

À propos de la thérapie génique

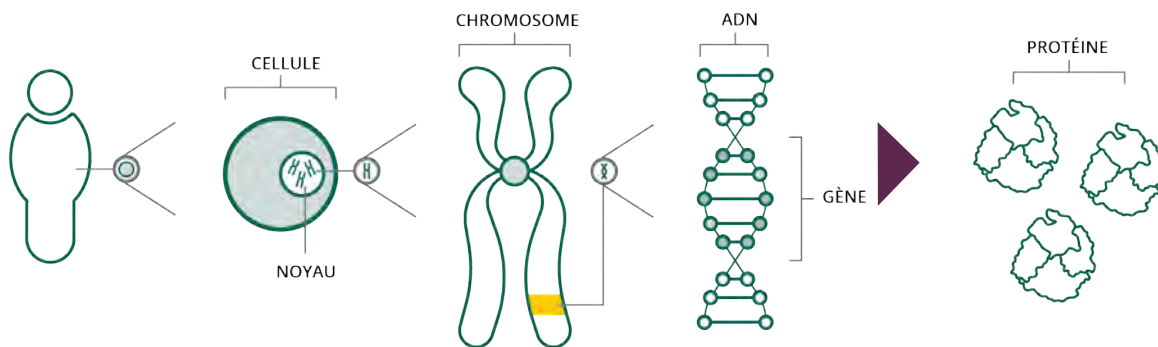
L'objectif de ce site est de fournir des informations aux patients et aux soignants dans le domaine de la thérapie génique, qui fait l'objet de recherches sur l'hémophilie.

À propos de la maladie génétique

Gènes : manuel d'instructions de l'organisme

L'organisme humain est constitué de milliers de milliards de **cellules**. Au centre de chaque cellule se trouve le **noyau**, qui contient toutes les instructions dont l'organisme a besoin pour fonctionner.

Ces instructions sont stockées sur les **chromosomes**, qui sont composés d'**ADN** (acide désoxyribonucléique). L'ADN est organisé en **gènes**, qui fournissent des instructions pour fabriquer des **protéines**, molécules qui construisent, régulent et entretiennent l'organisme. Les facteurs de coagulation sont un exemple de protéines.



On peut l'imaginer comme une bibliothèque de référence.

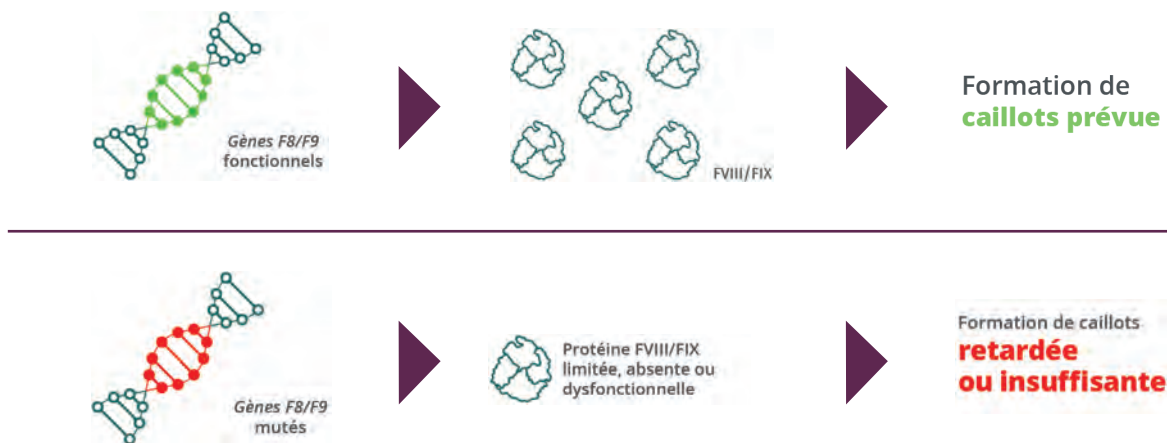


La bibliothèque (noyau) contient un éventail d'encyclopédies « à vocation pratique » (chromosomes) qui sont écrites dans leur propre alphabet spécial (ADN). Les encyclopédies (chromosomes) sont organisées en chapitres spécifiques (gènes), qui fournissent les instructions dont l'organisme a besoin pour fabriquer des protéines.

