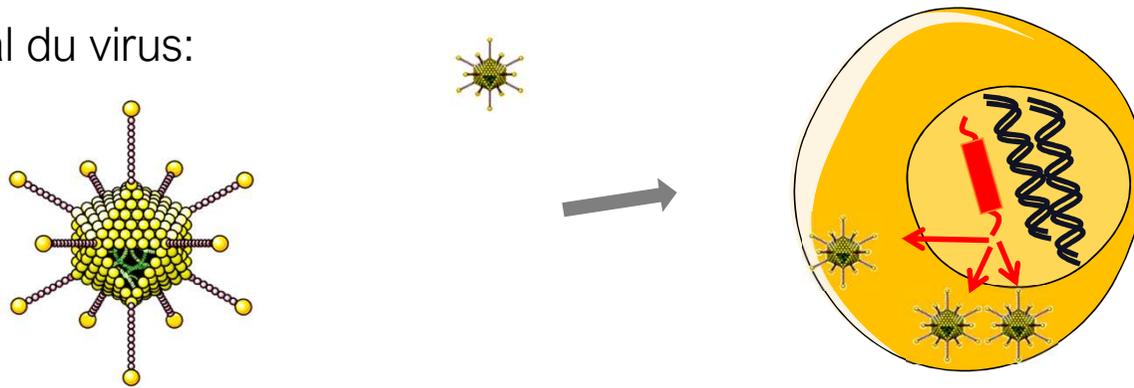


# La thérapie génique

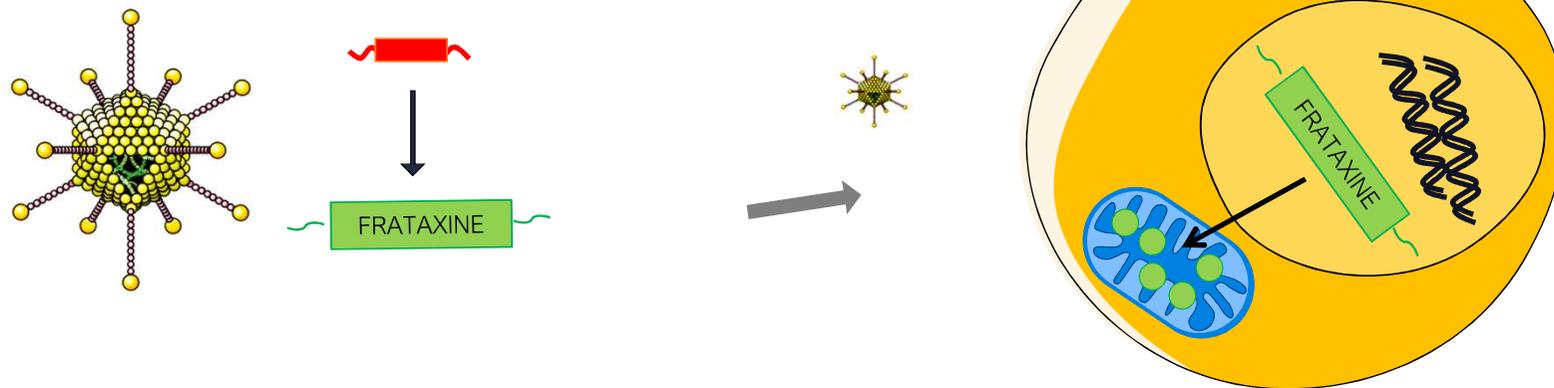
Introduction de matériel génétique sain dans une cellule pour corriger les effets du gène défectueux

Les virus adéno-associés (AAV) sont utilisés afin d'introduire le gène dans les cellules

Cycle normal du virus:



VIRUS désactivé et avec gène médicament:



# La thérapie génique: les avantages, les inconvénients

## Avantages

- TG peut traité une maladie génétique
- Pourrait ralentir, stopper ou reverser la maladie
- Devrait guérir pendant longtemps- on espère la vie entière
- Un seul traitement – pas de traitement répété

## Inconvénients

- Risque de réaction immunitaire
- Irréversible – on ne peut pas l'arrêter s'il y a un problème
- Pas d'interrupteur ON/OFF
- Très cher à développer et à fabriquer
- Une deuxième administration, si la première ne marche pas, n'est pas possible pour l'instant

# Les difficultés en Thérapie Génique

- Dose thérapeutique
  - Dose suffisamment haute pour atteindre tous les tissus/cellules
  - Augmenter les capacités de fabrication
  - Haute dose: profile de sécurité
  - Améliorer l'administration pour toucher tous les tissus
- Effet à long terme
- Prévention or intervention: améliorer la recherche clinique, les essais thérapeutiques et le recrutement
  - Petite cohorte
  - Trouver les critères cliniques pour mesurer la réussite de l'administration et l'effet clinique
- La feuille de route pour le développement: aller d'un petit labo académique à un environnement industriel
- Coût très très très élever

