

"Thérapie Génique et cécité congénitale"

Présenté par

Jean Bennett, M.D., Ph.D.

4 Novembre 2009, Université Tufts, Boston, USA



*Cory MacDonald (à gauche)
et le Dr. Jean Bennett*

Article envoyé par Cory MacDonald de l'association américaine Choroideremia Research Foundation (CRF), traduction France Choroïdérémie

Karen et moi avons eu l'honneur et le grand plaisir d'assister à la présentation du Dr Jean Bennett's, où elle a parlé de deux essais de thérapie génique menés sur la LCA (LCA=amaurose congénitale de Leber). Je n'ai pas honte d'admettre que j'ai ressenti une boule dans la gorge, plus d'une fois, et que c'était assez difficile de prendre des notes avec des larmes dans les yeux. Cela était dû en partie à l'ensemble du message de sa présentation, et aussi au fait que l'une des grandes réussites de cette 2^{ème} étude concerne un dénommé Corey. Lorsque vous êtes porteur de la choroïdérémie (CHM), et que vous entendez votre prénom associé à la phrase, «... retrouver la vue », forcément, cela vous touche.

Après la séance, tout le monde voulait quelques minutes de son temps. Plutôt que d'essayer de jouer des coudes, j'ai lui ai tout simplement demandé si je pouvais lui envoyer des questions se rapportant spécifiquement à la CHM, par email. Avec une expression de soulagement sur le visage, elle a répondu que c'était une bonne idée. Cette interview par email suit ce rapport général.

Le Dr Bennett a commencé par expliquer d'où vient la LCA (amaurose congénitale de Leber). La LCA est causée par un défaut génétique qui affecte la production de RPE65, une protéine qui "remodèle" la Vitamine A dans un composé pour permettre aux photorécepteurs de travailler. Sans ce remodelage, aucune vision n'est induite. Contrairement à la choroïdérémie, ce n'est pas nécessairement une maladie dégénérative de la rétine, puisqu'il n'y a pas de détérioration de la rétine dès la naissance. Mais comme pour la CHM, c'est une seule et simple mutation génétique.

Commençant par le désormais célèbre Lancelot, un chien atteint de LCA, les chercheurs ont utilisé un AAV (virus adéno-associé) afin de transporter un gène codant corrigé « avec activateur » jusqu'à l'arrière de l'œil. Ce nouveau codage a entraîné la production de protéine RPE65, qui a alors permis le "remodelage" de la vitamine A nécessaire pour générer la vision. Au final Lancelot a retrouvé la vue! En outre, les générations suivantes de la progéniture de Lancelot ont retrouvé la vue. Les chercheurs ont découvert au cours de

ces expériences que, lorsqu'on appliquait cette thérapie génique, plus le patient était jeune, plus il recouvrait la vue. Ainsi les chiens de plus de deux ans qui ont été traités n'ont pas montré de signes nets d'amélioration alors que les chiens plus jeunes ont montré une amélioration significative.

Il y a quelques années, une première phase d'essai clinique sur la LCA a été réalisée sur des adultes (de 26 à 44 ans), avec une assez bonne réussite. Certains patients qui n'avaient pas de vision du tout ont été capables de différencier le clair du foncé, et même de voir certaines grandes formes. Les doses étaient différentes, certains patients recevant de faibles doses, certains des doses moyennes et d'autres des doses élevées. Voici la gamme de doses administrées aux patients:

- Faible = $1.5E10$
- Moyenne = $4.8E10$
- Élevée = $1.5E11$

En d'autres termes, il y avait un facteur de 1 à 10 entre les doses faibles et élevées. C'est le nombre de génomes vecteurs, à savoir, le nombre de virus car chaque virus porte un génome. La posologie était différente dans les différents essais cliniques, mais restait dans cette même proportion.

