insuffisance hépatique
- retard staturo-pondéral
- élévation CPK
- baisse de l'audition

La biopsie musculaire est inutile. Prise de sang simple (+ diagnostic possible sur tache de sang séchée)

PASCAL LAFORET : Aspects cliniques chez l'adulte

« Late onset Pompe disease »

- Forme la plus fréquente mais pas la plus grave
- Faiblesse de la ceinture pelvienne mimant une dystrophie musculaire des ceintures ou une polymyosite.
- Insuffisance respiratoire par atteinte diaphragmatique parfois au 1^{er} plan.
- Symptômes depuis l'enfance > 70% des cas de notre série :
 - Décollement des omoplates
 - Scoliose
 - Difficultés pour courir
 } 2/3 des patients avaient des difficultés en gymnastique à l'école

Age de début : entre 35 et 40 ans (plusieurs cas après 50 ans)

- Faiblesse pelvienne : (60%) au premier plan
- Atteinte respiratoire diaphragmatique. Pas toujours manifeste.
- Dyspnée d'effort : 25 %
- Orthopnée
- Insuffisance respiratoire aigue sans atteinte pré-existante sévère des mb : 10 %
- Atteinte ceinture scapulaire : rare.
- Intolérance (douleur) à l'effort (crampes / myalgies) : 45 %
- Absence de cardiomyopathie ou reste exceptionnelle

Caractéristiques de l'atteinte musculaire

- Marche dandinante en hyperlordose
- Atteinte proximale et axiale >> distale
- La faiblesse est plus importante que l'atrophie
- Atteinte pelvienne > scapulaire
- Faiblesse pelvienne > fémorale
- Sélectivité de l'atteinte au niveau des mb inf : atteinte des grands fessiers
- Symétrie et sélectivité des des muscles :
 - o grands fessiers > psoas
 - o ischiojambiers > quadriceps
 - o muscles du tronc : extenseurs et abdomen

Caractéristique de l'atteinte respiratoire

- Essentiellement diaphragmatique
- Etude LOPOS (Genzyme) => diminution de la FVC en position couchée / assise (différentiel de 30 %)

Absence de corrélation entre sévérité de la faiblesse musculaire et celle de l'atteinte diaphragmatique chez de nombreux patients.

5 grandes séries :

	Hagemans 2005	Mellies 2001	Laforêt 2000	Wokke 1995	Pellegrini 2005
Nombre	54	27	21	16	29
Age moyen	48,6	46,7	47	38,4	55
Age moyen début	28	36	36	31	41
% fauteuil	48%	4%	19%	37%	13%
% VNI	37%	25%	24%	12%	55%
Age recours fauteuil	46	-	46	47	-
Age VNI	48	-	-	-	50

Grande hétérogénéité dans l'histoire naturelle. Exemple de la série d'Hagemans qui présente une dissociation des atteintes respiratoire / motrice (en comparant l'âge du recours au fauteuil roulant et l'âge au début de la ventilation).

Etude LOPOS : Etude prospective, multicentrique, internationale. Avait pour objet de retracer l'histoire naturelle mais durée courte : 1 an. Population étudiée : sévérité intermédiaire, fauteuil exclu, ventilation permanente exclue (36 femmes, 22 hommes)

- ⇒ Déclin modéré mais clair de la force musculaire sur un an :
baisse du score moyen QMT de 7,1%
- ⇒ Diminution CVF assise : -4,6% et CVF allongée : -5,5%.

Résumé : débuts de troubles marche et ou troubles respiratoires => recours au fauteuil et VNI.

Autre caractéristique, rare : malformation vasculaire cérébrale (7 publications). Anévrisme du tronc basilaire => complications vasculaires cérébrales.

Diagnostic

- dosage enzymatique sur lymphocytes, leucocytes ou fibroblastes,
- biopsie musculaire :
 - myopathie vacuolaire
 - accumulation du glycogène marqué au PAS
 - ME : accumulation du glycogène

MAIS 1/3 des patients chez qui on ne retrouve pas ces caractéristiques

=> Message : faire une coloration à la phosphatase alcaline pour visualiser l'anomalie lysosomale

Diagnostics différentiels :

- dystrophies des ceintures
- myopathies inflammatoires
- dystrophie myotonique de type II

Quand doit-on évoquer le diagnostic chez l'adulte ?

