

# LES THERAPIES GENIQUES BASEES SUR LE VAA A NOTRE PORTE : COMPRENDRE LEUR FONCTIONNEMENT

[www.medscape.org/curbside/neuromuscular-gene-therapy-french](http://www.medscape.org/curbside/neuromuscular-gene-therapy-french)

**Dr Francesco Muntoni** : Bonjour, je suis Francesco Muntoni, de l'University College de Londres. Je vous souhaite la bienvenue dans ce programme intitulé « Les thérapies géniques basées sur le VAA à notre porte : comprendre leur fonctionnement ». Aujourd'hui, le professeur Benedikt Schoser du service de neurologie, de l'Université Ludwig Maximilian de Munich qui se présentera dès maintenant et commencera avec la première partie de ce programme.

**Dr Benedikt Schoser** : Merci Francesco pour cette présentation très aimable, et bien sûr, c'est un plaisir pour moi de participer à ce programme avec vous. Mesdames et Messieurs, j'aimerais commencer par vous donner un peu plus de contexte, puis nous allons aborder la discussion plus en détail.

Tout d'abord, nous devons discuter des différents types d'approches de thérapie génique. Il y a trois éléments. Normalement, il peut s'agir de l'ajout, de l'extinction ou de la correction d'un gène. Qu'est-ce que cela signifie ? La correction (editing) génétique est une technique qui rectifie des morceaux d'ADN en modifiant ou en supprimant des informations dans le gène de la personne affectée. C'est la partie la plus fréquente et la plus intéressante pour nous.

Qu'est-ce que l'extinction génique ? Ici, du matériel génétique délivré empêche ou inhibe l'activité d'un gène déjà présent dans la cellule, ce qui diminue souvent la quantité d'une protéine spécifique produite. Et l'ajout ou la correction de gène consiste à ajouter un gène fonctionnel qui contient les instructions permettant à la cellule de produire davantage ou de produire une protéine spécifique dont elle a besoin. Voici les trois éléments clés dont nous devons discuter.

Alors, comment cela fonctionne-t-il ? En bref, nous avons des possibilités supplémentaires pour emballer le matériel et les transmetteurs dans différentes cellules. Nous avons les vecteurs courants, comme l'adénovirus ou le virus adéno-associé (VAA), et il existe des systèmes de lentivirus, ainsi qu'un système de virus herpès simplex, ce sont ceux que nous utilisons. Aujourd'hui, nous allons nous concentrer sur le virus adéno-associé, car c'est le plus élégant dans ce contexte.

Quels sont les composants du vecteur viral ? Bien sûr, nous avons quelque chose qui est appelé « capsid », ou l'enveloppe du virus, qui contient du matériel génétique et qui détermine le tropisme cellulaire ou la spécificité de la cible que nous voulons atteindre. Et puis, bien sûr, nous y intégrons le transgène qui nous intéresse. Il est encadré en quelque sorte par une « cassette régulatrice », c'est-à-dire d'éléments qui contrôlent l'activation et la désactivation de l'expression du transgène. Des choses très importantes, et je vais y revenir plus tard.

Si nous examinons la thérapie de remplacement génique, elle repose sur l'utilisation d'un vecteur basé sur un virus tel que le VAA pour potentiellement délivrer le gène corrigé à la cellule cible. Elle peut donc cibler spécifiquement certains types de cellules via le type de VAA que nous utilisons. Elle peut également être réalisée par des promoteurs spécifiques au tissu qui stimulent l'expression d'une protéine fonctionnelle humaine dans les cellules cibles. C'est parfois subdivisé, et nous y reviendrons plus tard. Si le muscle est ciblé, c'est notre principal intérêt, ou bien la cible peut être le foie, ou bien le cœur, et bien sûr également les neurones. C'est très important, car des thérapies de remplacement génique sont en cours de développement pour le traitement potentiel de tous ces types de cellules, et par conséquent,

nous avons parfois besoin de ces promoteurs spécifiques aux tissus et aux types de cellules, qui sont très spécifiques pour le virus VAA. Il est très important de commencer par cela.

Comment la transfection est-elle réalisée ? Comment introduire un virus contenant un transgène dans une cellule ? Tout d'abord, c'est cette particule, ce transgène, et le vecteur est reconnu par les récepteurs de surface cellulaire glycosylés.