# Les espoirs/les défis – des exemples de maladies génétiques

- Deux exemples de maladies génétiques avec des résultats extraordinaires
  - L'amyotrophie spinale (SMA)
  - La myopathie myotubulaire (MTM)
- Points communs:
  - Nouveaux-nés avec une maladie très sévère (mort avant 2 ans) - assistance respiratoire
  - Très peu de vecteur (volume et dose)
  - Considération éthique : ratio bénéfice/risque très différents
- La myopathie de Duchenne – Téléthon/AFM
  - Enfants, adolescents et jeunes adultes – beaucoup de vecteurs à fabriquer
  - Corriger tous les muscles (cœur, muscle squelettique, diaphragme)- administration difficile, dose élevée, risque de réaction immunitaire
  - Maladie lentement évolutive

**Alors pour l'ataxie de Friedreich?**

# Est-ce que l'AF est un bon candidat pour la thérapie génique

## OUI

- AF est une maladie monogénique
- FXN suffisamment petite pour tenir dans les vecteurs AAV
- Les patients ont tous un peu de FXN dans leur corps
  - Moins de risque de réponse immunitaire
- Pas besoin de traiter tous les tissus à priori – neurones (et pas tous) et muscle cardiaque

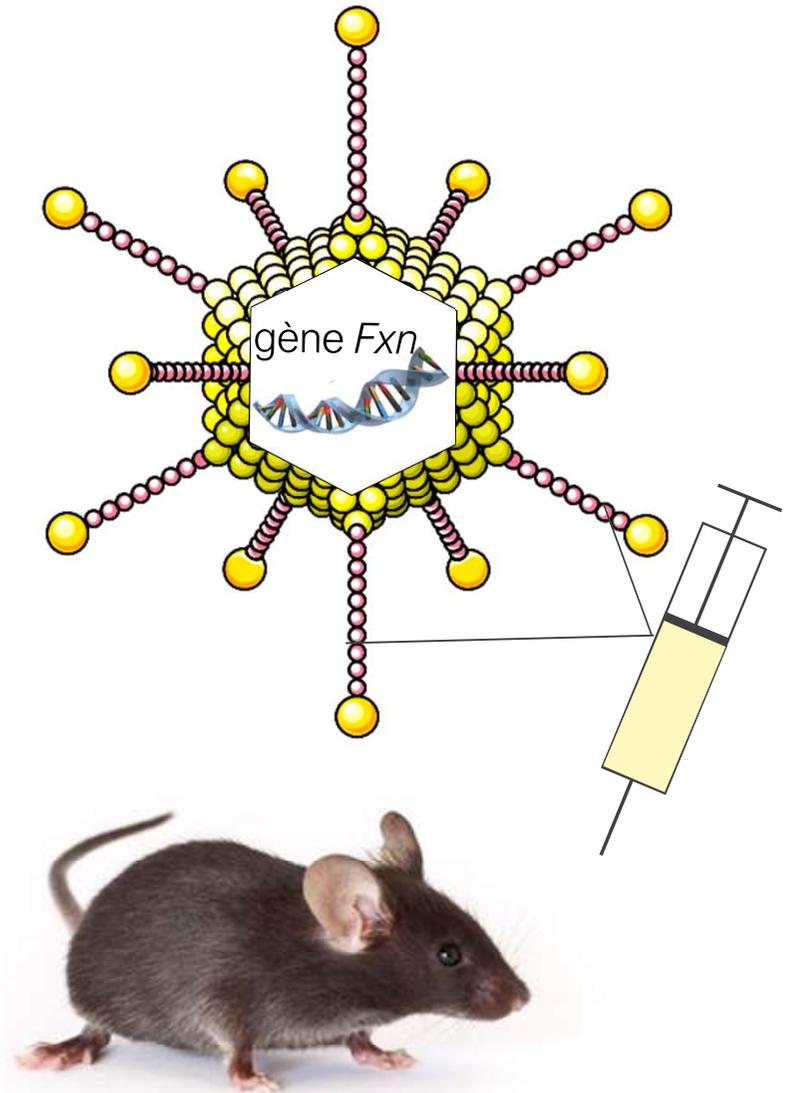
## NON

- Risque de réaction immunitaire contre le virus
- La frataxine doit aller dans la mitochondrie
- La frataxine n'est pas sécrétée par les cellules – chaque cellule doit être corrigée
- Certains tissus sont difficiles à atteindre

# La thérapie génique pour l'Ataxie de Friedreich

Preuve de concept dans la souris

- 1) Aspect cardiaque 2013-2014
- 2) Aspect neurologique 2017-2018



Beaucoup de monde sur les approches thérapies génique pour l'AF



ALORS POURQUOI PAS ENCORE  
EN CLINIQUE?