Gènes et hémophilie

L'hémophilie est une maladie hémorragique génétique rare qui entraîne un retard dans la formation des caillots. Dans l'hémophilie, il existe une mutation du gène qui contient les instructions de l'organisme pour la création de l'une des quelques protéines importantes de la coagulation sanguine appelées « facteurs ». Il existe deux principaux types d'hémophilie : A et B.

- L'hémophilie A, ou déficit en facteur VIII, affecte environ 25 naissances masculines sur 100 000
- L'hémophilie B, ou déficit en facteur IX, affecte environ 5 naissances masculines sur 100 000



L'hémophilie est le plus souvent héréditaire, c'est-à-dire qu'elle se transmet par une mutation des gènes des parents ou de l'ADN. Cependant, dans un tiers des cas, l'hémophilie est due à une mutation nouvelle ou spontanée. En raison du mode de transmission de l'hémophilie des parents aux enfants, elle touche principalement les hommes. Cependant, dans de rares cas, les femmes peuvent également être atteintes d'hémophilie.

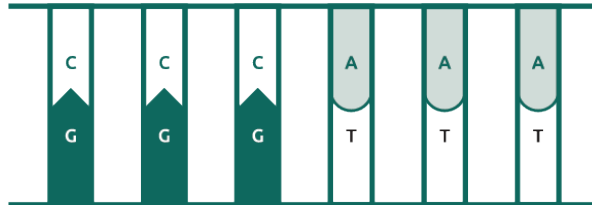
La sévérité de l'hémophilie est classée selon le taux de facteur dans le sang d'une personne :

- Légère (> 5 % à 40 %)
- Modérée (1 % à 5 %)
- Sévère (< 1 %)

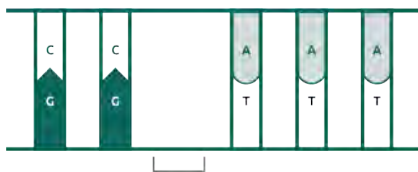
Les personnes atteintes d'hémophilie peuvent saigner spontanément (sans cause connue) à la suite d'une blessure, à l'intérieur ou à l'extérieur du corps, et plus longtemps que celles qui n'en sont pas atteintes. Les sites fréquents de saignement interne sont les articulations et les muscles ; les saignements à ces endroits peuvent entraîner des lésions articulaires et l'arthrite. Des saignements externes peuvent également survenir, y compris des saignements de nez, des saignements prolongés à la suite de petites blessures et des soins dentaires, ainsi que des ecchymoses inexplicables.

Comprendre la maladie génétique

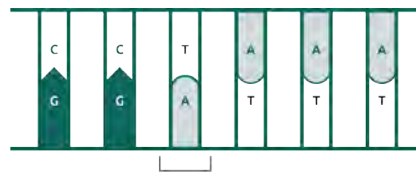
L'ADN a son propre alphabet : A, C, G, T. Ces lettres représentent les 4 nucléotides, qui sont les blocs de construction de l'ADN. Les combinaisons uniques de l'adénine (A), de la cytosine (C), de la guanine (G) et de la thymine (T) constituent tous les gènes de l'organisme.



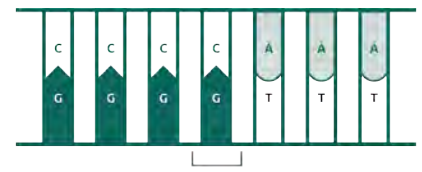
Une **mutation génétique** est une modification de la séquence d'ADN qui constitue un gène. Il existe différents types de mutations génétiques, notamment les suivantes :



Suppression : Un segment d'ADN est supprimé ou perdu



Substitution : Un segment d'ADN est remplacé par un autre segment



Duplication : Un segment d'ADN est répété, entraînant plusieurs copies de ces informations génétiques

Les mutations génétiques peuvent provoquer :

- Un dysfonctionnement ou un arrêt de fonctionnement d'une protéine
- Une quantité insuffisante de protéine ou aucune protéine à fabriquer

Lorsqu'une protéine est manquante ou présente un dysfonctionnement, la fonction que ladite protéine contrôle dans l'organisme sera affectée, entraînant une maladie génétique.

Qu'est-ce que la thérapie génique expérimentale ?

