

Projet de traitement de la cardiomyopathie de l'ataxie de Friedreich par thérapie génique - Pr Patrick Aubourg et Dr Hélène Puccio



Dans les maladies héréditaires dont la mutation du gène conduit à une perte de fonction de la protéine encodée par ce gène (c'est le cas de l'ataxie de Friedreich), l'apport d'une copie du gène normal dans les cellules du ou des organes concernés par la pathologie représente une approche thérapeutique possible et potentiellement efficace, si l'apport du gène normal est faite avant que ne surviennent des lésions irréversibles du ou des organes atteints.

Dans le cas de l'ataxie de Friedreich, et pour à la fois en traiter l'atteinte cardiaque et l'atteinte neurologique, il faut apporter le gène codant pour la frataxine dans le cœur (dans les cellules appelées cardiomyocytes), et dans certaines cellules du système nerveux (les neurones des ganglions postérieurs, de la moelle épinière et du cervelet).

Le meilleur moyen d'apporter **un gène thérapeutique** dans un organe repose toujours aujourd'hui sur l'utilisation de virus « modifiés ». On en garde leur capacité à pénétrer dans des organes et des cellules (le terme consacré est « infection »), d'y introduire du matériel génétique permettant ainsi d'y faire exprimer la protéine ou l'enzyme codée par ce gène (ici la frataxine) ; mais ces virus ont été modifiés de telle sorte qu'ils ne puissent pas se multiplier et devenir infectieux (se propager à d'autres organes que ceux ciblés, infecter d'autres individus). Parmi ces « virus-médicaments », d'importants progrès ont été faits pour utiliser différents types (on parle de sérotypes) d'un virus qui n'est à l'origine d'aucune pathologie chez l'homme : les virus adeno-associés (AAV pour adeno-associated virus).

Dans un modèle de **souris présentant une atteinte cardiaque** très similaire à celle observée chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich, mais plus sévère, plus précoce et qui conduit au décès des souris à l'âge de 12 semaines, **Hélène Puccio et son équipe ont montré qu'une seule injection d'un vecteur AAV codant pour la frataxine permettait non seulement de prévenir**

la cardiomyopathie quand l'injection du vecteur était faite juste avant le début des symptômes d'atteinte cardiaque ; mais plus important encore, de guérir au sens vrai du terme cette atteinte cardiaque quand l'injection du vecteur AAV était faite après le début des symptômes d'insuffisance cardiaque chez ces souris.

NB : Des études sont en cours pour traiter cette fois-ci l'atteinte neurologique dans un autre modèle de souris d'ataxie de Friedreich.



Ces résultats obtenus chez la souris sont suffisamment encourageants pour proposer d'ici 2 ans un **essai clinique de thérapie génique chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich ET présentant une cardiomyopathie évolutive encore cependant à un stade précoce.** On sait qu'au moins 40% des patients atteints d'ataxie de Friedreich décèdent d'une atteinte cardiaque, et ce bien avant que leur atteinte neurologique ne devienne très sévère.

Grâce à l'effort conjoint de **cardiologues américains et français** ayant suivi de manière prospective l'atteinte cardiaque d'au moins 200 patients, on va pouvoir **définir quel patient atteint d'ataxie de Friedreich est à risque de développer une atteinte cardiaque sévère et donc quels patients pourraient bénéficier de ce traitement par thérapie génique.** Une attention toute particulière est donnée aussi à la **qualité de vie espérée, attendue après ce traitement** puisque dans un premier temps, on ne traitera que l'atteinte cardiaque des patients (voir article qui suit sur la qualité de vie).

Cet essai de thérapie génique devrait débuter dans 2 ans et concerner 50 patients (la moitié des patients étant traités en France, l'autre moitié aux USA). Cet essai est conçu de telle sorte que s'il est couronné de succès, l'ensemble des patients atteints d'ataxie de Friedreich dans le monde puisse bénéficier de ce nouveau traitement.

Le délai de 2 ans avant le début de l'essai est justifié par un ensemble de résultats précliniques nécessaires afin d'obtenir une autorisation d'essai clinique de l'ANSM en France et la FDA aux USA :



- 1) s'assurer que le type de vecteur AAV utilisé chez la souris soit aussi efficace chez le singe (l'animal le plus proche de l'homme pour le tester) pour cibler la frataxine dans le cœur
- 2) déterminer chez le cochon (meilleur modèle animal pour étudier l'effet d'un traitement sur le cœur) la dose de vecteur qu'il faudra injecter pour être efficace chez l'homme
- 3) faire des études de toxicologie (c'est à dire injecter 10 fois la dose de vecteur prévue chez l'homme) chez le rat
- 4) fabriquer le vecteur AAV selon de nouveaux procédés qui permettront de traiter tous les patients avec le même lot de vecteur ; tous les patients seront traités avec le même lot de « vecteur-médicament ».

NB : vous serez tenus au courant de l'avancée des travaux par l'AFAF.