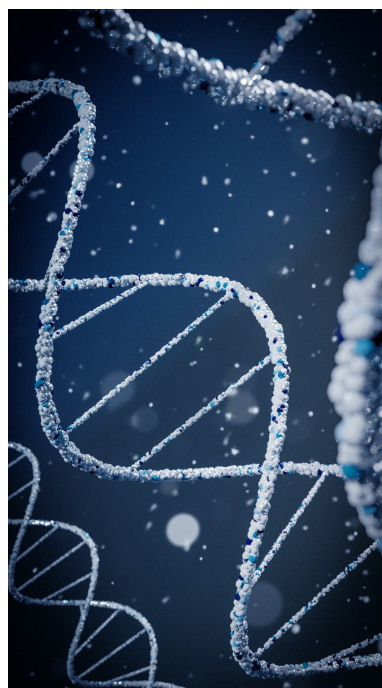


## Guide des thérapies cellulaires et géniques

La thérapie génique révolutionne la médecine pour les personnes atteintes de maladies rares mettant en jeu le pronostic vital, offrant ainsi le potentiel d'une vie plus longue et en meilleure santé. Dans certains cas, un seul traitement ponctuel peut apporter des bénéfices à vie. Un tel traitement devrait apporter d'énormes bénéfices aux patients, à leurs familles et à la société dans son ensemble.

La thérapie génique est le nom collectif donné aux traitements grâce auxquels le matériel génétique d'un patient est réparé ou restructuré pour un effet thérapeutique.

Le concept de thérapie génique consiste à résoudre un problème génétique à sa source. Si, par exemple, dans une maladie héréditaire (généralement récessive), une mutation d'un gène particulier entraîne la production d'une protéine dysfonctionnelle, on peut recourir à la thérapie génique pour délivrer une copie de ce gène qui ne contient pas la mutation délétère et produit ainsi une protéine fonctionnelle. Cette stratégie est désignée thérapie génique substitutive.



Des thérapies géniques sont toujours à l'étude pour la maladie de Pompe, bien qu'on comprenne de mieux en mieux les processus de développement grâce à des thérapies autorisées pour d'autres maladies. La recherche et les essais cliniques sont extrêmement importants et très précieux pour garantir la sécurité et l'efficacité de ces traitements sur le long terme. Il faudra probablement plusieurs années pour développer une thérapie génique efficace contre la maladie de Pompe, susceptible ou non répondre aux attentes actuelles.

### La thérapie génique se classe en deux types

#### Thérapie génique sur cellules somatiques

Dans la thérapie génique sur cellules somatiques (somatic cell gene therapy, SCGT), les gènes thérapeutiques bénéficient uniquement au patient lui-même et ne sont pas transmis à ses enfants. La thérapie génique somatique représente la recherche fondamentale et clinique courante, dans laquelle on se sert de l'ADN thérapeutique pour traiter la maladie.

Les troubles monogéniques, tels que la maladie de Pompe, se prêtent bien à la thérapie cellulaire somatique.

#### Germinal

Dans la thérapie génique germinale (germline gene therapy, GGT), les cellules germinales (sperme, ovules et ovocytes fécondés) sont modifiées par introduction de gènes fonctionnels dans leur génome. Suite à la modification d'une cellule germinale, toutes les cellules de l'organisme contiennent le gène modifié. La modification est donc héréditaire et transmise aux générations ultérieures. De nombreux pays interdisent l'utilisation de la GGT chez l'être humain pour des raisons techniques et éthiques, et parce que les connaissances sont insuffisantes en ce qui concerne les risques potentiels pour les générations futures ainsi que la supériorité des risques par rapport à la SCGT.

# Thérapies géniques dans la maladie de Pompe

Trois stratégies différentes de SCGT sont actuellement étudiées contre la maladie de Pompe :

## 1. Virus adéno-associé (VAA)

Pour se répliquer, les virus introduisent leur matériel génétique dans une cellule hôte, piégeant la machinerie cellulaire de l'hôte qui s'en sert alors de modèle pour produire des protéines virales. Les scientifiques exploitent ceci en remplaçant le matériel génétique d'un virus par du matériel génétique thérapeutique.

