

Thérapie génique, une révolution en marche

par le Pr. Bachoud-Lévi

«Depuis la découverte du gène en 1993, une première étape a été franchie en démontrant l'utilité de la prise en charge en essayant de rayer du vocabulaire le mot «inexorable» de la description de l'évolution... »

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Huntington connaît un tournant sans précédent. Depuis la découverte du gène en 1993, une première étape a été franchie en démontrant l'utilité de la prise en charge en essayant de rayer du vocabulaire le mot « inexorable » de la description de l'évolution, qui ne correspond plus ni à la réalité, ni à nos connaissances. Certes il s'agit d'une maladie grave, mais le temps où l'on disait qu'il n'y avait rien à faire, est révolu. Néanmoins, à ce jour les traitements visant à ralentir l'évolution de la maladie et pas seulement à contrôler les symptômes, n'ont jamais démontré leur efficacité. Les greffes de neurones avaient constitué l'essai le plus prometteur dans les années 2000. Depuis 2007, on sait qu'il va falloir régler les problèmes de rejet de greffes avant d'envisager de nouvelles études. Pourtant, dans ce panorama qui pourrait paraître sombre, **une révolution est en marche : la thérapie génique.**

La thérapie génique, aujourd'hui, a pour objectif de limiter la fabrication de la Huntingtine mutée.

La maladie de Huntington est liée à la présence d'un nombre anormal de répétitions de protéines Cytosine Adénosine Guanine (CAG) du gène de la Huntingtine, la protéine dont la mutation serait à l'origine de la maladie. Nous portons tous deux allèles d'un même gène, celui transmis par notre mère et celui transmis par notre père. Lorsque les deux allèles du gène de la Huntingtine comportent moins de 36 CAG, seule la Huntingtine non mutée (ou sauvage) est sécrétée. Elle est utile au développement de notre cerveau et à beaucoup de fonctions cellulaires. Il suffit que l'un des deux allèles du gène dépasse le nombre de 36 CAG, et la Huntingtine mutée sera sécrétée avec une toxicité aboutissant à la maladie de Huntington. La thérapie génique, aujourd'hui, a pour objectif de limiter la fabrication de la Huntingtine mutée ; plus tard, on peut espérer qu'avec l'utilisation de CRISPR-Cas9, on pourra découper le fragment trop long du gène muté pour le transformer en un gène non muté mais nous n'en sommes pas encore là.

Deux études ont commencé et sept autres suivent...

Aujourd'hui, deux études ont commencé dans le monde : l'étude **GENERATION HD1** (Roche ; ClinicalTrials.gov (NCT03761849)) et **PRECISION-HD1 et HD2** (Wave) et sept autres suivent à plus ou moins longue échéance. Generation HD1 est une étude de phase III qui vérifie l'absence de dangerosité et l'efficacité du RG6042 (un oligonucléotide antisens) pour réduire le taux de huntingtine mutée. Pour s'exprimer, le gène (ADN), enfermé dans le noyau, a besoin d'un messager (l'ARNm) pour prévenir les ribosomes qu'ils doivent fabriquer de la Huntingtine. Les ribosomes sont des sortes d'usines à fabrication de protéines situés hors du noyau dans le cytoplasme de la cellule. Le RG6042 se colle à l'ARN messager, pour l'empêcher de prévenir les ribosomes de déclencher la fabrication de Huntingtine. L'étude débutée depuis 8 mois à l'étranger inclura 801 patients entre 25 et 65 ans, répartis sur ~ 100 sites dans ~ 19 pays. Le Centre National Référence-Maladie de Huntington (Henri Mondor, Créteil) coordonne l'étude pour la France ; y participent Angers, Lille, Marseille, Montpellier, Paris, et Toulouse. Une première série d'inclusions s'est terminée en octobre 2019, une nouvelle démarre pour augmenter le nombre de 660 à 801 patients. Une quinzaine de patients supplémentaires pourront donc être inclus en France, entre janvier et début février 2020, une fois que les autorisations réglementaires auront été obtenues. Certains critères (le CAP score, l'échelle d'indépendance, IRM, bilan sanguin etc.) ne sont pas visibles à l'œil nu sans réaliser de bilan. Si vous êtes intéressés, renseignez-vous auprès de votre centre de référence pour savoir si vous pourriez éventuellement participer. Le produit est administré tous les 2 mois en intrathécal (dans le dos entre deux vertèbres) pendant une période de 25 mois, sans que le patient ni le médecin sache ce qui est administré.

Trois groupes sont déterminés par tirage au sort, soit :

- (1) RG6042 120 mg une fois tous les 2 mois,
- (2) RG6042 120 mg une fois tous les 4 mois en alternance avec le Placebo,
- (3) Placebo une fois tous les 2 mois.

Des tests sont réalisés dans le cadre des études GEN -EXTEND et WAVE

Tous les patients participants à l'étude bénéficieront de la possibilité de l'injection du produit jusqu'à sa commercialisation si l'essai s'avère positif et non dangereux dans le cadre de l'étude GEN-EXTEND. Des tests sont réalisés tous les mois ou deux mois à l'hôpital, tous les jours à la maison par smartphone et un suivi par smartwatch, plus des appels les mois où il n'y a pas de visites à l'hôpital ni d'examen d'imagerie et de biologie. **Les résultats devraient être connus fin 2022.**

L'étude Wave (NCT03225846), part du même principe, mais est plus spécifique car elle ajoute la contrainte de porter un certain Single Nucleotid Polymorphism (SNP ou protéine issue de l'évolution sur l'allèle muté présent seulement chez 60 % de la population). Il s'agit là d'une phase de faisabilité et de toxicité incluant 48 patients pour chacun des 2 SNPs sélectionnés, soit 96 patients au total, suivis 7 mois. Elle a débuté depuis 2 ans au Canada et aux USA et s'est étendue depuis septembre 2019 à d'autres pays dont la France. **La date de fin de l'étude est estimée à mars 2020.**

Un produit sera un jour capable de limiter l'évolution de la maladie...

D'autres produits sont développés soit par transfert viral, soit absorbés par la bouche ou injectés dans le sang et le cerveau. Il est donc vraisemblable que dans les années qui viennent, l'un d'entre eux sera capable de limiter l'évolution de la maladie. Certains préfèrent attendre le résultat avant d'essayer, d'autres veulent faire partie des essais, tous ne le peuvent pas. Chacun fera comme il veut et comme il peut en fonction de sa région, de sa disponibilité et des critères d'inclusion de chaque étude, mais tous doivent savoir qu'ils soient inclus ou non dans un essai, c'est que jamais la recherche n'a été aussi prometteuse ni productive. Peut-être l'avenir consistera à associer les traitements.

N'oubliez pas que même si ces essais sont une formidable avancée, aucun ne remplacera la prise en charge quotidienne... donc, maintenez vous en forme, jouissez autant que vous le pouvez de votre vie et il sera toujours temps de voir.

Pr AC Bachoud-Lévi

Coordinatrice Centre National de Référence – Maladie de Huntington (Henri Mondor, Créteil)

Chef de service de neurologie, Hôpital Henri Mondor et Directrice du laboratoire de Neuropsychologie Interventionnelle, INSERM

U955 E01, Institut Mondor de Recherche Biomédicale (Créteil) et Ecole Normale Supérieure (Paris).