Ici, le vecteur est introduit dans la cellule par les endosomes, puis l'endosome se décompose et une étape très importante se produit : l'entrée par le pore nucléaire et le décodage de l'ADN thérapeutique qui pénètre dans le noyau de la cellule. Dans le noyau cellulaire, l'ADN forme un épisome circulaire à double brin, qui est maintenant prêt pour la transcription.

La transcription s'ensuit et produit de l'ARNm, qui débouche sur un transcrit qui migre vers le cytoplasme pour la traduction. Enfin, les protéines fonctionnelles sont synthétisées, puis le cercle peut être répété et sera répété dans différentes cellules. Il s'agit d'une approche mécanistique très importante et plutôt simple, d'une certaine manière, pour déterminer comment une synthèse fonctionnelle des protéines est administrée à une thérapie de remplacement génique. Il s'agit d'un mécanisme très important.

Et, bien sûr, je pense qu'à ce stade, je confie la parole à mon cher collègue, Francesco Muntoni. Il nous donnera plus de détails sur les sérotypes naturels et les tropismes que nous voulons envisager pour nos traitements. Francesco.

**Dr Muntoni** : Très bien Benedikt, merci. Je pense que c'était une introduction très utile pour ce que j'ai à dire parce que, comme Benedikt l'a mentionné, la capsid du VAA dicte dans une certaine mesure la fonte de ces vecteurs VAA. Et sur cette diapositive, vous verrez le nombre de capsides de thérapie à base de VAA qui ont été utilisées et d'où elles proviennent. Par exemple, il y a dans ce tableau entre VAA1 et VAA12. Ensuite, vous pouvez voir où ces derniers ont été isolés à l'origine ; ces VAA, par exemple, certains chez les singes, d'autres chez l'homme.

Il est intéressant de noter que, pour compléter ce que Benedikt a dit, dans ce tableau, vous vous rendez compte que le principal récepteur et le co-récepteur de chacun de ces VAA sont différents, et que par conséquent, il n'est pas surprenant que ces différents VAA aient une biodistribution différente chez l'homme. Et sur la droite, vous voyez les tropismes : les tropismes préférentiels. Je pense qu'il est juste de dire qu'à ce jour aucun VAA ne fait une seule chose dans une seule cellule. Mais je pense qu'en raison du récepteur, il existe un ciblage préférentiel dans différents tissus humains.

Sur la diapositive suivante, vous trouvez un exemple de la façon dont la différence de tropisme et les différents vecteurs VAA ont été utilisés dans des essais neuromusculaires et neurologiques, et il en existe un certain nombre. Il s'agit d'études en cours, ou terminées. Et il existe des essais cliniques sur l'administration de VAA au cerveau. Prenons l'exemple du premier ; il s'agit d'une mucopolysaccharidose de type IIIA. Il s'agissait d'un vecteur VAA9 administré par voie intraveineuse. Ensuite, vous parcourez cette liste et dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une thérapie génique pour *SOD1* sera administrée par voie intrathécale. Je pense que vous pouvez donc descendre dans la liste et réaliser combien de thérapies géniques sont actuellement en cours d'essai clinique, avec celle qui est en vert, pour l'amyotrophie spinale qui a déjà été approuvée et qui est approuvée dans la plupart des pays occidentaux. Et vous avez les sérotypes qui ont été utilisés dans ces différents types d'intervention.

Les deux diapositives suivantes s'attachent un peu plus à ce qui est un aspect émergent qui est aussi important que de s'assurer que la thérapie génique VAA, bien sûr, fonctionne et délivre un transgène efficace et améliore la santé du ou des patients. Cependant, il est bien sûr important

de reconnaître certains aspects liés aux charges virales faibles ou élevées qui sont utilisées avec ce VAA, car s'ils ne sont pas reconnus, ils peuvent entraîner des événements indésirables significatifs et vice versa. Si vous savez ce que vous cherchez, vous pouvez contribuer à assurer un résultat optimal. Je pense que cette diapositive particulière n'est qu'un exemple de la façon dont il est important de s'assurer que le patient, par exemple, n'a pas été précédemment exposé au VAA parce que, ou au VAA que vous souhaitez utiliser, parce que cela pourrait entraîner un événement indésirable, mais peut également empêcher le transgène de délivrer le gène que vous souhaitez à ce patient.

