

Rencontre franco-américaine autour des enjeux des essais cliniques dans le domaine de la thérapie génique

Le génome humain contient environ 25 000 gènes qui contiennent les informations nécessaires pour guider notre croissance, notre développement et notre santé. Bien que la diversité génétique soit importante pour maintenir la santé d'une population, certaines perturbations, suppressions ou mutations de gènes peuvent provoquer des maladies graves, dont la grande majorité ne peut être traitée avec les médicaments disponibles à ce jour. La thérapie génique apparaît alors comme une voie prometteuse pour développer des traitements pour guérir la maladie ou améliorer la capacité des patients à combattre la maladie.

Le principe de la thérapie génique est relativement simple, consistant à transférer ou éditer un gène pour traiter ou guérir la maladie. Alors que la thérapie génique est prometteuse pour le traitement d'un large éventail de maladies, les essais cliniques sont le seul moyen de déterminer leur innocuité et leur efficacité et, finalement, leur capacité à devenir de véritables traitements. La conférence a été l'occasion d'obtenir des informations d'un large éventail de facultés universitaires et d'experts de l'industrie sur les étapes concrètes nécessaires pour rendre les thérapies géniques accessibles aux patients. Il était ouvert à tous, étudiants, professeurs et industriels et a réuni un total de 135 participants.

Stéphanie Cherqui, professeur de pédiatrie à la faculté de médecine de l'*University of California San Diego* (UCSD ou UC San Diego) et l'une des organisatrices du symposium, a ouvert les discussions en décrivant le grand potentiel de la thérapie génique mais aussi plusieurs défis mondiaux majeurs auxquels cette approche a été confrontée au cours des dernières décennies et en train d'être relevés aujourd'hui.

Stéphanie Cherqui mène des recherches pour développer des stratégies de cellules souches et de thérapie génique pour les maladies dégénératives multisystémiques telles que la cystinose, une condition causée par une mutation génétique du gène CTNS, entraînant une accumulation anormale de l'acide aminé cystine dans les organes et les tissus. Elle a obtenu son doctorat en 2002 à l'hôpital Necker (Paris, France) et a été nommée professeure adjointe au *Scripps Research Institute* en 2009. Elle a rejoint l'*UC San Diego* en 2012. Stéphanie Cherqui supervise un nouvel essai clinique de phase I/II dans lesquelles les cellules souches hématopoïétiques des patients (les précurseurs de tous les types de cellules sanguines) sont remaniées à l'aide de techniques de thérapie génique pour introduire une version normale du gène CTNS dans les cellules souches, qui sont ensuite réinjectées dans les patients. Le premier participant à l'essai a été traité en octobre 2019. Le dernier des six patients de l'essai a été traité le mois dernier.

Pendant son doctorat à l'hôpital Necker, Stéphanie Cherqui a travaillé aux côtés de Caroline Sevin, également co-organisatrice du colloque. Caroline Sevin a poursuivi sa carrière scientifique en France en tant que neuropédiatre à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP) et est particulièrement impliquée dans la recherche en thérapie génique au niveau international puisqu'elle dirige aujourd'hui le centre français de référence des leucodystrophies de l'enfant ainsi que le « groupe maladie leucodystrophie » au sein du réseau européen de référence mis en place par l'Union européenne pour soutenir les patients et les familles touchés par les maladies neurologiques rares.

Dès leurs débuts à Paris, Stéphanie Cherqui et Caroline Sevin étaient convaincues que la thérapie génique ferait partie de la médecine du futur, une position qui a guidé leur travail même lorsque les efforts mondiaux pour traduire les preuves de concept en réalités cliniques étaient lents et les résultats mitigés. « Les gens ne croyaient pas à la thérapie génique ou pensaient que c'était de la science-fiction, mais c'est maintenant une réalité réussie », a déclaré le professeur Stéphanie Cherqui en ouvrant les discussions. Ainsi, ce symposium a été l'objet d'échanges sur tous les aspects des essais cliniques en thérapie génique à l'échelle locale et internationale.