Ce succès sur des adultes a permis au Dr. Bennett et son équipe d'être prêts pour la prochaine étape: faire un essai sur des enfants. Le Dr. Bennett n'est pas trop entrée dans les détails, mais tout le monde pouvait comprendre que ce fut difficile de recevoir le feu vert pour ce type de projet. Le succès de l'essai sur les adultes, ainsi que les données significatives montrant la réussite dans les modèles de chiens plus jeunes ont été des facteurs déterminants pour obtenir l'autorisation nécessaire. Comme pour le premier test, les doses ont été échelonnées en 3 groupes: faible, moyen et élevé.

L'âge pour cette étude était de 8 à 11 ans (12 patients au total dans l'essai du Dr Bennett). Les résultats ont été incroyables, bouleversants, étonnants ... Choisissez votre adjectif. Certains des enfants de cette étude sont passés du stade « sans vision du tout » à celui où techniquement ils ne sont plus considérés comme légalement aveugles!

Pour mieux illustrer cette amélioration remarquable, le Dr. Bennett a montré deux vidéos du jeune Corey soumis au même test. Le thème du test était la mobilité en faible luminosité dans l'univers de la maison. Ils l'ont chronométré tentant de circuler autour d'obstacles alors qu'il marchait d'un bout à l'autre d'une pièce, lorsqu'il allait vers la porte, l'ouvrait et la franchissait. Dans la première vidéo, sa démarche ressemblait beaucoup à celle de ceux d'entre nous qui sont atteints de cécité nocturne: il semblait très désorienté, se heurtant aux objets, progressant par toutes petites étapes, touchant avec ses mains, etc. J'ai versé une larme quand il est arrivé à la porte et qu'il s'est arrêté, alors que le Dr. Bennett disait:

"Quand il est arrivé à ce point, nous avons dû lui dire de tendre la main pour trouver la poignée de porte. Il n'avait pas réalisé qu'il était si proche de la fin ».

La deuxième vidéo montre un Corey confiant qui trouve son chemin dans la course d'obstacles à travers le salon jusqu'à la porte. C'était presque comme si on observait un enfant complètement différent! Dans l'interview par email que vous trouverez ci-dessous, j'ai demandé au Dr Bennett si elle pouvait donner la différence de temps, en moyenne, qu'il avait fallu aux patients pour effectuer ce parcours, avant et après traitement.

" Temps moyen :

Avant le traitement = 421 secondes (un peu plus de 7 minutes)

Après le traitement = 27 secondes

Les chiffres varient d'un patient à l'autre ; cela dépend s'ils sont aventureux ou non "

Cela paraît enthousiasmant, c'est certain. L'adaptation à la lumière, l'acuité, etc..., ont tous été améliorés. Deux ans après que les adultes aient été traités, leur vue s'est maintenue. L'amélioration la plus importante semble se produire au cours des premiers mois, une certaine amélioration les mois suivants, puis cela semble se stabiliser. À ce jour, personne n'a régressé!

La prochaine étape pour la LCA est de postuler pour une nouvelle étude, celle-ci sur des patients âgés de 3 ans et plus. Ils espèrent pouvoir démarrer début Janvier 2010.

Au cours de la séance des questions qui a suivi, il a été demandé au Dr Bennett si cela pourrait s'appliquer à d'autres maladies. Elle a déclaré que cela serait bénéfique pour d'autres formes de LCA, certaines formes de RP et puis elle a déclaré: "**Notre prochain objectif prioritaire est la choroïdérémie. Tout dépend du financement.** "

Or, quel est le lien avec la Choroïdérémie? J'ai posé quelques questions au Dr Bennett par courriel. Les réponses du Dr. Bennett à mes questions sont en gras.

Cory MacDonald (CM): La logique me dit que, contrairement à la LCA, un traitement pour la CHM ne permettrait pas vraiment de restaurer la vue, même chez les patients jeunes, compte tenu d'un pourcentage plus élevé de détérioration. Pourriez-vous partager quelques réflexions sur ce sujet?