Dans thérapie par VAA, on utilise l'enveloppe du virus adéno-associé (VAA). Il s'agit d'un virus inoffensif. Les gènes pathogènes du vecteur VAA ont été retirés de sorte qu'il n'est plus efficace, et le gène utile a été ajouté. Il existe différents sous-types de VAA, indiqués par un chiffre. Par exemple, le sous-type VAA5 ou VAA8 cible le foie tandis que le sous-type VAA1 cible les cellules musculaires.

La construction vecteur/gène s'intègre difficilement au génome humain (dans les chromosomes qui portent l'ADN), mais persiste comme entité extra chromosomique. Ceci n'est pas sans conséquences car lorsqu'une cellule se divise, la construction du VAA n'est pas dupliquée comme tout autre ADN. Par conséquent, le VAA se dilue au fil du temps, au fur et à mesure que les cellules se divisent (par ex., cellules souches sanguines).

Dans la maladie de Pompe, le traitement sera généralement conçu pour cibler le foie ou les cellules musculaires. Le cerveau est protégé contre les infections par une membrane dite barrière hémato-encéphalique (BHE), de sorte que ces types de thérapies géniques par VAA ne doivent pas corriger les cellules malades présentes dans le cerveau ou le système nerveux central (SNC). Il existe d'autres vecteurs VAA capables de cibler le cerveau, mais ceux-ci ne sont actuellement pas envisagés dans la maladie de Pompe.

Les thérapies géniques par VAA seront généralement administrées sous forme de perfusion intraveineuse (IV) unique et ponctuelle, bien qu'il soit probable que les systèmes de santé insistent sur une surveillance régulière pendant de nombreuses années après la perfusion.

Il existe deux types de thérapies géniques par VAA :

### **Ciblant le foie**

Ces thérapies délivrent de l'ADN thérapeutique au foie afin de produire en continu une copie saine de l'enzyme déficiente dans la maladie de Pompe (alpha glucosidase ou GAA). Cette enzyme saine est ensuite introduite dans les cellules de l'organisme (à l'exception du système nerveux), en particulier aux cellules musculaires, de manière similaire à une perfusion continue de traitement enzymatique substitutif (TES).

### **Ciblant les muscles**

Ces thérapies délivrent de l'ADN thérapeutique directement dans les cellules musculaires (fibres) afin de supplanter la défaillance génétique de l'ADN musculaire. Les cellules musculaires traitées doivent ensuite être capables de produire l'enzyme GAA pour restaurer la fonction musculaire normale et arrêter la progression de la maladie.

# Guide des thérapies cellulaires et géniques

## Avantages des thérapies géniques par VAA

- Administration du gène de manière relativement facile
- Difficultés d'intégration dans l'ADN de l'hôte
- Faible risque de tumorigenèse
- Indépendance par rapport à la mutation GAA du patient

## Inconvénients des thérapies géniques par VAA

- Formation d'une réponse immunitaire contre le vecteur VAA de sorte qu'il n'est pas possible de réitérer le traitement
- Tous les patients ne seront pas éligibles en raison de la préexistence d'anticorps
- Le traitement perdra en efficacité au fil du temps.
- Une toxicité hépatique peut survenir à des doses virales élevées
- Chez les enfants, le VAA sera dilué au fur et à mesure de sa croissance.
- Impossibilité de traiter les patients infantiles classiques par le foie avant l'âge d'environ 4 ans en raison de la croissance et de la dilution du traitement
- Difficultés à atteindre le cerveau.

## 2. Thérapie génique lentivirale

La thérapie génique lentivirale est une technique consistant à prélever les propres cellules souches du patient dans sa moelle osseuse, à les modifier en dehors du corps (ex-vivo) dans un environnement stérile, puis à réintroduire les cellules modifiées dans le corps. Cette technique impliquant la modification permanente des cellules souches, elle peut offrir un traitement à vie après une seule intervention. Elle apporte également un effet thérapeutique au sein du SNC. La récente approbation par l'EMA de la thérapie génique lentivirale pour traiter le SNC dans la LDM, trouble lié à la maladie de Pompe, en est un exemple.