Ensuite, il existe des toxicités qui sont mieux décrites dans la diapositive suivante concernant l'immunité innée et l'immunité adaptative. Permettez-moi de vous présenter des exemples de situations dans lesquelles cet événement pourrait se produire et de situations dans lesquelles vous devez vous en préoccuper. En général, même si je ne suis pas au courant de problème survenu le jour de l'inclusion, on n'a pas encore décrit d'événements aigus, autrement dit d'événements immédiats.

Cependant, les événements de douleur à la perfusion au cours de la première semaine sont fréquents. Certains sont assez génériques, par exemple, les nausées, les vomissements, la fièvre, un malaise, ne sont probablement pas une surprise totale, en raison du nombre élevé de particules virales.

Au cours des deux premières semaines, l'immunité innée peut être prévalente, elle s'apparentera à une réponse humorale précoce contre la protéine de la capsid virale. À l'extrémité la plus grave du spectre, la personne peut avoir, heureusement très rarement, une macroangiopathie thrombotique, et elle sera souvent associée à une faible numération plaquettaire et finalement à une lésion rénale. Plus fréquemment, le nombre de plaquettes est faible, il y a des lésions et une atteinte potentielle du muscle cardiaque est due à cette immunité. Il ne s'agit pas nécessairement d'une raison de paniquer, mais en même temps, il y a des choses que vous pouvez vérifier pour vous assurer que votre patient ne va pas dans l'une de ces directions, car comme nous le verrons plus tard, il y a des choses que vous pouvez faire.

Au cours des trois premiers mois, l'immunité innée disparaîtra et, en réalité, l'événement indésirable le plus important que nous reconnaissons aujourd'hui, qui ne sera pas présent dans tous les cas, mais qui n'est pas rare, est l'inflammation du foie. Il s'agit d'une réponse immunitaire contre la capsid virale, mais elle est désormais médiée par les lymphocytes T. Ensuite, selon le type de transgène que vous utilisez et le génotype du patient, si le patient est complètement dépourvu d'une protéine particulière, cela peut être pertinent, il peut donc y avoir, chez certains patients, la reconnaissance que la protéine que vous introduisez est une protéine étrangère.

Je pense donc que cela résume les éléments à surveiller, et je pense que nous pouvons maintenant passer, si vous le souhaitez, à un échange d'expérience entre Benedikt et moi-même. Je pense que je vais peut-être lancer la discussion avec Benedikt et lui demander ce qui rend la thérapie génique VAA différente de toute autre approche à laquelle vous avez participé.

**Dr Schoser** : Merci Francesco pour cette merveilleuse deuxième partie de l'introduction. Je pense qu'il faut soulever des points très importants.

Oui, pour votre question, l'une des principales différences observée réside dans le fait que nous voulons obtenir une expression continue de notre transgène, et le VAA est un modèle plutôt élégant avec lequel travailler. Par conséquent, nous pouvons débiller de nombreuses informations différentes, et ce que vous avez indiqué, vous voyez dans combien de maladies différentes il est maintenant utilisé. Cela signifie donc que c'est faisable, que nous pouvons échanger des informations, les transmettre dans cette capsid et les transférer dans nos

cellules cibles de la bonne manière. C'est pour cette raison qu'il est si fréquent d'utiliser des vecteurs VAA et non les autres, car ils sont plus problématiques.

Il y a un élément que j'aimerais souligner ici. Au moins ce que nous savons aujourd'hui, c'est qu'il n'y a pratiquement pas d'intégration génomique, et c'est l'une des principales différences entre les VAA et le lentivirus et d'autres. De plus, il pourrait y en avoir, mais c'est limité. Il s'agit là d'un élément très utile pour nous dans le traitement de nos très jeunes patients. C'est l'objectif clé que nous poursuivons en traitant le plus tôt possible et en améliorant le traitement. Par conséquent, ce VAA a suscité un intérêt important au cours des 10 dernières années. De plus, nous apprenons, patient par patient, de nouvelles informations.

Francesco, quelles sont les maladies ou les anomalies génétiques typiques que nous traitons ? Vous en avez indiqué quelques-unes, mais quel est l'intérêt clé pour vous ?