Introduction à la recherche sur la thérapie génique

La thérapie génique est une approche potentielle du traitement ou de la prévention des maladies génétiques. Le but de la thérapie génique est de traiter une maladie génétique à sa source, le gène. Les chercheurs mènent actuellement des essais cliniques pour étudier une approche potentielle pour atteindre cet objectif en modifiant (changeant) les gènes ou en créant de nouveaux gènes fonctionnels dans un laboratoire et en les transférant à des cellules spécifiques de l'organisme.

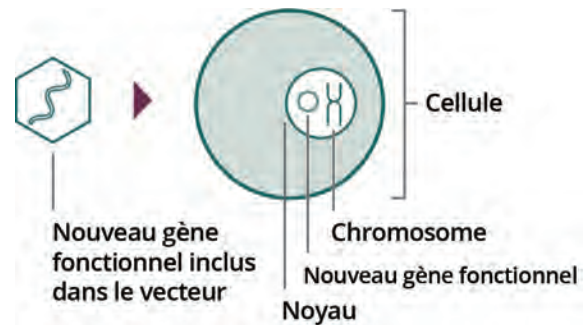


Les scientifiques mènent des recherches sur la thérapie génique depuis plus de 50 ans et la science qui gravite autour de la thérapie génique ne cesse d'évoluer. À ce jour, plus de 2 600 essais cliniques sur la thérapie génique sont prévus, en cours ou terminés pour différentes maladies génétiques.

La thérapie génique est une approche parmi tant d'autres qui fait l'objet de recherches à utiliser dans l'hémophilie. Cette approche introduit une nouvelle copie fonctionnelle d'un gène dans le but de rétablir ou d'améliorer sa fonction d'origine. Elle est parfois appelée augmentation génique, transfert génique ou remplacement génique. Une approche qui fait l'objet de recherches est la thérapie génique par le virus adéno-associé (AAV).

Thérapie génique AAV

La création de nouveaux gènes fonctionnels dans un laboratoire et leur transfert à des cellules spécifiques de l'organisme



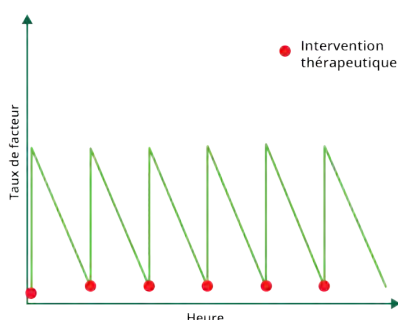
Qu'est-ce que la thérapie génique expérimentale ?

NIVEAU SUIVANT

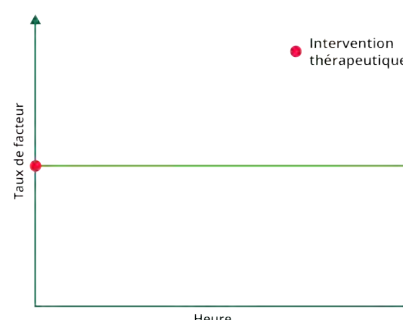
Objectif de la recherche sur la thérapie génique dans l'hémophilie

Pourquoi les scientifiques ont-ils continué à mener des recherches sur la thérapie génique depuis si longtemps ? Leurs efforts visent à trouver un éventuel traitement unique ou peu fréquent comme option de traitement supplémentaire pour remplacer les traitements continus, récurrents pour l'hémophilie. On espère ainsi passer des fluctuations du taux de facteur de coagulation (souvent appelées « pics et creux ») à un taux de facteur exprimé en continu.

Traitement actuel de l'hémophilie



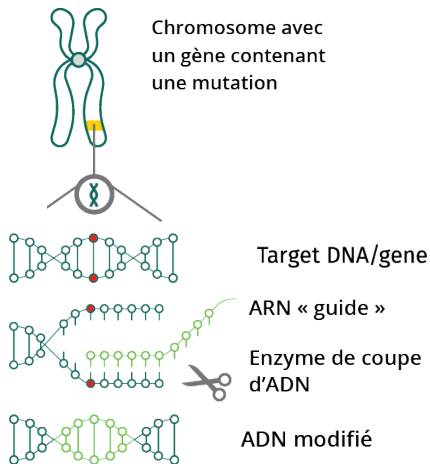
Objectif : taux de facteur exprimé en continu