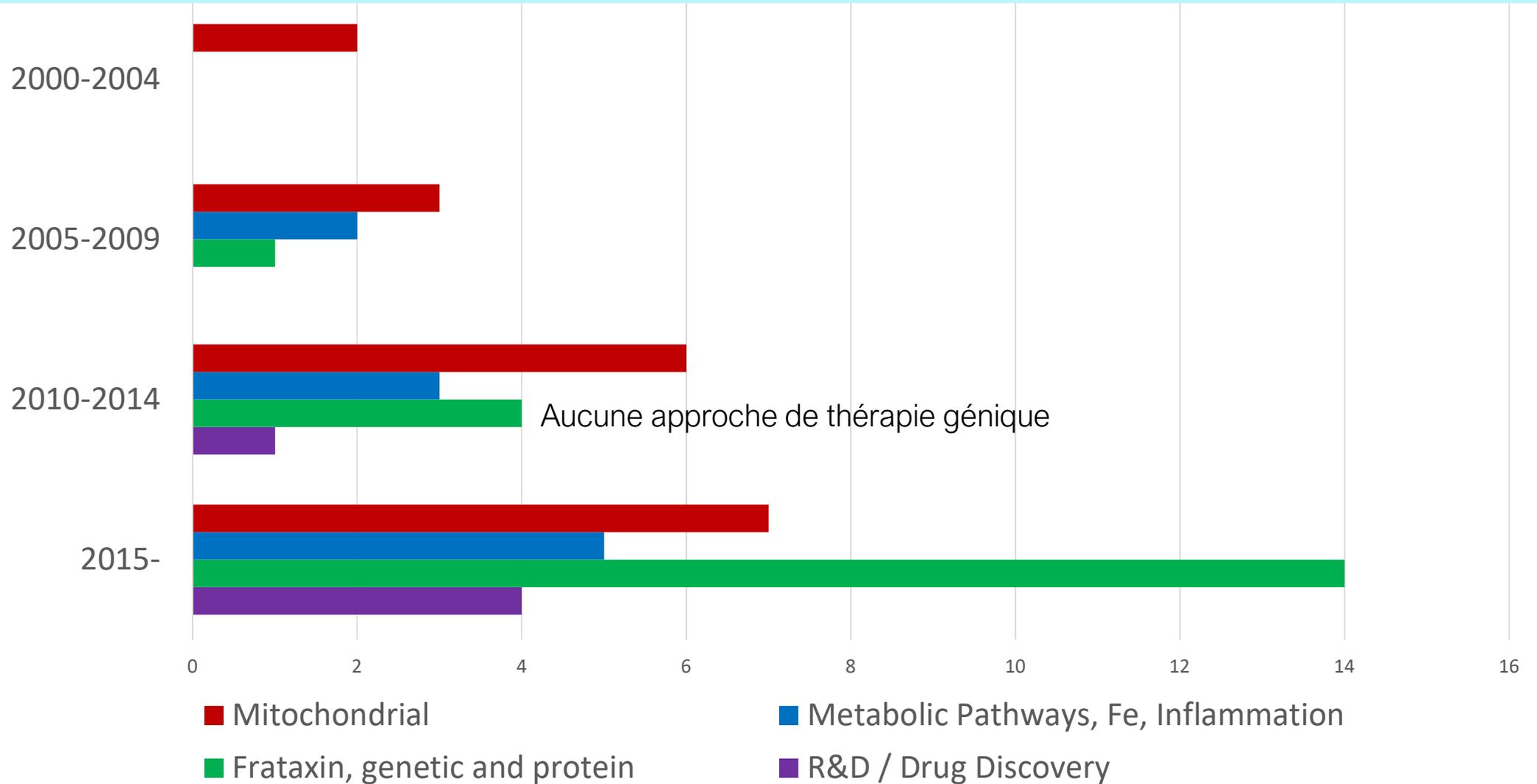


Caltech

# Des questions encore à résoudre avant un essai clinique

- Quelle quantité de frataxine ? Peut-on l'administrer dans tous les tissus nécessaires? Quel sera le mode d'administration?
  - Les vecteurs actuels sont-ils suffisant pour atteindre tous les tissus?
  - Quel pourcentage de neurones, cellules cardiaque doit-on corriger pour avoir un effet bénéfique?
- Est-ce trop de frataxine est dangereux?
  - À court terme, à long terme?
- Comment optimiser le gène ou le vecteur pour réduire les risques?
- Comment produire le vecteur médicament en grande quantité?
- Quel type d'immunosuppression doit-on utiliser pour augmenter les doses ou permettre la re-administration?
- Comment évaluer la distribution et l'effet thérapeutique (ou non) chez les patients?