Dr Jean Bennett (DJB): je soupçonne que la principale conclusion serait que cela empêche la vue de continuer à se détériorer (par exemple, la réduction du champ visuel). Cependant, je pense qu'il y a aussi une chance pour que cela ressuscite certaines zones où les photorécepteurs sont malades.

CM: Imaginons qu'une étude de toxicité sur la CHM ait été menée avec succès aux Pays-Bas. Est-ce que les chercheurs ici, aux Etats-Unis, devraient recommencer ce test, ou pourriez-vous prendre leurs résultats et avancer à partir de là?

DJB: Nous serions en mesure d'avancer plus rapidement sur la base des résultats des autres chercheurs. Tout réactif différent est traité comme un tout nouveau «médicament» et doit être testé séparément. Simplement les tests n'auraient pas à être aussi poussés.

CM: Bien que la CHM soit toujours causée par un problème sur le même gène, les problématiques varient d'une dégradation complète du gène à une mutation mineure. Est-ce qu'une thérapie génique unique pourrait être utilisée pour tous les types, ou devriez-vous personnaliser l'encodage, en fonction du type de CHM que vous traitez ?

DJB: Elle serait utilisée pour tous les types. Chez la plupart des patients atteints de CHM, la mutation altère la fonction de ce gène - parfois en éliminant complètement sa fonction. Ceci est analogue à la situation dans la LCA - RPE65 où certaines personnes ont des mutations qui modifient la conformation de la protéine (et donc sa fonction) alors que d'autres ont des mutations qui empêchent complètement la protéine de se former.

CM: Le Docteur Ian Mac Donald a fait des études sur d'autres changements métaboliques qui se produisent sur les personnes atteintes de CHM en raison du manque de REP-1. Un point qu'il a découvert a été le processus de phagocytose qui est de 2 - 3 fois plus efficace chez nous que ce qui est considéré comme normal. Est-ce que cela pourrait poser des problèmes à nos organismes qui par nature fonctionnent davantage pour lutter contre les invasions de corps étrangers, comme un vecteur viral?

DJB: Cela pourrait effectivement être positif si la phagocytose est plus active parce que cela pourrait potentiellement améliorer l'absorption du virus recombinant. Je ne pense pas que cela soit nuisible d'un point de vue immunologique.

CM: Regardons sur le long terme. Imaginons qu'une thérapie génique pour la CHM ait été trouvée, et la progression vers la cécité arrêtée. À votre avis, quelle est la voie la plus prometteuse pour remplacer ce que nous avons perdu? Les greffes? Les cellules souches? Quelque chose d'autre ?

DJB: Il y a plusieurs pistes intéressantes en ce moment. Les cellules souches (en particulier les cellules souches pluripotentes induites-cellules IPS) sont très intéressantes. Les greffes seraient merveilleuses pour ceux qui ont perdu leur lot complet de cellules. Et puis il y a d'autres stratégies actuellement testées qui utilisent la thérapie génique pour insérer les propriétés sensorielles de la vision dans les autres cellules (restantes) de la rétine. Cette dernière approche s'appuierait sur le circuit neuronal déjà en place. Tout bien considéré, c'est un moment excitant pour le développement de traitements potentiels.

CM: Dr. Bennett, je vous remercie une fois encore d'avoir pris le temps de répondre à ces questions. Après tout ce temps, c'était un honneur et un plaisir de vous rencontrer en personne! J'espère que vous pourrez vous joindre à nous par téléconférence en Juillet prochain pour notre session de questions/réponses avec les médecins lors du 10^{ème} anniversaire de la Conférence CRF à Seattle!

DJB: *C'était également formidable de vous rencontrer enfin en personne! Merci beaucoup d'être venu. J'aurais certainement le plaisir de vous joindre par téléphone en Juillet prochain. Vous avez choisi un bon endroit pour cette Conférence !*