Dans son introduction, Theodore Friedmann, MD, professeur émérite de

pédiatrie à la faculté de médecine de l'*UC San Diego*, a souligné le « besoin profond d'une traduction plus efficace et plus rapide des sciences fondamentales à la clinique ». Theodore Friedmann est reconnu pour ses recherches pionnières et ses contributions au développement de la thérapie génique. Il a co-écrit en 1972 un article fondateur dans la revue *Science* sous le titre « Thérapie génique pour les maladies génétiques humaines? ». Il a été récipiendaire du prestigieux *Japan Prize* « dans le domaine des sciences médicales et des sciences médicales », qu'il a partagé en 2015 avec Alain Fischer, qui a été directeur de l'immunologie à l'hôpital Necker à Paris et est crédité d'avoir démontré une expérience clinique de l'efficacité de la thérapie génique en traitant avec succès des enfants souffrant d'un déficit immunitaire génétique dramatique.

« Ce colloque met en lumière un domaine identifié comme de première importance par la France et les Etats-Unis » a déclaré Mireille Guyader, Conseillère pour la Science et la Technologie à l'Ambassade de France aux Etats-Unis. « Ces dernières années, des chercheurs en France, en Europe et aux États-Unis ont obtenu des succès mesurables et ont fait passer de nombreux candidats à la thérapie génique en essais cliniques de phase I, de phase II ou de phase III », notent Clara Devouassoux et Karim Belarbi, co-organisateurs du symposium pour Service français de la science et de la technique. « Nous sommes impatients de faire avancer les discussions. »

Le symposium de deux jours a permis aux médecins, chercheurs et investigateurs de partager leur expérience sur l'évaluation du potentiel de la thérapie génique pour traiter diverses conditions, y compris les erreurs innées du métabolisme, les maladies oculaires, les pathologies neurométaboliques, les troubles neuromusculaires ainsi que le cancer et les maladies du sang. Le milieu universitaire et l'industrie étaient représentés par des conférenciers de *Genethon*, *LEXEO Therapeutics*, *BioEclipse Therapeutics*, *Orchard Therapeutics*, *Sarepta Therapeutics*, *Mahzi Therapeutics* et *Spark Therapeutics*. De plus, des exposants ont représenté la clinique *CIRM Alpha Stem Cell*, *Pharmaron*, *ThermoFisher* et *ClearPoint Neuro*.

La thérapie génique joue déjà un rôle central dans la gestion des maladies causées par une erreur innée du métabolisme, comme la cystinose et la maladie de Danon. La maladie de Danon est causée par la mutation d'un gène appelé *LAMP2* et entraîne un affaiblissement profond des muscles squelettiques et en particulier des

muscles cardiaques. « Danon est l'une des cardiomyopathies les plus graves jamais décrites », a déclaré Eric Adler, MD, directeur de la transplantation cardiaque à *UC San Diego Health*. « Les patients affectés meurent généralement ou nécessitent une transplantation cardiaque au cours de la troisième décennie de leur vie. » La recherche menée sur une décennie par Adler et une équipe de chercheurs de l'*UC San Diego Health* a permis de développer une thérapie génique qui répare le dysfonctionnement causé par les mutations de LAMP2, améliorant ainsi la fonction cardiaque. Un essai national a été lancé en 2019 et devrait se poursuivre jusqu'en 2024 pour évaluer de manière rigoureuse l'innocuité et l'efficacité de cette approche pour les patients.