- Dystrophie des ceintures sans diagnostic certain et après analyse/ biopsie : faire dosage.
- Atteinte diaphragmatique sévère

Conclusion :

- Glycogénose la plus fréquente après maladie de Mc Ardle et glycogénose la plus grave
- Myopathie vacuolaire inconstante
- Importance d'aller jusqu'au dosage enzymatique
- Insuffisance respiratoire par atteinte du diaphragme parfois au 1^{er} plan
- Nécessité de collecter des données épidémiologiques et cliniques pour recenser les patients, améliorer la connaissance de l'histoire naturelle et optimiser l'évaluation des thérapeutiques (registre dédié)

L'espérance de vie n'est pas réduite chez les patients.

Il faut être nuancé quand on parle de gravité de la maladie.

Nadine PELLEGRINI : *Histoire naturelle et prise en charge respiratoire chez l'adulte*

Etude publiée : Eur Resp J, 2005 (étude prospective et rétrospective)

- Paramètres évalués :
 - Social / Douleur / Déglutition / Vessie
 - Fonction respiratoire
 - CVF assis/couché.
 - Pi max
 - Pe max
 - Pdi : pression transdiaphragmatique
 - Twitch Pdi : non volitionnelle
 - Fonctions motrices
 - Score de Walton
 - Abduction active de l'épaule
 - Testing MMRC
- Population étudiée :
 - N= 29 patients
 - Age moyen : 55 ans (27-74)
- Résultats
 - L'Age moyen de début symptômes est de 41 ans (16-70)
 - 18 patients ont eu des petits signes dans l'enfance (62%) : difficultés à la gym...
 - Douleurs : 22/29 (dos, cou, épaule, membres inférieurs)
 - Déglutition : troubles légers chez 5 patients
 - 7/29 : pb vésico-sphinctériens (intérêt de la biopsie du muscle vésical, au moins penser à questionner le patient)
 - Plan fonctionnel :
 - 10/29 ont une abduction d'épaule normale
 - Walton : 19/29 échelle 3, 3/29 échelle 4, 3/29 échelle 6, 2/29 échelle 7 et 2/29 échelle 8
 - Plan respiratoire :
 - Pdi : 16/29 ont accepté la mesure

- 16 sous ventilation mécanique dont 5 trachéo
- Age début ventilation : 50 (20-70)
- Hypercapnie
- Orthopnée : 6/29 $\Delta CV = CV \text{ assise} - (CV \text{ couchée} / CV \text{ assise}) > 30 \%$
- Polysomnographie : amélioration avec ventilation
- Comparaison patients ventilés/ non ventilés :
 - Pas de différence d'âge
 - Score de Walton différent
 - Pas de différence plan professionnel et douleur
- Aucun paramètre n'est corrélé avec l'âge

Conclusion :

Aggravation lente dans le temps des fonctions respiratoire et motrice
 Fonctions motrice et respiratoire non corrélées avec l'âge
 Nécessité d'évaluer en routine les fonctions motrices et respiratoires

La mortalité est liée à l'atteinte respiratoire non prise en charge => il faut être extrêmement prudent et rigoureux pour la rapidité de la prise en charge respiratoire.

PHILIPPE PETIOT : Atteinte vasculaire cérébrale

2 observations :

1- Patiente avec maladie de Pompe connue, apparition de céphalées intenses et inhabituelles. Volumineuse lésion après injection de contraste, 2 artères vertébrobasilaires très dilatées. 5 mois plus tard : HIC brutale avec troubles de vigilance, hydrocéphalie due à compression, anévrisme fusiforme du tronc basilaire. Chirurgie. Décès 5 jours après.

2- Sœur également atteinte. Myopathie typique + atteinte respiratoire à l'âge de 16 ans. Angio IRM : dolichoartères avec anévrisme fusiforme mais moins important du tronc basilaire (pas de céphalée, pas de signe clinique). Suivi angio IRM tous les 6 mois => Amélioration respiratoire légère et anomalies vasculaires cérébrales stationnaires sous ERT

Discussion : 4 publications, 3 à 4 cas par article.

Physiopathologie :

Liée à accumulation du glycogène dans les lysosomes des cellules musculaires squelettiques, cardiaques et lisses (vessie, œsophage, iléon). Les études anatomiques confirment surcharge glycogène dans les cellules musculaires lisses des artères.

