

Innovation thérapeutique : Traitement de la maladie de Pompe

(Dr F. TIXIER, Hôpital Debrousse Lyon)

Glycogénose de type II - Maladie de Pompe

Déficit en acide maltase, en alpha-1-4-glucosidase

La glycogénose de type II (GSD II) est une maladie de surcharge lysosomale due au déficit en alpha-1,4-glucosidase acide qui hydrolyse le glycogène en unités glucose, entraînant une surcharge intra-lysosomale de glycogène.

La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. Le déficit est ubiquitaire, mais il n'est exprimé que par certains organes (cœur et/ou muscle squelettique surtout).

La forme infantile ou maladie de Pompe débute avant 3 mois : hypotonie majeure, difficultés de succion et déglutition, cardiomyopathie hypertrophique et progressivement hépatomégalie ; le décès survient avant 2 ans au plus.

Il existe des formes juvéniles et surtout des formes de l'adulte : myopathie des ceintures débutant aux membres inférieurs dont l'évolution finale dépend de l'atteinte des muscles respiratoires. Un large spectre de formes intermédiaires existe entre ces deux extrêmes.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique (lymphocytes, fibroblastes, biopsie de trophoblaste étudiée en direct). Rarement, la présence de pseudodéficits peut compliquer le diagnostic prénatal.

Le gène est localisé sur le chromosome 17q23. Quelques mutations sont plus fréquentes mais l'identification de nombreuses mutations est en accord avec l'hétérogénéité clinique.

Le traitement est symptomatique et plusieurs essais cliniques de thérapie substitutive par enzyme recombinante ont commencé dans la forme infantile et 3 cas de forme juvénile.

La maladie est transmissible par voie héréditaire de façon autosomale récessive ce qui signifie que les deux parents doivent être "porteurs", c'est à dire

posséder le gène défectueux de la maladie ; la probabilité pour que l'enfant de deux parents porteurs soit affecté est d'environ 25%. Les estimations concernant la probabilité de transmission de la maladie en général (c'est-à-dire sans savoir si l'on est porteur ou non) se situent entre 40.000 et 150.000.

Le mécanisme des Glycogénoses :

Au cours de l'alimentation, une certaine quantité de sucres (glucose) est absorbée. Le sucre est un élément indispensable pour le fonctionnement de l'organisme ; c'est le premier "carburant" de nos cellules. Au moment de la digestion ce sucre passe dans le sang et peut alors, soit être utilisé par les cellules soit être mis en réserve (glycogène) pour être utilisé plus tard ; c'est le cas de la plus grande partie du glucose. Néanmoins, nos cellules travaillent constamment et consomment donc du sucre qui sera alors puisé dans les réserves au fur et à mesure des besoins, jusqu'au repas suivant.

Du glycogène au glucose et inversement du glucose au glycogène, il s'effectue de nombreuses transformations qui sont réalisées par des enzymes différentes à chaque étape.

Dans le cas de la Glycogénose de Type II, en raison du défaut génétique, le corps ne produit pas ou peu d'alpha-glucosidase (pour les formes infantiles précoces, le taux d'activité enzymatique est nul ou presque ; pour les formes juvéniles et adultes, il persiste une activité enzymatique résiduelle généralement comprise entre 10% et 20%).

Cette protéine permet de décomposer les chaînes de glucose du glycogène. Du fait de ce déficit, le glycogène n'est pas éliminé et s'accumule dans le corps, notamment dans les muscles entraînant par conséquent une altération de la fonction de ce tissu et une faiblesse musculaire parfois incompatible avec la vie.

Chez tout sujet suspect d'être atteint, le diagnostic enzymatique peut se faire sur une simple prise de sang ; en anténatal il est possible par mesure de l'activité enzymatique sur villosités choriales.

Il n'existe pas encore de thérapie autorisée. Une enzymothérapie mettant en œuvre un enzyme modifié par technique génétique est en préparation et a déjà

montré des premiers résultats chez des patients atteints de la forme infantile de la maladie.

Cette thérapie consiste à l'injection de l'Enzyme déficitaire par transfusion régulière. Le patient bénéficiera de cet apport enzymatique qui aura cependant une courte durée de vie d'où la nécessité de répéter l'opération.

Il est important de noter que la Thérapie de Substitution serait une solution d'attente qui permettrait seulement une stabilisation voir une amélioration de l'état de santé du patient (nous devons attendre les résultats des essais en cours chez l'homme) mais n'aura pas la prétention d'être une cure définitive que pourrait par contre devenir la Thérapie Génique.

En effet l'objectif de celle-ci étant de réparer le gène défectueux produisant normalement l'enzyme déficitaire alors que la technique de Remplacement a pour rôle de fournir l'enzyme par injection régulière mais ne permettra la production de celui-ci car cette thérapie n'a aucune action sur le gène endommagé.

Des essais cliniques forme infantile sont en cours à l'hôpital Debrousse à Lyon (dirigé par le Pr Marc Nicolino). Les premiers résultats ont déjà démontré l'efficacité de ce traitement.

Une étude clinique en cours va servir à valider les outils de mesure utilisés par la suite pour évaluer les bénéfices éventuels de l'administration de l'enzyme de synthèse.

Maladie de Pompe : remarquer grâce à du lait de lapine (...OGM)

Le traitement actuel est symptomatique, associant physiothérapie et ventilation assistée. Mais la maladie de Pompe étant due à un déficit enzymatique unique, elle est comme d'autres affections métaboliques (maladie de Gaucher notamment) candidates à une thérapie de substitution par administration de l'enzyme manquante obtenue par génie génétique.

Une équipe de Rotterdam a décrit les premiers résultats cliniques observés avec une alpha-1,4-glucosidase recombinante sécrétée dans le lait de lapines génétiquement modifiées.

Trois sujets atteints de la maladie de Pompe de forme tardive ont participé à cet essai. Les patients âgés de 11, 16 et 32 ans, étaient lourdement handicapés, tous en chaise roulante et deux d'entre eux sous ventilation assistée (18 heures sur 24 pour l'un, en permanence pour l'autre). Les malades ont bénéficié d'une injection intraveineuse par semaine de l'enzyme pendant trois ans.

Les trois sujets ont vu leur asthénie diminuer et leur fonction pulmonaire se stabiliser ou s'améliorer. Le malade le plus jeune (et le moins touché) a pu reprendre la marche sans aide et abandonner sa chaise roulante après 72 semaines de traitement.

Ces résultats très encourageants incitent à poursuivre l'expérimentation de ce type de thérapie avec des enzymes recombinantes produites dans le lait des mammifères, tant dans la maladie de Pompe que dans d'autres déficits enzymatiques rares.