Les troubles oculaires sont un autre domaine qui évolue rapidement avec la thérapie génique, un domaine dans lequel *Spark Therapeutics* est à l'avant-garde en développant Luxturna, la première thérapie génique approuvée par la FDA pour la neuropathie optique héréditaire de Leber. La session dédiée a permis à Serge Picaud, directeur exécutif de l'Institut de la Vision de Paris, de présenter cette institution qui est l'un des plus importants centres de recherche en Europe sur les maladies de l'œil. L'Institut de la Vision de Paris rassemble des chercheurs, des cliniciens et des partenaires industriels afin de découvrir, tester et développer des traitements au bénéfice des patients malvoyants. Serge Picaud a notamment présenté un essai clinique de phase III pour évaluer les données d'efficacité et de sécurité d'une thérapie génique de nouvelle génération qui pourrait bénéficier à davantage de patients atteints de la maladie de Leber. Des découvertes faites à l'Institut de la Vision de Paris pour des maladies oculaires héréditaires ou des affections plus courantes telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge ont conduit à la création de nouvelles sociétés telles que *Gensight Biologics*, *Pixium*, *Gamut therapies* ou *SparingVision*.

La thérapie génique présente un intérêt non seulement pour les maladies héréditaires, mais aussi pour les maladies les plus courantes à étiologie multifactorielle, dont les maladies neurodégénératives ou les cancers. « L'apport d'un facteur de croissance dans le système nerveux central est une stratégie neuroprotectrice potentielle », a avancé Mark Tuszynski, directeur du Translational Neuroscience Institute de l'*UC San Diego School of Medicine*. Mark Tuszynski est le chercheur principal d'un essai clinique de thérapie génique de phase I dans lequel le

facteur de croissance BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau) est délivré dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs légers (MCI), une condition qui précède souvent la démence. Le BDNF décline tôt dans le cerveau de la maladie d'Alzheimer et il a été démontré dans des études pré-cliniques qu'il protège et améliore les connexions des neurones dans les régions du cerveau susceptibles de dégénérer dans la maladie d'Alzheimer. Six premières personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade précoce ont été inscrites. « Nous sommes impatients d'observer les effets de ce nouvel effort chez les patients », a déclaré Mark Tuszynski.

Sandip Patel, professeur agrégé d'oncologie médicale à la faculté de médecine de l'*UC San Diego*, a présidé la session sur le cancer et les maladies du sang. Il a passé en revue l'importance de la thérapie par les cellules CAR-T (thérapie par les cellules T des récepteurs antigéniques chimériques), qui est utilisée dans certains traitements de la leucémie, du lymphome et du myélome, et qui combine les technologies de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire pour concevoir les propres cellules immunitaires d'un patient afin de combattre leur cancer. De telles approches sont en cours d'évaluation à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris où Marie-Emilie Dourte est Pédiatre Hématologue. Marie-Emilie Dourte a rappelé l'importance des essais pivots internationaux multicentriques pour l'évaluation des thérapies cellulaires CAR-T, citant par exemple les essais dont les résultats ont permis à un médicament cellulaire CAR-T nommé tisagenlecleucel d'obtenir l'approbation en Europe et aux États-Unis pour le traitement des maladies aiguës. la leucémie lymphoblastique, le cancer le plus fréquent chez l'enfant et l'adolescent. Sandip Patel et Marie-Emilie Dourte ont également souligné la nécessité d'études collaboratives pour continuer à évaluer les indications de thérapie génique dans des conditions réelles après leur approbation.

Tout au long des sessions du symposium et à travers les maladies, les contributions des collaborations internationales ont été mises en évidence, en particulier sur les défis liés à l'amélioration et à la fabrication de vecteurs, au diagnostic et au recrutement de patients atteints de maladies héréditaires rares, à la définition de mesures de résultats cliniques pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des traitements, ainsi qu'à la réglementation, la commercialisation et l'accès des patients aux traitements.