Pourquoi les artères cérébrales ? Anatomie de l'artère cérébrale : épaisseur moindre de la paroi, à comparer aux autres artères

Pourquoi prédominance vertébro-basilaire ? pas de réponse.

Parfois associé avec leucoencéphalopathie vasculaire ou AVC ischémique

Non lié à atteinte musculaire

Potentiel évolutif mal connu

Conclusion :

Faut-il rechercher systématiquement ces anomalies vasculaires ?

Si oui, comment établir le suivi ?

Y a-t-il un traitement à proposer ?

Efficacité du traitement substitutif ? On peut penser à un bénéfice en terme de stabilité.

DRIES DOBBELEARE : Formes juvéniles

Continuum clinique de la maladie de Pompe. Peu de publications sur les formes juvéniles.

Age premiers symptômes : environ 5 ans.

2 observations :

1- ME, fille, née en 1987

Première consultation à 2,5 ans : diarrhées chroniques très invalidantes, altération état général, hépatomégalie, transaminases élevées, CPK normales → pas de diagnostic posé.

Puis disparition des symptômes digestifs et diagnostic 1 an plus tard d'une hépatite C. Mais la biopsie hépatique ne montre pas d'inflammation mais une maladie de surcharge.

Bilan complet.

Dosage GAA montre une activité enzymatique effondrée : le diagnostic est réalisé 3 ans après 1ers symptômes.

CPK élevées

Régime hyper protidique

VNI nocturne à 9 ans

11 ans : fauteuil

13 ans : perte totale de la marche

trachéotomie

Avril 2005 : ERT

2- RO, garçon

Vu en 2002 à 11 ans pour retard staturo pondéral – Amyotrophie diffuse : CPK élevées.

Détresse respiratoire aiguë dans les Alpes.

Sa O₂ à 70% : intubé/ventilé. Déficit des ceintures, lordose, biopsie osseuse. Activité GAA effondrée.

Myocardiopathie hypertrophique.

Conclusion : formes frustes très difficiles à diagnostiquer.

IRENE MAIRE : Méthodes biochimiques du diagnostic

4 iso enzymes : 2 actives à pH acide et 2 à pH neutre.

Il faut éliminer les interférences :

- des GAA neutres en travaillant à PH acide
- de la maltase glucoamylase acide en inhibant spécifiquement la GAA lysosomale par de l'acarbose ou des anticorps polyclonaux anti-GAA.

Diagnostic de certitude : mise en évidence du déficit GAA.

2 situations :

- o Enfants : pas de biopsie. Activité enzymatique dosée dans le sang ou les fibroblastes

- Adultes : biopsie musculaire.

Mesure sur prélèvement sanguin : la maltase glucoamylase étant présente dans les polynucléaires mais pas dans les lymphocytes, il vaut mieux faire le dosage sur cellules mononuclées que sur les leucocytes.

Fibroblastes : gold standart mais temps de culture important, trop long devant l'urgence de la prise en charge des formes infantiles.

Bons résultats aussi sur les fibroblastes (mais temps de culture important).

Place de la biopsie musculaire : l'étude histochimique peut être non évocatrice, variable avec le site de biopsie, difficile à interpréter.

La concentration en glycogène :

- peut varier avec le site de biopsie,
- peut être normale chez les adultes,
- n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie
- n'est pas corrélée à l'activité GAA résiduelle.

Conclusion :

- Dosage GAA sur tache de sang à finir d'évaluer et penser aux lymphocytes vacuolés.
- Dosage GAA sur fibroblastes : très fiable mais temps de culture important.
- Dosage GAA sur lymphocytes : sans Ac ou avec Ac ou acarbose pour augmenter la spécificité.

MONIQUE PIRAUD : Marqueurs biologiques du suivi des patients traités

Dosage du Glc4 urinaire :

Le Glc4 urinaire est un tétraglucose, produit de dégradation du glycogène. Il se retrouve dans le plasma (un peu) et dans les urines (beaucoup) des patients atteints de la maladie de Pompe mais aussi dans GSD III et VI, Duchenne, traumatisme musculaire, pancréatite aigue, certains cancers. Il augmente après les repas et avec l'activité sportive.

Le dosage du Glc4 urinaire est réalisé par spectrométrie de masse en tandem :

- fiable dans urine : 92% des hexoses sont du Glc4
- plasma moins informatif pour le diagnostic et le suivi (seulement 30%)

Résultats :

Le Glc4 diminue sous ERT et une amélioration musculaire est notée.

