



PROGRÈS MÉDICAUX RELATIFS À LA MALADIE DE POMPE

En 1932, J.C. Pompe, un pathologiste néerlandais, a décrit le cas d'un bébé de 7 mois atteint d'une importante cardiomégalie, décédé peu après son admission à l'hôpital. Il s'agissait de la première mention du trouble que l'on connaîtrait plus tard sous le nom de maladie de Pompe (pour davantage d'informations sur l'histoire du Dr Pompe, veuillez vous reporter à l'annexe 1). Trente ans plus tard, un scientifique belge a découvert qu'il manquait une enzyme aux personnes souffrant de la maladie de Pompe, l'**alpha-glucosidase acide, ou maltase acide**. Cette enzyme se trouve normalement dans une partie de la cellule appelée **lysosome**.



Comme toutes les enzymes, l'alpha-glucosidase possède un rôle spécifique : elle contribue à la dégradation du glycogène, forme de sucre qui est stocké dans les cellules musculaires et dégradé lorsque le corps a besoin d'énergie. Sans cette enzyme, le glycogène s'accumule dans les cellules et affaiblit les muscles de l'ensemble du corps. Une fois le lien entre l'alpha-glucosidase acide et la maladie de Pompe découvert, les chercheurs du monde entier ont commencé à chercher des moyens de remplacer l'enzyme manquante. Bien qu'il n'existe pour le moment aucun moyen de guérir la maladie de Pompe, le traitement enzymatique substitutif (TES) fournit aux patients l'enzyme (alpha-glucosidase) qui leur manque. L'enzyme de substitution contribue à décomposer le glycogène et l'empêche de s'accumuler anormalement dans les cellules.

Le TES est un traitement destiné à remplacer une enzyme manquante ou très déficiente chez les personnes ayant reçu un diagnostic de maladie de Pompe. Le traitement par TES n'est pas un traitement curatif de la maladie de Pompe, c'est-à-dire qu'il ne corrige pas le défaut génétique sous-jacent.

Q : Qu'est-ce que le traitement enzymatique substitutif ? Comment peut-il aider les gens atteints de la maladie de Pompe ?

R : Les personnes atteintes de la maladie de Pompe ne possèdent que peu ou pas du tout d'une enzyme lysosomale appelée alpha-glucosidase acide (GAA). Le traitement enzymatique substitutif (TES) agit en remplaçant l'enzyme GAA manquante ou déficiente. La substitution enzymatique était l'approche thérapeutique utilisée dans le traitement d'autres maladies de surcharge lysosomales telles que la maladie de Gaucher de type 1 ou la maladie de Fabry.

PROGRÈS MÉDICAUX RELATIFS À LA MALADIE DE POMPE

Le TES est fabriqué à l'aide d'une technologie génétique recombinante, processus permettant aux scientifiques de modifier la composition génétique d'un organisme afin de produire des protéines humaines, telles que des enzymes. Ce processus se déroule en trois étapes :

Étape 1 - Culture cellulaire en vue de produire l'enzyme humaine :

La fabrication d'un TES commence par l'insertion du gène humain de l'enzyme alpha-glucosidase acide (GAA) (l'enzyme déficiente chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe) dans la lignée cellulaire.

Une fois que les cellules posséderont le gène, elles commenceront à fabriquer l'enzyme GAA humaine. Pour cela, les cellules sont conservées dans des conditions particulières, dans de grands réservoirs dénommés bioréacteurs. Chaque jour, du liquide est retiré du bioréacteur et l'enzyme produite par ces cellules est recueillie en vue d'être purifiée.

Stade 2 - Purification enzymatique :

Le TES doit répondre à des normes très strictes en matière de pureté et de sécurité. L'enzyme est purifiée à l'aide d'un procédé dénommé chromatographie en colonne. La chromatographie est une méthode de séparation et d'isolation des parties d'un mélange en vue d'éliminer les substances indésirables. À mesure que l'enzyme avance à travers différentes colonnes de chromatographie, elle se purifie.