**Dr Muntoni** : Il y a les cibles faciles, puis il y a des aspects plus complexes. En théorie, vous pourriez traiter différents types d'affections. Je vais donner quelques exemples spécifiques. Mais, classiquement, il existe des limites à ce que l'on peut mettre dans ce transgène. Mais plus important encore, il est plus facile de faire face à des affections récessives, car le remplacement du gène défectueux restaure ce que le patient ne peut pas produire. L'amyotrophie spinale est probablement l'un des exemples les plus répandus. Je pense que plusieurs milliers de personnes sont désormais traitées dans le monde réel avec ce système. Il s'agit d'un exemple typique.

Cela ne veut pas dire que la thérapie génique par VAA ne serait pas susceptible de traiter une pathogenèse plus complexe, et je prends l'exemple de la mutation dominante causant la SLA dans le gène *SOD1*, où la thérapie génique par VAA a été utilisée, mais cette fois-ci, non pas pour réexprimer le gène défectueux, mais pour désactiver l'allèle mutant. Je pense donc que les maladies dominantes sont également susceptibles d'être traitées. Cependant, je pense qu'il serait juste de dire que parmi la liste que j'ai présentée, environ 98 % de ces exemples sont récessifs, car je pense que pour diverses raisons, les complications sont beaucoup moins nombreuses dans les maladies récessives.

Mais j'ai fait allusion brièvement à la taille, mais je n'ai pas mis l'accent sur cette taille parce que je pense qu'il s'agit d'un aspect important. Encore une fois, dans le ou les essais cliniques auxquels vous avez participé ou que vous connaissez sur les troubles neuromusculaires, quelles sont les implications de la taille du transgène qui peut être utilisé ?

**Dr Schoser** : Oui, c'est un [aspect] important. Ainsi, la capacité d'emballage du virus, c'est toujours ce que nous examinons et ce qui nous intéresse. Nous savons qu'il s'agit là d'une limite peut-être très claire pour le virus VAA : notre capacité à introduire des transgènes est limitée. Mais ici au moins pour de nombreux gènes récessifs, et même si vous considérez maintenant la maladie de Duchenne comme un traitement lié à l'X, nous avons maintenant des méthodes qui nous permettent de rechercher des séquences et des parties de ces séquences. Ces séquences sont très importantes, et il existe d'autres séquences flanquantes que l'on peut même supprimer ou dont on peut se débarrasser, de sorte que l'on peut y transmettre un microgène, et c'est l'une des approches actuellement utilisées pour la maladie de Duchenne, où nous disposons maintenant d'une microdystrophine qui donne naissance à une protéine fonctionnelle dans la cellule. Cela permettra donc de remédier en partie à la situation, car bon nombre de nos gènes, même récessifs, sont déjà des gènes de grande taille. Pensez à la titine, à la nébuline, à tous ces gènes de myopathie structurelle que nous aimerions traiter. Ce sont des géants. Le nom de certains d'entre eux en témoigne. Dans ce cas, nous pouvons à peine emballer l'ensemble du gène dans un vecteur VAA. Nous devons réduire sa taille aux éléments essentiels et évaluer son efficacité.

Pour d'autres, c'est vraiment utile. Ainsi, pour la maladie de Pompe, vous pouvez intégrer l'ensemble du gène *GAA* dans un vecteur, qui peut alors être transmis dans son intégralité. Il s'agira d'une adaptation gène par gène, maladie par maladie, mais nous disposons désormais des outils nécessaires. C'est peut-être la différence avec un recul de 5 ou même 10 ans. C'est un des éléments.

En ce qui concerne la question suivante, est-ce que tout le monde peut recevoir une thérapie génique, Francesco ? Pensez-vous que c'est notre avenir, même si nous vieillissons et qu'il y a peut-être des maladies dont nous voulons nous débarrasser ? Pourrions-nous continuer à bénéficier de la thérapie génique à l'avenir ? Le cancer de la prostate serait peut-être un problème auquel nous pourrions faire face en tant qu'hommes, ce genre de choses.