Corrélation Glc4 ++ et sévérité de l'affection (à confirmer).

Valeurs normales :

- Adulte < 1,5 – 2 mmol / mol créat
- Enfant : valeurs plus élevées
-

Exemples :

- Enfant malade :
 - A 10 ans : 7,5 mmol / mol créat
 - A 12 ans : 32 mmom/ mol créat
- Mauvais répondeur (n=4) : le Glc4 diminue puis ré-augmente
- Bons répondeurs (n=2) : le Glc 4 diminue et atteint des valeurs normales

Parfois succès thérapeutique puis échappement. Pourquoi ? Ac neutralisants?

Conclusion :

- Diagnostic : le Glc4 est en cours d'évaluation et toujours à rapprocher de l'activité GAA
- Pronostic : corrélation taux Glc4, surcharge glycoène et sévérité clinique ?
- Suivi ERT : corrélation du Glc4 avec les améliorations cliniques ?

I. Maire préconise le dosage Glc4 urinaire systématique et tous les 6 mois chez les tous les patients.

CATHERINE CAILLAUD : *Place de la biologie moléculaire*

Gène de la GAA sur chromosome 17 sur bras long q25.2 – 25.3.

20 exons répartis sur 20 kb.

Maturation de l'enzyme est complexe mais indispensable :

- ½ vie du précurseur : 2 heures
- ½ vie protéine mature : 5-8 heures

Plus de 200 mutations décrites, réparties tout le long du gène, de type faux sens surtout.

Plus de 30 polymorphismes décrits

Principales mutations :

- IVS 1-13 T>G :
 - mutation d'épissage
 - excision du 2^{ème} exon (codon d'initiation)
 - mutation peu délétère associée à un phénotype modéré
- del exon 18 :
 - délétion complète de l'exon 18
 - associée à un phénotype sévère
 - ++ population hollandaise
- 525 del T :
 - provoque apparition d'un codon stop
 - associée à un phénotype sévère
 - ++ population hollandaise
- prévalence ++
 - D 645 E (80% population chinoise et 50 % population africaine)

Série française

- Laforêt *et al.*, 2000 :
 - N=21 (population formes tardives)
 - Mutation IVS 1-13 T>G : 43 % des allèles
 - Un seul homozygote, patients majoritairement hétérozygotes composites
- Froissart *et al.*, 2006 :
 - N=50 (16 IO, 10 JO, 24 LO)

	IO	JO	LO
del exon 18	25%	5%	0,8%
IVS 1-13 T>G	0	30%	48%

del 525

6%

0

0

Corrélations phénotype-génotype :

- IVS 1-13 T>G : formes adultes
- Certaines discordances
- Polymorphisme +++
- + Rôle gènes modificateurs

Intérêt du génotypage dans la GSD II :

- détection des hétérozygotes
- dépistage intrafamilial
- permet le diagnostic rétrospectif des couples à risque
- bilan pré-thérapeutique
- diagnostic pré-natal (en complément du dosage)
- diagnostic pré-implantatoire

CLAIRE WARY : *Apport de la spectroscopie RMN*

Evaluation au carbone 13 pour mesurer la concentration en glycogène musculaire

LO : concentration en glycogène dans les muscles squelettiques X3

IO : concentration en glycogène dans les muscles squelettiques X10

L'accumulation excessive de glycogène se voit plus au niveau de la cuisse que du mollet.

L'accumulation de glycogène ne prédit pas de la sévérité de la maladie.

Mais, sous ERT, les enfants qui marchent ont un glycogène de niveau constant ou diminuant. On voit aussi infiltration graisseuse dans les muscles, et atrophie des muscles, grâce à l'imagerie anatomique via RMN et atrophie des muscles.

MARC NICOLINO : *Résultats des essais chez l'enfant*

Historique des essais nourrissons :

- 17 pré-Myozyme – Résultats publiés en 2005 dans Journal of Paediatrics
- 1702 : 21 patients : enfants traités entre 6 mois et 36 mois
- 1602 : 18 patients : enfants traités avant 6 mois, à priori muscles non lésés

Lorsque le muscle est détruit, l'ERT ne sert plus à rien.

Le cœur est l'organe qui répond le mieux et le plus rapidement à l'ERT. Une normalisation à 52 semaines est observée dans 100% des patients. Mais attention, le pronostic vital reste engagé.