# Les biotech et les pharma qui travaillent sur l'AF



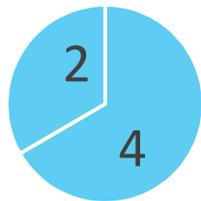
# Les biotech et les pharma qui travaillent sur l'AF

2000-2004



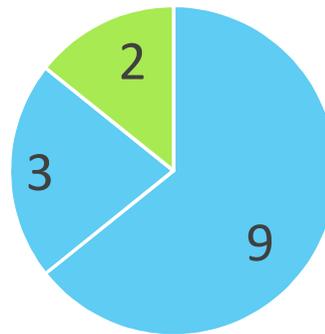
■ Small

2005-2009



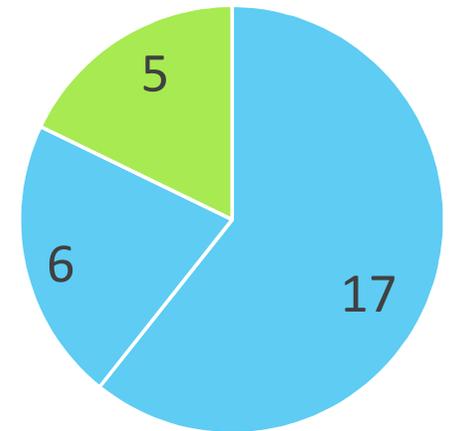
■ Small ■ Medium

2010-2014



■ Small ■ Medium ■ Large

2015-2019



■ Small ■ Medium ■ Large

# Les espoirs: Les médicaments innovants de thérapie génique approuvés

**Gendicine** : C'est le premier médicament de ce type qui a été mis sur le marché, en Chine, en 2003. Il s'agit d'un avec une chimiothérapie pour le traitement de cancers nasopharyngés réfractaires.

**Glybera** : C'est le premier médicament de ce type qui a été mis sur le marché, en Europe, en 2012. Il s'agit d'un vecteur adéno-associé pour le traitement de la déficience en lipase. Il s'agit d'un vecteur adéno-associé.

**Imlygic** : Approuvé en 2015, il s'agit d'un vecteur adéno-associé pour le traitement de la dystrophie rétinienne liée à la mutation RPE65.

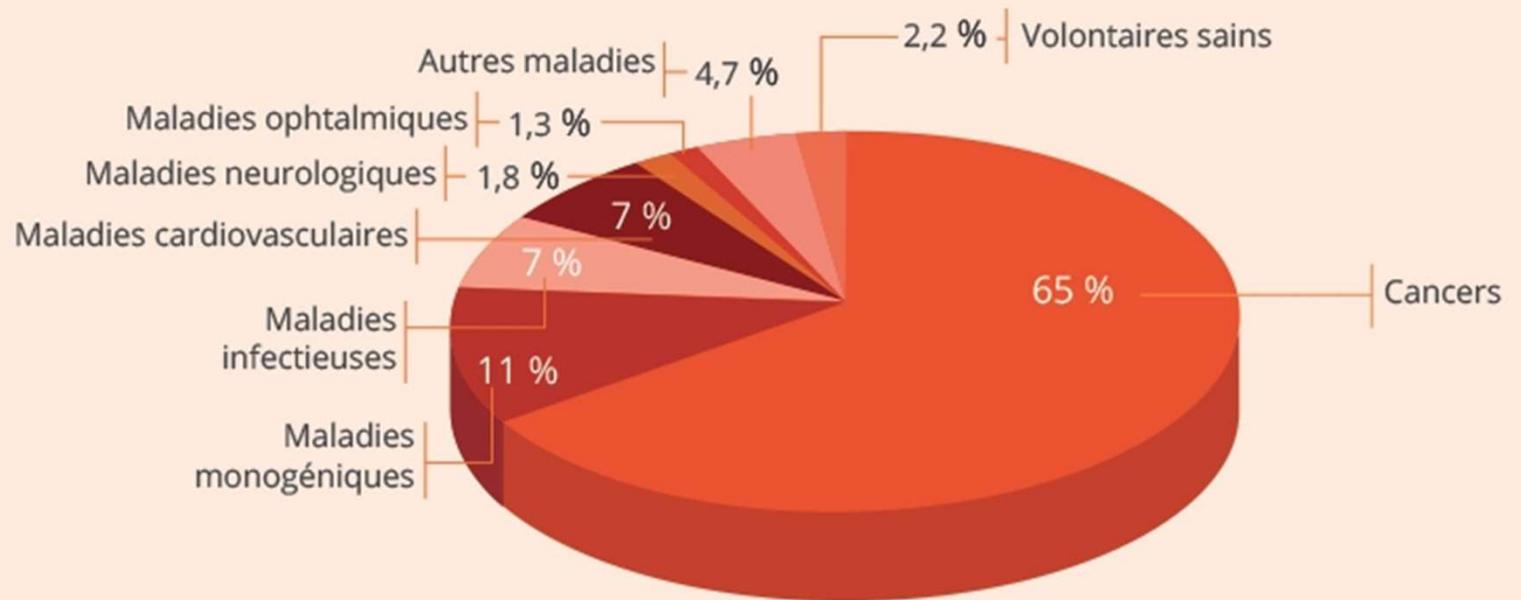
**Strimvelis** : C'est le premier médicament de ce type qui a été mis sur le marché, en Europe, en 2007. Il a été approuvé pour le traitement de la déficience en adénosine déaminase exprimant le gène ADA.