**Dr Muntoni** : Merci de m'avoir rappelé que nous vieillissons. Tout le monde peut-il bénéficier d'une thérapie génique ? Je pense qu'en réalité, ce n'est probablement pas le cas, et ce pour plusieurs raisons. Et je vais passer en revue quelques-uns des arguments qui me viennent à l'esprit. Le plus évident est le fait qu'une personne puisse déjà avoir été en contact avec ce sérotype particulier de VAA dans le passé.

L'autre aspect est lié au fait qu'il peut y avoir des comorbidités spécifiques. Je donne un exemple. Nous savons maintenant, malheureusement, à la suite de problèmes survenus dans certains essais cliniques, que les comorbidités... Je donne un exemple : Supposons qu'une personne souffre d'une atteinte hépatique chronique. Eh bien, induire des lésions dans ce foie par la thérapie génique VAA pourrait aggraver considérablement le processus pathologique. De même, en cas d'atteinte cardiaque déjà avancée, je pense que nous sommes en train de déterminer les limites de ce qui est sûr et de ce qui ne l'est pas en cas de comorbidités préexistantes importantes, bien entendu.

Je pense que la seule autre situation à laquelle je peux penser et que j'ai également rencontrée est de s'assurer qu'au moment où vous... même chez un individu sans comorbidités structurelles complexes ou supplémentaires. Je suis pédiatre, donc la plupart de mes patients sont des enfants, et par conséquent, les enfants, les infections virales, et ainsi de suite, ce n'est pas rare qu'ils ne soient pas réunis. Assurez-vous donc qu'au moment de l'administration de la thérapie génique, l'enfant n'a pas été exposé à une autre infection virale, c'est utile. En outre, il y a des intervalles entre l'administration de la vaccination, en particulier une vaccination vivante, et la possibilité de procéder à une thérapie génique.

Mais en dehors de cela, je pense que c'est clair. Je pense que, encore une fois, l'exemple de l'amyotrophie spinale est probablement... juste parce qu'elle est l'une des plus utilisées à l'heure actuelle dans le champ neuromusculaire, la majorité des personnes que vous voyez sont à même de recevoir la thérapie génique.

La question liée à certains des éléments que vous avez cités plus tôt, Benedikt, le fait qu'il s'agisse d'un vecteur non intégré, présente des avantages en termes de sécurité et des inconvénients potentiels en fonction de l'organe cible. Peut-on administrer une thérapie génique par VAA plusieurs fois, et quelles sont les implications, peut-être pour différents problèmes ou différentes maladies ?

**Dr Schoser** : Oui. C'est en effet un aspect que nous devons désormais prendre en compte dès le début, d'une certaine manière, de tout nouvel essai clinique ; pour considérer que la stabilité de notre transgène et du plasmide ne dure pas toute la vie. Bien sûr, c'est notre espoir. Mais nous observons déjà, et nous examinons l'hématologie parce qu'ils ont jusqu'à 10 ou 15 ans d'avance, donc nous en savons un peu plus à ce sujet. Cependant, le sang est un tissu complètement différent de ce à quoi nous faisons face, les neurones et les nerfs périphériques, et les muscles.



Quoi qu'il en soit, pour l'instant, nous n'avons pas quelque chose de complètement en place. Nous avons des pensées sur la façon dont nous pouvons effectuer un nouveau traitement. Actuellement, si vous avez reçu une thérapie génique par VAA, vous développerez normalement des anticorps hautement durables contre la capsid du virus : ainsi, quel que soit le type de VAA, vous aurez des titres élevés d'anti VAA2, VAA8, VAA10. Par conséquent, vous seriez considéré comme non traitable ou non éligible pour tout nouveau traitement, mais également pour une seconde dose parce que votre système immunitaire, comme vous l'avez très bien expliqué, a différents éléments qui vont surmonter cette nouvelle étape de traitement et diminuer l'efficacité de ce type de traitement.

Mais comme nous l'avons bien sûr appris, et nous le savons grâce à d'autres maladies auto-immunes, il existe des options de traitement. Il se peut qu'il ne s'agisse pas actuellement de la première intention des médicaments pharmacologiques, mais cela viendra également. Cependant, actuellement, l'immunoabsorption ou la plasmaphérèse et des éléments comme ceux-ci pourraient ramener les titres du virus à des valeurs presque normales, de sorte qu'un nouveau traitement serait possible dans des cas exceptionnels. Nous y viendrons assez rapidement, je suppose.