Le processus thérapeutique comporte plusieurs étapes, pouvant nécessiter plusieurs semaines :

1. Préparer le corps de manière à libérer les cellules souches de la moelle osseuse dans la circulation sanguine.
2. Prélever le sang du patient en vue de recueillir suffisamment de cellules souches de moelle osseuse.
3. Modifier les cellules souches prélevées dans un environnement stérile en y insérant un vecteur lentiviral contenant le gène thérapeutique.
4. Préparer la moelle osseuse à l'aide d'un agent de préconditionnement tel que le busulfan.
5. Administrer une perfusion intraveineuse (IV) de cellules souches de moelle osseuse modifiées
6. La moelle osseuse devient une usine vivante pour la protéine thérapeutique, offrant une source continue de TES dans le sang.
7. Les cellules produites par la moelle osseuse passent la barrière hémato-encéphalique et sécrètent la protéine thérapeutique au sein du SNC.

## Avantages des thérapies géniques lentivirales

- Intervention unique pour un traitement à vie
- Peuvent également traiter le SNC
- Indépendance par rapport à la mutation GAA
- Sécurité d'emploi démontrée dans plusieurs essais cliniques sur d'autres maladies et récente approbation dans la LDM
- Devraient convenir aux patients infantiles classiques, quel que soit leur âge

# Guide des thérapies cellulaires et géniques

- Aucune exclusion de patients basée sur la présence d'anticorps antiviraux

## Inconvénients des thérapies géniques lentivirales

- S'intègrent à l'ADN des cellules souches de la moelle osseuse : utilisation d'un faible dosage afin de minimiser le risque de lésions de l'ADN.
- Les agents de préconditionnement sont invasifs et nécessitent une administration minutieuse pour éviter les effets secondaires. Cette procédure fait partie des schémas standard de greffe de moelle osseuse qui, à ce jour, sont des procédures cliniques utilisées dans le monde entier, et qui sont très sûres.

## 3. Oligonucléotide anti-sens (OAS ou AON)

Les oligonucléotides anti-sens sont capables d'influencer le traitement de l'ARN et de moduler l'expression des protéines. Ce type de traitement peut être appliqué, par exemple, aux mutations GAA qui affectent le traitement de l'ARN. Chez les patients d'origine européenne atteints d'une maladie d'apparition tardive, environ 90 % de l'ensemble des patients sont porteurs de la même mutation GAA c.-32-13T>G (IVS1), affectant le traitement de l'ARN. Des OAS ont été générés pour corriger le traitement de l'ARN au sein des cellules des patients IVS1, ainsi que pour les patients présentant d'autres mutations plus rares.

Encadré 1 : L'ARN est une transcription de l'ADN, à partir de laquelle une protéine est produite. L'ARN, comme les protéines, possède une courte durée de vie et doit être fabriqué à la demande pour produire des protéines. L'ARN n'altère pas l'ADN, il ne s'agit que d'une copie de ce dernier. Après utilisation, il est dégradé. Les OAS qui modulent (corrigent) l'ARN doivent donc également être administrés régulièrement. Les OAS sont chimiquement modifiés de façon à améliorer leur stabilité ; une fois absorbés par les cellules, ils sont beaucoup plus stables que les protéines. On prévoit donc que, en cas d'application clinique, les OAS nécessitent des perfusions régulières moins fréquentes que le TES.

### Avantages des oligonucléotides anti-sens thérapeutiques dans la maladie de Pompe

- Restauration de la production normale de protéines GAA
- Mécanisme différent du TES et ainsi, bénéfice potentiel pour les patients ne répondant pas bien au TES
- Association éventuellement possible avec un TES
- Pertinent pour la plupart des patients d'origine européenne atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe, car ils sont porteurs de la mutation IVS1 qui peut être corrigée par des OAS

### Inconvénients des oligonucléotides anti-sens thérapeutiques dans la maladie de Pompe

- Administration à vie – pas un traitement ponctuel
- Effets secondaires inconnus à ce jour
- Ne convient pas aux patients atteints de la maladie de Pompe infantile classique
- Spécifique à une mutation : seuls les patients présentant une mutation particulière

### Réponse immunitaire aux thérapies géniques

À l'instar d'autres traitements, tels que le traitement enzymatique substitutif (TES), les anticorps de l'organisme sont susceptibles de répondre aux thérapies géniques. Dans les cas légers, ces symptômes peuvent être pris en charge par des médicaments courants jusqu'à leur disparition, mais certaines personnes peuvent développer des anticorps neutralisants contre le traitement, empêchant le principe actif d'agir comme il se doit.