**Zalmoxis** : Indiqué pour le traitement de la déficience en adénosine déaminase, il s'agit d'un vecteur adéno-associé pour le traitement de la déficience en adénosine déaminase.

**Kymriah et Yescarta** : Ce sont des médicaments de thérapie génique approuvés pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens.

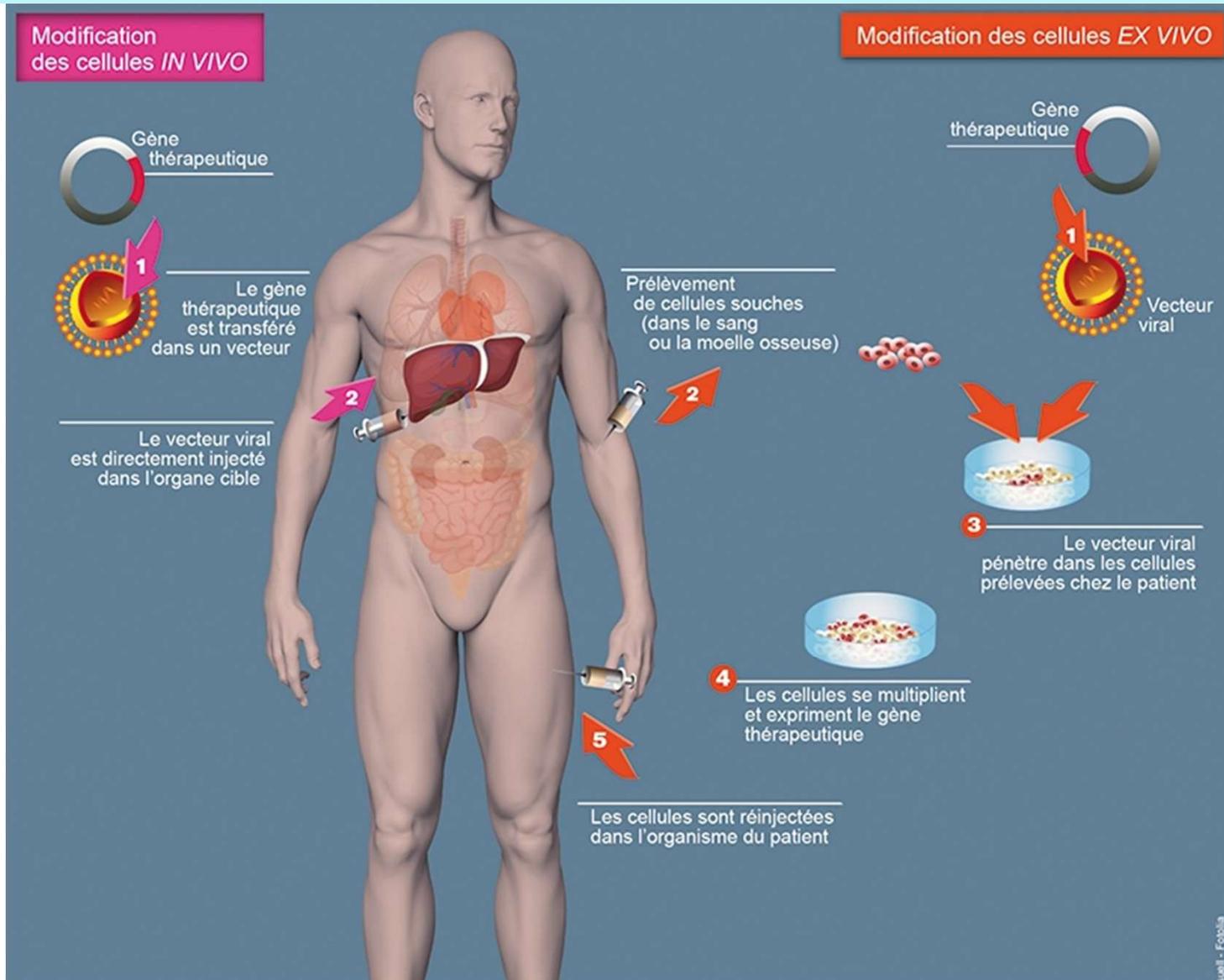
**Luxturna** : Ce vecteur adéno-associé est indiqué dans la dystrophie rétinienne liée à la mutation RPE65. Il a été approuvé aux Etats-Unis fin 2017.