Les médicaments bloquant le récepteur Fc néonatal constituent l'un des derniers développements en la matière. Il pourrait s'agir peut-être d'un [développement] encore plus récent. Nos stéroïdes s'aligneraient même avec certains d'entre eux. Par conséquent, il pourrait y avoir des moyens et nous devons le montrer dans le cadre d'un essai clinique pour voir comment nous pouvons réduire ce taux et si nous trouvons une fenêtre de temps spécifique dans laquelle nous pouvons à nouveau traiter. En plus de ce retraitement, nous devons également mettre en place une immunosuppression pendant cette phase.

Francesco, j'aimerais vous défier un peu plus à ce sujet. Que savons-nous actuellement sur le pourcentage de patients séropositifs pour différents VAA à des âges très différents ? Je pense qu'il s'agit là d'un point important : la fourchette du pourcentage de vecteur VAA au cours de l'âge pourrait changer et constituer un obstacle pour un premier traitement avec la thérapie par vecteur VAA.

**Dr Muntoni :** Merci. Il s'agit d'une question très pertinente, et bien sûr, il s'agit d'une cible mobile parce que nous testons de plus en plus de patients dans différents groupes, pas seulement dans différents... Des études ont déjà été menées, par exemple, aux États-Unis, concernant différents sérotypes. Cependant, en Europe, ces études ne sont apparues que depuis quelques années, et nous en savons beaucoup moins à ce sujet. La plupart des études ont été réalisées dans la population caucasienne, et je pense donc qu'il s'agit d'un phénomène qui peut varier d'une région à l'autre. Il est donc un peu difficile de donner un chiffre général.

Je peux dire que pour certains essais de thérapie génique VAA pour lesquels nous sommes peut-être mieux informés, par exemple le VAA9 pour l'atrophie musculaire spinale, le nombre d'enfants inéligibles au cours des premiers mois ou de la première année de vie est très faible, certainement inférieur à 10 %.

Toutefois, si l'on passe ensuite à certains essais recrutant des adolescents, par exemple, avec le VAA9, on observe des fréquences différentes de positivité au VAA, par exemple aux États-Unis et en Europe, certains pays européens comptant déjà près de 40 ou 50 % d'adolescents ayant déjà été exposés au VAA9.

Il s'agit d'un problème qui est de plus en plus caractérisé maintenant qu'il existe une raison particulière de le faire, et je pense qu'il s'agit d'un problème que nous devons affronter. Et je pense, comme vous l'avez dit, qu'il y a des efforts en cours pour essayer d'envisager la ré-administration du VAA, mais bien sûr, après la thérapie génique, cela est difficile, car la charge virale administrée est énorme pendant une thérapie génique par VAA. Mais dans le cas d'une

exposition naturelle au VAA, les taux d'anticorps sont très différents. Je pense qu'il serait plus facile d'administrer un VAA avec un traitement approprié à quelqu'un qui a été exposé naturellement et qui a un titre de VAA légèrement ou modérément élevé qu'à quelqu'un qui a déjà reçu une thérapie génique par VAA, mais petit à petit, nous espérons y arriver.

Je pense que nous pouvons passer maintenant à certains aspects pratiques, quel est le processus de thérapie génique dans votre établissement ? Est-elle pratiquée dans une unité spécialisée, dans une unité de soins intensifs, dans une salle de consultation externe ? Comment faites-vous ?

**Dr Schoser** : Bien sûr, nous ne le faisons pas dans une unité très spécialisée. Nous le faisons dans notre unité d'hospitalisation, parce que nous pensons qu'au moins les 24 premières heures, il est bon d'avoir la personne à proximité. Mais nous avons dû établir la manière de procéder car nous devons, bien sûr, préparer le matériel à la pharmacie, puis il doit être transporté dans un véhicule spécial, comme pour les chimiothérapies, une approche très similaire à la nôtre, de sorte que nous avons mis en place une pratique opérationnelle standard. Au bout de 24 heures, nous transférons normalement les patients à notre centre de soins ambulatoires. Ils devront faire une autre prise de sang et d'autres procédures comme celle-ci au cours des jours suivants, mais ils repartiront ensuite chez eux. C'est vraiment comme ça que ça se passe et je pense que c'est la même chose dans votre unité.