Étape 3 - Remplissage et finition :

Une fois purifiée, l'enzyme est placée dans des flacons stériles en verre. Une fois les flacons remplis, ils sont placés dans un lyophilisateur pendant environ 48 heures. Dans le lyophilisateur, l'eau s'évapore de l'enzyme et laisse une substance sèche semblable à un gâteau. Sous cette forme, l'enzyme est plus stable. Plusieurs tests sont effectués tout au long du processus de fabrication pour s'assurer que le traitement répond aux normes les plus strictes. Chaque flacon est inspecté avant d'être libéré et mis sur le marché, à la disposition des patients.

La fabrication du TES constitue un processus complexe qui prend plusieurs mois et ne peut être accompli qu'après de nombreuses années de développement et d'essais.

Le traitement est administré par voie intraveineuse (injecté directement dans la circulation sanguine), afin de pouvoir atteindre les muscles et de détruire le glycogène qui abîme les muscles s'il s'accumule dans les cellules. Le TES ne permet pas de guérir la maladie de Pompe, mais il ralentit la progression de l'affaiblissement musculaire et peut améliorer la

PROGRÈS MÉDICAUX RELATIFS À LA MALADIE DE POMPE

fonction musculaire. Le TES est un traitement à long terme qui est administré régulièrement. Le dosage dépend du poids ou de l'âge du patient.

Il existe un certain nombre de traitements de nouvelle génération disponibles ou en cours d'étude. Pour plus d'informations, veuillez vous reporter à la rubrique d'informations de Pompe Connections, au site Internet de l'IPA ou consulter les associations nationales d'aide aux patients.

Q : Quel est le processus de mise au point de nouveaux traitements ?

R : Le processus de développement, de test et d'obtention de l'approbation de nouveaux traitements implique de nombreuses étapes critiques et peut nécessiter environ dix ans entre le développement préclinique et l'approbation du médicament. Vous trouverez ci-dessous une description générale des étapes du développement de médicaments aux États-Unis.

Tests précliniques :

Des tests précliniques sont réalisés pour évaluer la sécurité d'emploi d'un traitement expérimental avant son administration à l'être humain ainsi que son impact potentiel sur une maladie. À ce stade, les scientifiques évaluent le traitement en laboratoire et par le biais d'expériences animales afin de recueillir des données sur la sécurité d'emploi et d'évaluer l'activité biologique du produit contre la maladie ciblée.

Essais cliniques :

Les essais cliniques sont des études de recherche qui testent l'efficacité de nouvelles approches médicales chez l'être humain. Chaque étude répond à des questions scientifiques et a pour objectif de trouver de meilleurs moyens de prévenir, dépister, diagnostiquer ou traiter une maladie. Les essais cliniques peuvent également permettre de comparer un nouveau traitement à un traitement actuel.

Chaque essai clinique dispose d'un protocole, ou plan d'action. Ce plan décrit ce qui sera fait dans l'étude, comment elle sera menée et pourquoi chaque partie de l'étude est nécessaire. Chaque étude dispose de ses propres règles concernant les personnes admises à y participer. Certaines études ont besoin de volontaires atteints d'une maladie particulière. Certaines ont besoin de personnes en bonne santé. D'autres n'admettent que des hommes ou que des femmes.

PROGRÈS MÉDICAUX RELATIFS À LA MALADIE DE POMPE

Aux États-Unis, un comité indépendant de médecins, de statisticiens et de membres de la communauté doit approuver et surveiller le protocole. Il s'assure que les risques sont faibles et qu'ils valent la peine au regard des bénéfices potentiels.