**Indications visées par les essais cliniques de thérapie génique (1989-2017)**



Source : The Journal of Gene Medicine Clinical, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide

# Différentes stratégies de thérapie génique

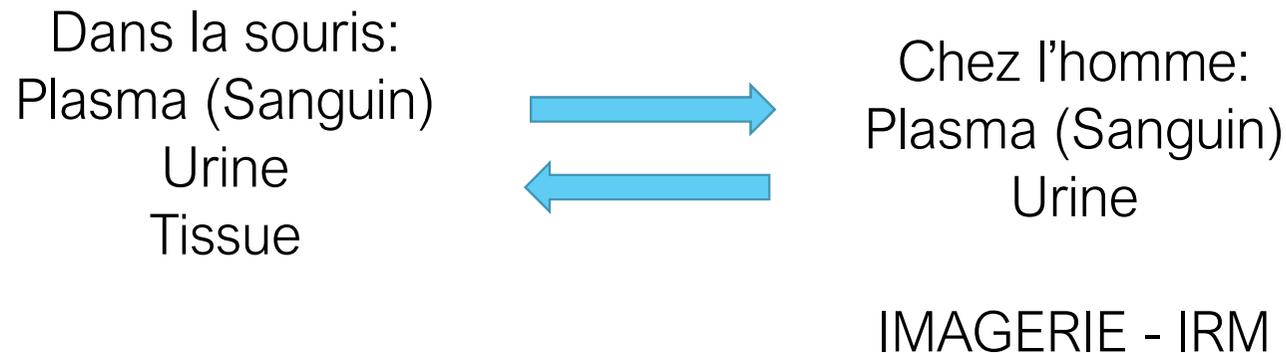


# Recherche de Biomarqueurs

Un biomarqueur peut être utilisé pour le dépistage, le diagnostic, l'évaluation de la réponse ou de la tolérance à un traitement.

- une caractéristique mesurable, indicatrice de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses à une intervention thérapeutique.
- glycémie (diabète) ou le cholestérol, mais aussi de l'imagerie cérébrale

## Des biomarqueurs pour évaluer les approches thérapeutiques



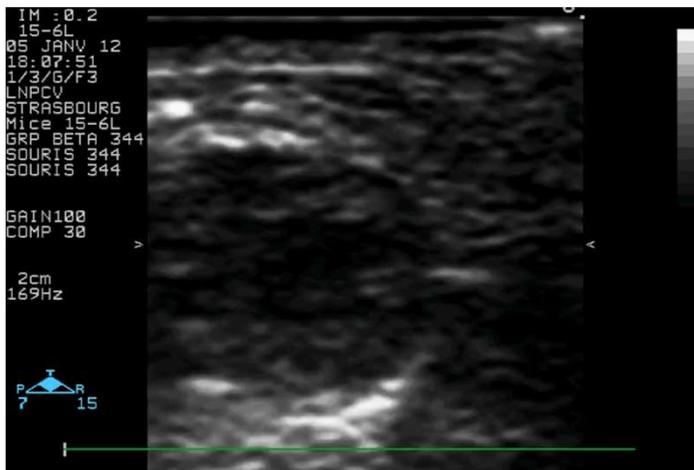
# Questions sur les essais cliniques

- Pourquoi avoir des essais cliniques avec le placebo?
  - Sécurité, sécurité, sécurité, efficacité, efficacité, efficacité, accès
  - Imaginez un monde avec de multiples traitements pour l'AF – vous voudriez connaître pour chaque traitement le profil risqué/bénéfique pour décider quel est le médicament le plus approprié pour vous.
- Pourquoi les essais sont-ils si longs?
  - La sécurité et l'efficacité – sur le court et long terme
  - L'AF est une maladie lentement progressive avec beaucoup de variabilité d'un jour à l'autre – cela prend 1-2 ans pour savoir si un médicament change l'histoire naturelle de la maladie
- Pourquoi les critères d'inclusions sont-ils restreints ou limités à une population particulière (adultes ou "marchant")?
  - Réduire la variabilité, s'assurer que nous mesurons les mêmes effets chez tous, pour réduire le temps, le nombre de patients et les résultats "faux négatifs"