**Dr Muntoni** : La procédure a été quelque peu déplacée de l'unité de soins intensifs vers le centre de recherche clinique, où il y a un espace confiné, dans une pièce unique où l'on a le contrôle. Bien que le VAA soit une méthode sûre, il existe des réglementations de contrôle des infections qui suggèrent qu'un environnement contrôlé est nécessaire. Pour nous maintenant, l'établissement de recherche clinique offre cette possibilité.

**Dr Schoser** : Puis que nous sommes sur ce sujet, quel type de complications avez-vous vu et quelles sont celles qui peuvent survenir ?

**Dr Muntoni** : Je pense que certaines complications sont très fréquentes et qu'elles ne sont pas très graves. Cela dit, comme nous avons affaire à des personnes qui sont atteintes d'une maladie, il y a tout de même des effets indésirables qui présentent un intérêt particulier. Et je vais donner l'exemple des nausées et des vomissements, en particulier chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne. La raison pour laquelle je dis cela est que, comme vous le savez, les personnes atteintes de la dystrophie musculaire de Duchenne seront, en plus de recevoir ces stéroïdes pour cette raison, sous corticostéroïdes chroniques.

Cependant, si les personnes commencent à vomir et [ne peuvent] pas continuer à prendre les corticoïdes, cela entraîne deux problèmes supplémentaires. L'un d'entre eux est que l'immunosuppression que nous voulons pour le patient recevant la thérapie génique VAA a disparu. Deuxièmement, ces personnes souffrent d'une inhibition chronique des glandes surrénales et ne peuvent donc pas réagir de manière physiologique à un stress, même modéré, sur l'axe des glandes surrénales. Je pense donc que nous sommes particulièrement prudents dans cette situation. Je dois dire qu'il s'agit d'un problème très rare. Mais je pense qu'en l'absence de traitement, cela serait très désagréable. Cela nous permet donc, en tant que médecins, de faire quelque chose d'utile.

La deuxième chose à laquelle nous faisons très attention, que je n'ai jamais observée personnellement, c'est la microangiopathie thrombotique, et j'espère ne jamais y être confronté, mais en même temps, nous sommes conscients du fait que cela pourrait se produire, et nous suivons donc réellement le patient de très près dans les deux premières semaines pour les

aspects dermatologiques afin de déceler une crénation des globules rouges et d'autres aspects qui pourraient suggérer un début. Le mot-clé est début. Lorsque vous faites face à ce problème au tout début, il est beaucoup plus facile de le gérer.

Ensuite, bien sûr, il y a l'atteinte hépatique, qui est bien connue. Elle arrive. Et je pense que nous reconnaissons maintenant qu'il existe au moins deux phases. Une atteinte hépatique précoce qui est probablement plus liée à l'immunité innée précoce, et qui semble répondre généralement assez bien aux corticoïdes, mais en fonction de la gravité, nous utilisons différents régimes de corticoïdes dans de nombreux essais cliniques. Cela est très bien expliqué. Et selon mon expérience, elle répond assez bien aux stéroïdes. Et je ne suis pas conscient que quelqu'un ait jamais présenté une insuffisance hépatique aiguë à la suite de ce problème. Je pense qu'il peut alors y avoir la deuxième vague qui est plus chronique et je pense qu'elle répond souvent aux corticoïdes, mais la réponse aux corticoïdes peut être moins immédiate et certains patients nécessitent des corticoïdes de manière assez chronique. Encore une fois, cela se produit rarement, mais en même temps, ce sont les moments où vous pouvez faire quelque chose pour votre patient.

Je pense que je n'ai pas eu de problème lié au cœur. Parfois, il y a une légère élévation de la troponine en cas de problèmes multiples. Nous ne le comprenons vraiment pas, mais je pense que de mon point de vue, si le patient a une bonne fonction cardiaque, nous le surveillerons, mais je n'ai pas connaissance pour l'instant d'un patient qui avait une bonne fonction cardiaque lors de la présélection et qui a fini par avoir un gros problème après la thérapie génique VAA pour l'une des maladies neuromusculaires. Mais à partir de là, il ne s'agit pas de vérifier, c'est différent, nous avons donc vérifié, mais jusqu'à présent, et la littérature le suggère, à moins que vous ne souffriez d'une cardiomyopathie importante qui nécessite beaucoup d'attention, je pense que je n'ai rien vu ou lu de particulièrement inquiétant à ce sujet.