« L'innovation dans le domaine des thérapies cellulaires et géniques est le fruit d'une collaboration entre différents pays et entre académiques et industriels », observe Sandip Patel. Un message que Nolan Townsend, directeur général de *LEXEO Therapeutics* a soutenu, soutenant que les thérapies géniques approuvées ont été lancées dans des laboratoires universitaires. C'est le cas de Luxturna, approuvé pour la neuropathie optique héréditaire de Leber, qui est issu de recherches et d'essais cliniques menés aux États-Unis et en France par exemple à l'Institut de la Vision de Paris. C'est également le cas de la thérapie génique nommée Zolgensma. Zolgensma est utilisé pour traiter l'amyotrophie spinale, une maladie neuromusculaire rare causée par la dégénérescence des motoneurones périphériques. Il agit en remplaçant la fonction du gène SMN1 manquant ou non fonctionnel par une nouvelle copie de travail du gène SMN1 ; Chamindra Laverty, MD, a présenté les résultats impressionnants chez ses patients à l'hôpital *Rady's Children*. Zolgensma a été développé par Avexis et a bénéficié des recherches menées par des partenaires académiques tels que le *Nationwide Children's Hospital* aux États-Unis ou *Genethon* en France, un laboratoire unique à but non lucratif dédié à l'avancement des traitements de thérapie génique pour les maladies rares. Genethon a apporté la preuve de principe de l'efficacité d'une stratégie de thérapie génique via l'administration d'un vecteur Adeno Associated Virus portant la séquence du gène SMN1 humain. « Le partenariat industriel avec les institutions académiques offre aux entreprises un accès à l'innovation ». En retour, « le partenariat avec l'industrie fournit des ressources pour faire avancer le développement dans les établissements universitaires », a déclaré Nolan Townsend. En faisant progresser ces traitements, « la thérapie génique a le potentiel de changer la trajectoire des maladies humaines », a conclu Katherine Brandl, *Senior Medical Science Liaison* chez *Sarepta Therapeutics*.

« Traduire les découvertes en thérapeutique est un chemin long et difficile. Ce que nous savons aussi, c'est que plus les liens entre les individus, les universités, l'industrie et les gouvernements seront grands, plus nous serons performants », a conclu Julie Duhaut-Bedos, consule générale de France à Los Angeles, en clôturant les discussions. « La science est un pilier de la diplomatie française », a-t-elle déclaré, et « nous [diplomates français] nous engageons à vous offrir le meilleur cadre de coopération, que ce soit en structurant la collaboration scientifique, en

soutenant la mobilité transatlantique ou en jouant le rôle de facilitateurs, alors que votre expérience peut influencer la définition des politiques publiques. » Julie Duhaut-Bedos en a également profité pour souligner le soutien du gouvernement français à la recherche et à l'innovation biomédicales à travers le plan stratégique « Innovation Santé 2030 » doté de 7 milliards d'euros, visant à faire de la France le premier pays européen pour la recherche clinique.

Transposer la recherche et l'innovation en thérapie génique du laboratoire au chevet du patient est le fruit de décennies de travail pré-clinique et de développement de la fabrication qui ont souvent commencé dans le milieu universitaire, puis dirigés par l'industrie. Les FAID sur les essais cliniques en thérapie génique ont mis en évidence les défis, les succès et l'importance de la collaboration en regroupant 23 conférenciers du milieu universitaire et de l'industrie qui ont présenté des troubles métaboliques, neurologiques, oculaires et sanguins ainsi que le cancer. Cette approche thérapeutique transformatrice fait désormais partie de la médecine d'aujourd'hui, mais des efforts continus sont nécessaires pour son succès futur, car de meilleurs systèmes de délivrance de gènes, des installations de fabrication et des modèles sont en cours de développement.

Pour plus d'informations sur ces *French American Innovation Days on Clinical Trials in Gene Therapy*, November 17-18, visitez [French-American Innovation Days-gene therapy](#).



FAID

French-American Innovation Days

Clinical Trials in Gene Therapy

17-18 November, 2022
San Diego, California



Service pour la Science
et la Technologie
Office for Science and
Technology



UC San Diego
SCHOOL OF MEDICINE



Rédacteurs :

Karim Belarbi, Attaché pour la Science et la Technologie à Los Angeles, attache-sdv.la@ambascience-usa.org

Clara Devouassoux, Chargée de mission pour la Science et la Technologie à Los Angeles, deputy-sdv.la@ambascience-usa.org

Stephanie Cherqui, Professeur en Pédiatrie, *UC San Diego School of Medicine*

Caroline Sevin, Neurologue Pédiatrique, *Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*