.

Résultats 1602 :

- survie : 12/18 (72%) – à 3 ans de recul

- dont 9/13 (69%) indépendants de la ventilation artificielle
- et 9/13 (69%) avec une fonction motrice améliorée
 - ⇒ 7 marchent
 - ⇒ 2 sont capables de s'asseoir
 - ⇒ 4 sont non répondeurs sur un plan moteur ou régressent suite à un épisode infectieux

Résultats 1702 :

- survie : 15/21 (71%)
 - dont 8/16 (50%) qui étaient indépendants de la ventilation avant traitement le sont restés.
 - Réponse motrice :
 - ⇒ 4 marchent
 - ⇒ 8 sont capables de s'asseoir

Pourquoi bon et mauvais répondeurs ?

Point de non-retour ?

Conclusion :

- L'ERT change l'histoire naturelle de la maladie
- La réponse thérapeutique dépend fondamentalement de la précocité de l'introduction du traitement
- La réponse des muscles squelettiques et respiratoires est variable
- Le degré des lésions cellulaires préexistantes conditionne la réponse
- La question du fond génétique est toujours posée
- Présence d'Ac circulant (IgG anti-Myozyme) ?
- Activité résiduelle
- Pas de problème majeur de pharmacovigilance
- 6 enfants (4 nourrissons) traités sous ATU

Cas clinique F. Feillet :

- Nourrisson diagnostiqué à 6 mois, traité à 7 mois. 1,5 an de recul. Excellente efficacité cardiaque, régression taille du cœur.
- Croissance maintenue grâce à alimentation
- Pneumopathies récentes
- Non répondeur, ré-aggravation secondaire

Cas clinique B. Chabrol :

- Détresse respiratoire à la naissance, radio, cardiopathie hypertrophique.
- Hypotonie axiale modérée, tétée difficile
- Suspicion Pompe → Dosage : activité GAA effondrée → traitement à 28 jours de vie.
- DosagesGlc4 urinaire : 40 puis 20 à 6 mois

- Ac anti-Myozyme (1/400 puis 1/200).
- CPK toujours élevées. Cœur redevenu normal.
- A marché à 15 mois. Développement normal.

D. DOBBELEARE : *Expérience dans les formes juvéniles*

A propos de 2 cas, tous les deux trachéotomisés, fauteuil, arthrodèse du rachis.
Le Glc4 baisse alors que pas d'amélioration clinique.
Rapport muscle/graisse : 1 cas en baisse, 1 cas en légère hausse.
1 cas présentait une cardiomyopathie qui a disparu.

Résultats :

Objectivement, les 2 patients ne présentent pas d'amélioration motrice. Subjectivement, les 2 patients se sentent mieux. L'un des 2 patients présentaient des diarrhées invalidantes qui ont disparu.

VALERIE DOPPLER : *Enzymothérapie chez l'adulte et étude LOTS*

LOPOS : Etude de l'histoire naturelle, prospective, multicentrique, internationale (60 patients)
Résultats sur 1 an :

- diminution de 4 % de la force des membres supérieurs
- diminution de 7 % de la force des membres inférieurs
- diminution de 4,6 % de la capacité vitale

Conclusion : l'étude a montré la fiabilité des tests utilisés

LOTS : Etude en double aveugle, contrôlée contre placebo, 52 semaines, 90 patients, placebo 2 :1

Critères principaux :

- test de marche de 6 minutes
- CV assise

Critères cliniques d'inclusion

1. 40 m en 6 min, 2 jours de suite.
2. 30% < CV < 80%
3. Sur 90 patients, 2 sortis pour SAE. 4 retraits – produit commercial
4. En France, reste 9 patients

Etude prolongée de 6 mois puis étude ouverte prévue pour un an.

XIV – DAVID ORLIKOWSKI : *Enzymothérapie dans les formes sévères de l'adulte*

French sLOTS: étude monocentrique, 5 patients (28 – 63 ans)
4 patients en fauteuil roulant, 1 patient avec déambulateur
4 patients trachéotomisés, 1 patient en VNI, 3 patients 24/24.