Des recherches sont en cours pour comprendre la réponse des anticorps à de nouveaux traitements et des mesures sont susceptibles d'être développées pour prévenir ou éliminer les anticorps durant le traitement. Ceci s'ajoutera à la complexité des protocoles de thérapie génique, mais ne devrait être nécessaire que durant le traitement, donc pour la plupart des personnes, une seule fois dans leur vie.

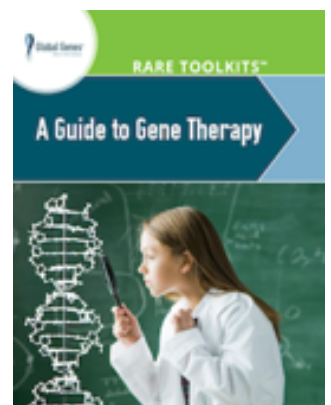
La plasmaphérèse, ou échange plasmatique thérapeutique (EPT), est un exemple de traitement permettant de gérer les anticorps. Il s'agit d'un processus de transfusion sanguine au cours duquel on prélève le sang du patient dans une veine, on remplace le plasma contenant les anticorps par du plasma filtré ou non affecté avant de renvoyer le sang. Voici un exemple de cette procédure :

<https://www.verywellhealth.com/plasma-exchange-ms-treatment-2440905>

### Plus de lecture sur les thérapies cellulaires et géniques

Il existe de plus en plus de ressources en ligne permettant d'en apprendre davantage sur les thérapies cellulaires et géniques. Votre association nationale contre la maladie de Pompe ou le spécialiste qui vous suit peut vous délivrer des informations, et vous pouvez également en trouver sur des sites Web tels que :

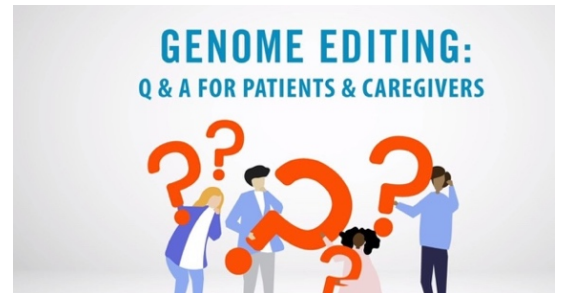
1. Science of gene therapy brochure – vous pouvez télécharger cette brochure sur <https://sparktx.com/scientific-platform-programs/about-gene-therapy/>
2. Cette vidéo d'ASGCT : [www.asgct.org/education/pompe-disease](http://www.asgct.org/education/pompe-disease)
3. La boîte à outils Global Genes axée sur la thérapie génique <https://globalgenes.org/wp-content/uploads/2018/11/Guide-to-Gene-Therapy-Toolkit-spread-DIGITAL-1.pdf>



# Thérapie génique : La vidéo Réponse à vos questions

présentée sous forme de questions-réponses, présentée par la National Organization for Rare Disorders (NORD).

Le dernier ajout à la [vidéothèque NORD sur les maladies rares](#) est un ensemble de quatre vidéos sur l'édition du génome.



## Informations sur les essais cliniques

Il existe plusieurs groupes de recherche étudiant la thérapie génique dans la maladie de Pompe, chacun à des stades différents. Certains de ces traitements potentiels ont déjà été évalués au cours d'essais cliniques, tandis que d'autres sont au stade préclinique et sont testés chez l'animal.

Des informations sur les études de recherche recrutant des patients atteints de la maladie de Pompe sont disponibles sur des sites Web internationaux et nationaux, tels que :

- [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)
- [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

et sur le site Internet de l'IPA [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org).

### Remerciements

Nous tenons à remercier nos conseillers médicaux pour leurs contributions ainsi que pour l'examen de ce document :

Dr Pim Pijnappel, Centre médical universitaire Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas .

Pr émérite Arnold Reuser, Centre médical universitaire Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas.

**Clause de non-responsabilité :** l'IPA ne fait la promotion d'aucun(e) des produits, médicaments, traitements ou informations mentionnés dans ces pages. Les articles figurant sur le site Internet de l'IPA sont uniquement proposés à des fins d'information. Nous vous conseillons vivement de parler de tous médicaments, traitements et/ou produits avec votre médecin.