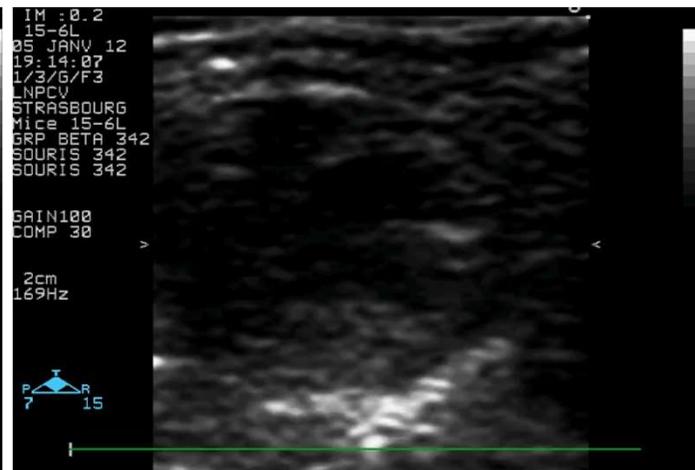
# Correction du phénotype cardiaque chez la souris malade

Echocardiographie du ventricule gauche 1 semaine après traitement

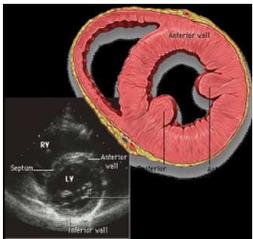
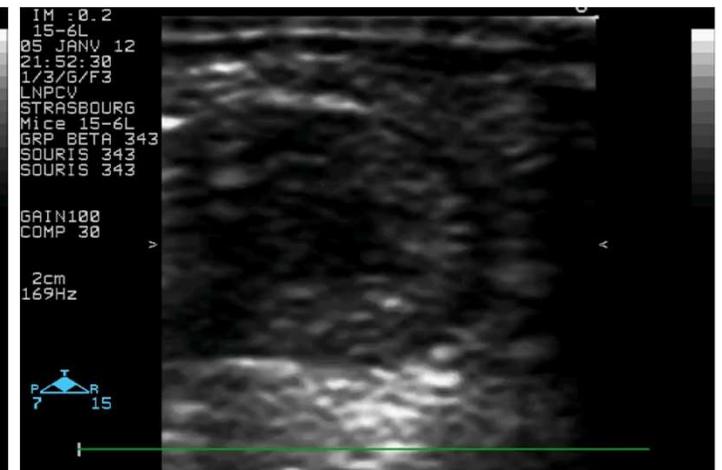
Souris non malade



Souris malade  
Non traitée



Souris malade  
Traitée



→ Besoin de corriger 50% des cellules du cœur pour avoir une correction complète du phénotype

# Prévention de l'apparition des symptômes neurologiques chez la souris malade

## Etude pré-symptomatique

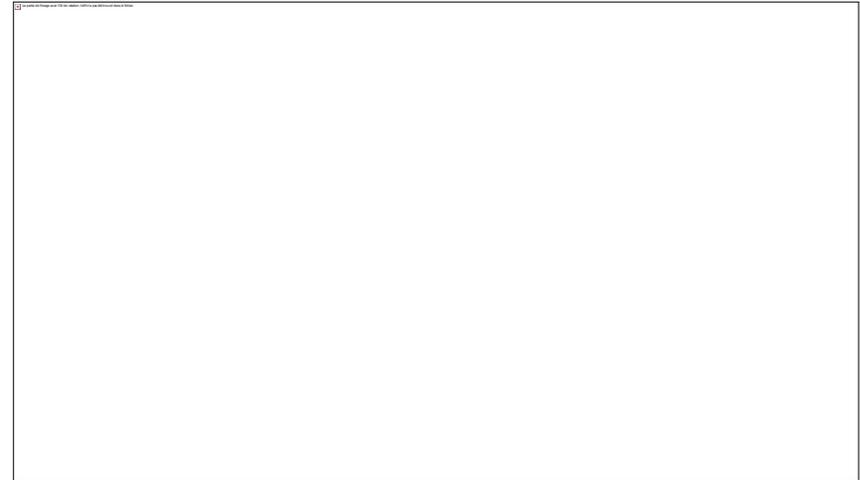
- Injections des souris à 3.5 semaines IV
- AAV9-FXN-HA à une dose de  $5 \cdot 10^{13}$ vg/kg

Souris non malade à 8 semaines



- + autres tests de comportements
- + analyses cellulaires et moléculaires

Souris malade non traitée à 8 semaines



Souris malade traitée à 8 semaines



# Correction du phénotype neurologique chez la souris malade

## Etude post-symptomatique

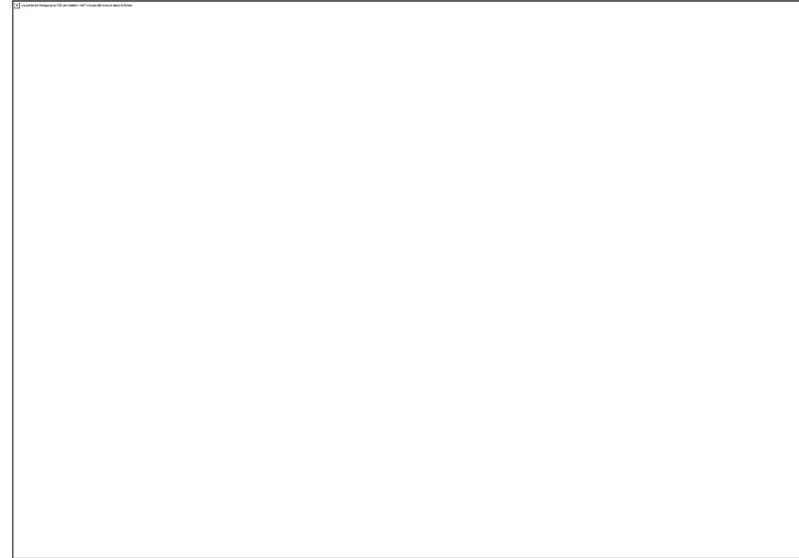
- Injections des souris à 7.5 semaines par IV
- AAV9-FXN-HA à une dose de  $5 \cdot 10^{13}$ vg/kg et d'AAVrh10 en intracérébral à  $1 \cdot 10^{10}$ vg/kg

Une semaine post-traitement :

Souris malade non traitée à 8,5 semaines



Souris malade traitée à 8,5 semaines



- + autres tests de comportements
- + analyses cellulaires et moléculaires

# Correction du phénotype neurologique chez la souris malade

## Etude post-symptomatique

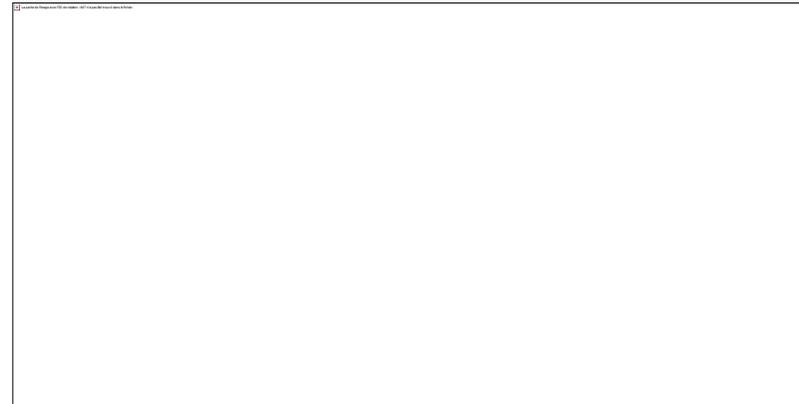
- Injections des souris à 7.5 semaines par IV
- AAV9-FXN-HA à une dose de  $5 \cdot 10^{13}$ vg/kg et d'AAVrh10 en intracérébral à  $1 \cdot 10^{10}$ vg/kg

Une semaine post-traitement :

Souris malade non traitée à 8,5 semaines

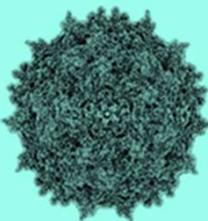


Souris malade traitée à 8,5 semaines



Chez la souris

- Optimisation du vecteur
- Etude de la dose-réponse



# Développement préclinique

Etude chez le gros animal pour évaluer la faisabilité de l'approche par thérapie génique

- Mode d'administration du vecteur contenant le gène médicament
- Toxicité



## Biotech Privées

Voyager  
Adverum  
Agilis (PTC)  
Bamboo (Pfizer)

## Recherche Académique

IGBMC  
Univ Canada  
Univ Floride