Résultats préliminaires -conclusion :

- Amélioration variable selon les patients :
 - o Fonction respiratoire : subjectivement, 4/5 se disent améliorés, objectivement 1/5 à une Pdi passée de 1 à 7.
 - o Fonction motrice : subjectivement 3/5 se disent améliorés, objectivement 2/5 ont une amélioration de leur force de préhension
- Bonne tolérance (pas d'effet indésirable), pas de souci de perfusion

CHRISTINE BROISSAND : Modalités de prise en charge à l'hôpital

Nos tutelles ont vraiment envie que tous les patients soient traités.

Libellé AMM large (29/03/06)

Les AMM arrivent un peu vite dans des pathologies rares et graves.

Catégorie prescription restreinte : **réservée à usage hospitalier.**

En France, même si une AMM européenne est donnée à un médicament, la commission de transparence définit si le médicament peut être remboursé et à quel taux. Le 20 septembre 2006, la commission de transparence a donné un service médical rendu important pour les formes infantiles et insuffisant pour les formes tardives (âge > 5 ans).

La DHOS a mis en place une circulaire le 29 septembre 2006 afin de fixer les modalités de remboursement après l'ATU :

5. Patient traité via ATU nominative → le traitement continue et le financement est assuré par les enveloppes MIGAC (mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation)

6. Nouveau patient → Accès au traitement après validation de la prescription via un centre de référence (5 centres maladies héréditaires du métabolisme, 10 centres maladies neuromusculaires)

Financement :

ATU → MIGAC

AMM → liste sus T2A

Aujourd'hui, Myozyme a l'AMM et est couvert par les MIGAC.

La maladie de Pompe est prise en charge à 100 % (protocole de soin, ALD 30).

Les autorités attendent que les essais cliniques soient terminés pour donner l'agrément aux collectivités.

NADIA BELMATOUG : Expérience de l'enzymothérapie dans la maladie de Gaucher

Registre national : 456 patients

Hommes : 213, femmes : 203, fœtus : 9, ind. : 31

Génotypage : 223 patients

208 Patients traités par Cerezyme en 2006

CATHERINE CAILLAUD : *La thérapie génique*

L'ERT a des limites : traitement à vie, coût élevé, réponse immunitaire humorale qui peut limiter l'activité, problème de ciblage du muscle.

L'alternative est d'introduire un gène normal afin de pallier à l'insuffisance quantitative ou qualitative d'un gène endogène altéré.

2 voies sont possibles :

1. greffe de cellules génétiquement modifiées
2. administration in vivo d'un vecteur contenant le gène d'intérêt

Vecteur AAV :

- Virus à ADN simple brin
- Nécessite virus helper pour se répliquer (adénovirus)
- Non pathogène
- Expression à long terme

Modèles animaux :

- Cailles japonnaises
- Souris KO

Approche testée : Ciblage du foie ou du muscle.

- Voie intraveineuse (foie) – GAA sécrétée et recaptée à distance – Réduction glycogène musculaire, mais Ac anti GAA (Amalfatino PNAS 1999, Hum. Gen. Ther. 2001, Gen ther 2004)
- Injection intramusculaire : résultats limités, moins bons que sur le cœur.

Limites : réactions immunitaires qui préviennent efficacité du tt, problème de ciblage d'organe.

Perspectives : Beaucoup d'équipes travaillent sur le sujet. Le choix du vecteur et de l'organe à cibler reste ouvert.

CHRISTINE PAYAN : *Registre français sur la maladie de Pompe*

Nous avons fait le choix de créer un registre indépendant de l'industrie.

Site Web sécurisé, fait par KIKA médical.

Evaluations standardisées tous les 6 mois si traitement, tous les ans sinon

13 centres – 50 patients

66% faiblesse musculaire des membres

2% insuffisance respiratoire

18% les 2

Age moyen début : 37 ± 13 (11-68 ans)

Age moyen diagnostic : 42 ans
Durée moyenne d'évolution : 14 ans
Marche : 44% sans aide, 36% avec aide, 20% fauteuil.

Va nécessiter financement de la part de l'industrie ou des autorités de santé

DOMINIQUE ESPINASSE : *Présentation de l'Association Francophone des Glycogénose*

L'association a été créée en 1992 par Anne Hugon.

Pôle d'entraide et d'information médicale sûre.

Soutien aux cliniciens et à la recherche.

Président du conseil scientifique : Professeur Labrune, pédiatre, hôpital Beclere – Clamart,
115 familles + 50 membres donateurs, 30 GSDII soit 1/3 des malades recensés en France.

Web : chat 1/Mois