Là encore, une attention particulière est accordée aux patients qui sont CRIM négatifs, c'est-à-dire qui présentent une mutation complète perte de fonction, sans aucune production de cette protéine particulière. Je pense que chez ces patients, certainement dans le cas de la maladie de Duchenne, cela se produit très rarement, mais il y a eu des cas où des personnes atteintes de la maladie de Duchenne ont eu une réaction assez violente à la thérapie génique VAA, avec un rejet supplémentaire vraiment immunitaire du transgène.

Là encore, avec le temps, nous apprenons quels sont les génotypes pour lesquels une expression résiduelle de la protéine est vraiment utile. Et cela, dans une certaine mesure, a aidé le domaine de l'amyotrophie spinale, car toutes les personnes atteintes d'amyotrophie spinale porteuses de *SMN2* ne sont jamais CRIM négatives. Cependant, dans certaines pathologies et avec différentes mutations, cela doit probablement être examiné avec un peu plus de soins.

Une question que j'ai juste pour conclure cette série de questions concerne un aspect particulier et assez unique de la thérapie génique. Vous y avez brièvement fait allusion de manière indirecte, mais je pense qu'il est probablement important de le souligner à nouveau, à la fois pour nos collègues et pour les familles. Si vous avez une personne qui a reçu une thérapie génique pour l'une des affections que vous traitez, cette personne pourrait-elle être recrutée dans un autre essai clinique, pas nécessairement un essai de thérapie génique VAA, mais un autre essai clinique à l'avenir ?

**Dr Schoser** : Oui, c'est une très bonne question, parce que nous y viendrons à l'avenir, je pense. Actuellement, des travaux sont en cours, mais il s'agit d'une thérapie génique réalisée par un vecteur VAA et combinée à un traitement par oligonucléotides antisens. Au moins à ma connaissance, mais j'ai des connaissances limitées, donc je sais que je dois faire attention, je ne sais pas si quelqu'un a commencé à donner deux types de vecteurs différents à une même



personne jusqu'à présent. Je ne sais pas, il se peut qu'il y ait quelqu'un, mais pas à ma connaissance, et je l'envisagerais actuellement.

La question évidente est de savoir pourquoi nous ne pouvons pas associer le VAA2 au 8 et 9 et tout rassembler et cibler de nombreux organes en même temps. Eh bien, je pense que nous aurons alors un impact très important sur le système immunitaire, et je suppose que l'organisme réagirait très fortement contre ce type d'invasion ; par conséquent, personne n'a vraiment fait ce travail. Mais cela pourrait être envisagé à l'avenir, dans le cas d'un traitement au VAA8 et d'une immuno-absorption, de commencer un retraitement avec un vecteur d'un sérotype différent. Cela pourrait être quelque chose que je pourrais envisager.

**Dr Muntoni** : Je pense que ce n'est qu'au moment du consentement qu'il faut mentionner aux familles que le fait d'avoir participé à un essai de thérapie génique pourrait exclure, peut-être pas, mais pourrait empêcher la participation à un ou plusieurs essais cliniques futurs, car nous ne savons pas ce que sont les critères d'inclusion des autres essais cliniques à venir. Je pense que c'est quelque chose que nous constaterons certainement.

**Dr Schoser** : Absolument. Je pense, Francesco, que nous pourrions passer une heure de plus pour discuter de nombreux points supplémentaires. C'est toujours très agréable pour moi d'apprendre en discutant avec vous. Il y a toujours de nouveaux aspects. Je vous remercie donc de vous être joint à moi dans le cadre de cette approche, afin d'en dire un peu plus à nos collègues sur les travaux en cours, sur les différents types d'aspects et sur le vecteur VAA. Nous devons à présent remercier le public pour sa participation à cette activité, et s'il vous plaît, le public est le bienvenu pour répondre aux questions et aux questions qui suivront.

*Ceci est une transcription qui n'a pas été révisée.*

#### **Avis de non-responsabilité**

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur [www.medscape.org/viewarticle/991176](http://www.medscape.org/viewarticle/991176)

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur [medscape.org](http://medscape.org). Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC