

## **Avancées de la thérapie génique dans l'AF : réflexions - Jane Larkindale\***

*-Juillet 2018-*

\*Vice-Présidente Développement de la Recherche, Friedreich Ataxia Research Alliance (FARA-USA), avec

- Jen Farmer, Felicia Rosa (FARA)
- Hélène Puccio (IGBMC),
- Juliette Dieusaert, Madeleine Schmeder, Claudie Baleyrier (AFAF).

Dans le journal « Molecular biology » du 5 Juin 2018, le laboratoire d'Hélène Puccio de l'INSERM a publié un article exposant les résultats très prometteurs d'une thérapie génique sur un nouveau modèle souris. Ce travail donne beaucoup d'espoirs en la thérapie génique pour l'AF.

**Est-ce un traitement proche chez l'homme actuellement ? Pas encore... Alors pourquoi est-ce si long ?**

### **1- Des résultats prometteurs...**

Ce nouveau modèle souris a permis de supprimer complètement la production de frataxine dans certaines cellules spécifiques du système nerveux, notamment les cellules concernées par l'AF. Ces souris développent alors des symptômes neurologiques semblables à ceux de l'AF, bien que plus sévères avec une progression plus rapide puisqu'il n'y a plus du tout de frataxine dans les cellules contrairement à ce qui se passe dans l'AF. Une approche de thérapie génique par l'introduction d'un gène correcteur de frataxine humaine porté par un virus adéno-associé (virus non pathogène) a été développée dans ce modèle souris. Elle apporte une nette amélioration de l'ataxie, ce qui démontre que chez les souris, avec le rétablissement de la production de frataxine dans les cellules, certains symptômes de l'AF chez la souris peuvent être réversibles.

### **2- Des souris aux hommes...**

Les expériences ont été faites sur des souris, qui ne sont pas un modèle parfait pour la maladie humaine. Cette réversibilité des symptômes est bien sûr très encourageante mais le transfert de cette étude ne peut se faire actuellement directement aux humains.

Il reste encore des **ETAPES** à franchir pour pouvoir comprendre si et comment cette thérapie peut fonctionner chez les humains de façon sûre et efficace.

Il faut d'abord tester des animaux dont la **taille** et la **physiologie** est plus proche de l'homme. Ces animaux sont le rat pour les essais de toxicité, le singe pour la taille et la physiologie, et éventuellement le porc pour les aspects cardiologiques. Ce travail ne peut se faire facilement dans un cadre académique, car très coûteux et contraignant sur les autorisations ; seuls quelques laboratoires sont autorisés pour ce type de manipulations

### **3-Trouver LA dose, efficace et sûre...**

Jusqu'à présent dans les essais de thérapie génique, une seule dose est administrée à un patient donné car, contrairement à une thérapie pharmacologique, le vecteur exprime le gène médicament pendant plusieurs années. Par ailleurs, une deuxième administration pourrait entraîner une réponse immunitaire. Il est donc important de trouver LA bonne dose avant de traiter quiconque.

Et la thérapie doit être curatrice et non toxique ... De nombreuses études sont donc nécessaires pour s'assurer de la **sécurité** du gène candidat (nous connaissons les conséquences du manque de frataxine, mais trop de frataxine pourrait aussi être délétère) ainsi que du virus utilisé comme vecteur d'introduction du gène.

Il faut aussi pouvoir acheminer le traitement (dans ce cas le virus médicament) uniquement aux organes touchés chez les humains : le cerveau, la moelle épinière, etc. Les souris étant beaucoup plus petites, les thérapies géniques y pénètrent mieux et se distribuent autrement dans les tissus visés.

### **3- Le passage aux essais cliniques**

**Les agences de régulation** s'assurent que les traitements sont produits selon certains standards, pour obtenir une version du médicament sans composés dangereux et à une dose reconnue comme efficace.

Ensuite les agences de régulation (la Food and Drug Administration aux USA, l'Agence européenne du médicament en Europe) revoient toutes les données et si la thérapie est jugée sûre et potentiellement efficace dans des modèles animaux, elle pourra alors enfin être testée par **des essais cliniques chez l'homme**.

**Les essais cliniques comportent plusieurs phases.**

- Essai de phase I : le produit est-il sûr ?
- Essai de phase II : le produit a-t-il un effet bénéfique ?
- Essai de phase III : le produit a-t-il un effet thérapeutique sur un plus grand effectif ?
- Essai de phase IV : phase de pharmacovigilance

Nous les développerons dans un prochain article.

### **5-Le développement du traitement à grande échelle ...**

Et pendant que tout ce travail se poursuit, il faut découvrir comment produire ce traitement « proprement » à grande échelle. Sa prescription par les médecins ne pourra donc se faire qu'après une assez longue période où la thérapie aura prouvé qu'elle apporte plus d'avantages que de risques et d'effets secondaires et que tous les problèmes législatifs et financiers de mise sur le marché auront été réglés (dont le coût...).

### ***EN CONCLUSION***

**La thérapie génique dans l'AF est une voie très prometteuse dans laquelle se sont engagés plusieurs équipes et laboratoires travaillant sur des thérapies similaires mais subtilement différentes, dont aucune n'a cependant encore atteint le stade des essais cliniques, même si on les espère pour bientôt.**

Les travaux du laboratoire d'Hélène Puccio sont une avancée majeure dans le domaine d'avenir des thérapies géniques. Et on en comprend l'espoir qu'il soulève ! Il reste encore beaucoup de travail à accomplir avant que la thérapie génique ne soit disponible.

Ne vous découragez pas ! La recherche avance à grands pas depuis 10 ans. Cette piste intéresse de grands laboratoires qui, avec les scientifiques, sont passés à la vitesse supérieure. ET n'oubliez pas que d'autres essais cliniques sont en cours (voir recherches actuelles - tableau FARA) qui viendront compléter les thérapies.

***Décidément le temps des chercheurs ne sera jamais le temps des malades...Les chercheurs le savent aussi... qui aimeraient tant aussi voir aboutir rapidement leurs travaux, suprême victoire !***

***Alors continuons à les soutenir activement de diverses façons et vivons intensément le mieux possible le temps présent, les pieds sur terre, le nez dans les étoiles...***