Les essais cliniques comportent 4 phases :

Essai clinique de phase I

Les essais cliniques de phase I visent à tester une nouvelle intervention biomédicale pour la première fois chez un petit groupe de personnes (par ex. 20 à 80 personnes) afin d'évaluer sa sécurité d'emploi (par ex. pour déterminer une plage posologique sûre et identifier les effets secondaires).²

Essai clinique de phase II

Des essais cliniques de phase II sont menés pour étudier une intervention chez un groupe de personnes plus important (plusieurs centaines de personnes) afin de déterminer son efficacité (c'est-à-dire si elle agit comme prévu) et d'évaluer plus en détail sa sécurité d'emploi.²

Essai clinique de phase III

Les études de phase III ont pour objectif d'étudier l'efficacité d'une intervention au sein de grands groupes de participants (de plusieurs centaines à plusieurs milliers de personnes) en comparant l'intervention à d'autres interventions standard ou expérimentales (ou à un traitement standard non interventionnel). Les études de phase III servent également à surveiller les effets indésirables et recueillir des informations qui permettront d'utiliser l'intervention en toute sécurité.²

Essai clinique de phase IV

Les études de phase IV ont lieu après la mise sur le marché d'une intervention. Ces études sont conçues pour surveiller l'efficacité de l'intervention approuvée au sein de la population générale et pour recueillir des informations sur les éventuels effets indésirables associés à une utilisation généralisée sur des périodes plus longues.²

Une fois le traitement commercialisé, des études complémentaires peuvent être réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement lors de son utilisation de

PROGRÈS MÉDICAUX RELATIFS À LA MALADIE DE POMPE

routine ou pour évaluer le traitement dans de nouveaux segments de la population de patients.¹

Q : Quels sont les avantages et les risques pour les personnes participant à une étude clinique ?

R : En ce qui concerne les maladies rares telles que la maladie de Pompe, participer à une étude clinique pour les besoins de la recherche permet aux patients d'accéder à un traitement expérimental qui peut améliorer leur état de santé, les sauver ou prolonger leur vie. Les programmes « expanded access » peuvent offrir un traitement à des patients souffrant d'une forme plus sévère de la maladie, non autrement éligibles à une étude clinique. Les études randomisées auxquelles participent de nombreux patients (répartis en différents groupes afin de pouvoir comparer le traitement) permettent à des personnes souffrant d'une forme plus modérée de la maladie de débiter un traitement avant que la faiblesse musculaire soit tellement avancée qu'il ne s'agit plus d'une forme modérée. Comme votre santé est surveillée de près, le fait de participer à une étude clinique signifie aussi que vous bénéficiez des soins médicaux de spécialistes de la maladie de Pompe.

Avant de décider de participer à une étude clinique, il est important de comparer les avantages et les risques potentiels. Lisez le protocole et discutez-en avec votre prestataire de soins (ou celui de votre enfant) afin d'avoir une meilleure idée de vos chances de participer à l'étude et du délai d'attente avant de pouvoir entamer le traitement. Réfléchissez à la manière dont l'étude clinique peut influencer votre santé, votre famille, votre travail et d'autres choses qui vous tiennent à cœur. Demandez de quel type de soutien vous pourrez bénéficier si vous décidez de participer. Assurez-vous également de demander si certaines de vos dépenses seront prises en charge si vous devez parcourir une certaine distance pour vous rendre au centre d'étude.

¹ Comprendre les essais cliniques : <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

PROGRÈS MÉDICAUX RELATIFS À LA MALADIE DE POMPE

Q : Comment puis-je savoir quelles études cliniques sont organisées dans ma région ? Veuillez consulter la rubrique Plus d'informations et la brochure sur la thérapie génique de Pompe Connections.

Cette publication a pour but de diffuser des informations générales concernant le sujet traité. Elle est distribuée à titre de service par l'International Pompe Association, étant entendu que l'International Pompe Association ne propose aucun service médical ou professionnel. La science médicale évolue constamment. Les erreurs humaines ainsi que les changements apportés à la pratique ne permettent pas de garantir l'exactitude parfaite de matières aussi complexes. Ces informations doivent être confirmées par d'autres sources, principalement par votre médecin.