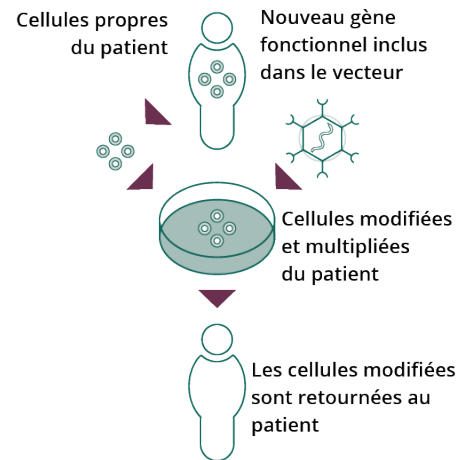
Autres techniques faisant l'objet de recherches pour le traitement ou la prévention de la maladie au niveau génétique

Les scientifiques étudient plusieurs approches pour traiter ou prévenir la maladie génétique à sa source, le gène.

La modification des gènes, parfois appelée édition du génome ou édition génomique, modifie les gènes existants dans l'ADN d'une personne pour corriger des mutations spécifiques.



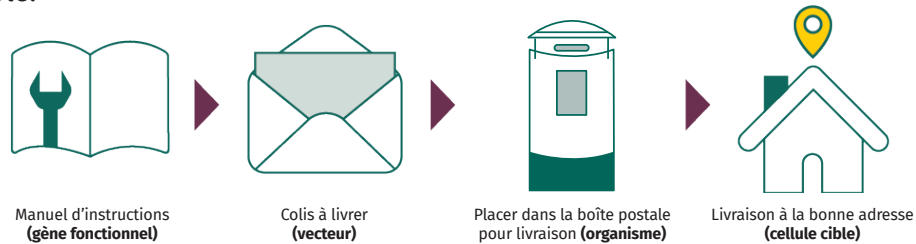
La thérapie cellulaire transplante des cellules entières capables d'ajouter à une personne une fonction nouvelle ou souhaitée. Les gènes contenus dans les cellules peuvent ou non être modifiés par thérapie génique ou édition génomique en dehors de l'organisme avant d'être retournés au patient.



Quel est l'objectif de la thérapie génique expérimentale ?

Étape par étape

L'objectif global de la thérapie génique expérimentale est de transférer un gène fonctionnel à une cellule spécifique ou cible.



Imaginez le **gène fonctionnel** comme le manuel d'instructions qui indique à l'organisme comment fabriquer une protéine souhaitée.

Une fois qu'un gène fonctionnel est créé, il doit y avoir un moyen de le transmettre à la bonne adresse ou aux cellules cibles. Le gène fonctionnel peut être inséré dans une enveloppe virale, créant ainsi un colis prêt à livrer connu sous le nom de **vecteur**.

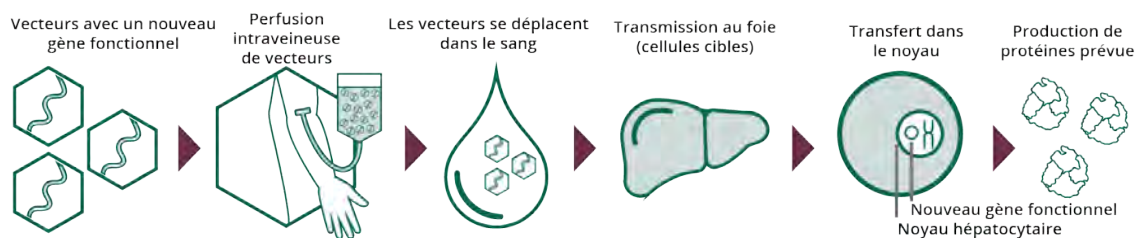
Le seul objectif du vecteur est de transmettre le gène fonctionnel au type approprié de cellule cible, de la même manière qu'une enveloppe qui permet de s'assurer que le manuel d'instructions arrive à la bonne adresse. L'enveloppe (vecteur) est ensuite placée dans la boîte postale (organisme) et envoyée à la bonne adresse (type de cellule cible) pour livrer le manuel d'instructions (gène fonctionnel).

Les vecteurs sont choisis en raison de leur affinité avec, ou leur préférence pour, un ou des type(s) de cellules spécifique(s), permettant ainsi au gène fonctionnel d'arriver à bon port. Ils sont un peu comme une enveloppe préadressée qui ne peut être envoyée qu'à une adresse particulière.

Quel est l'objectif de la thérapie génique expérimentale ?

NIVEAU SUIVANT

Objectifs de la recherche sur la thérapie génique AAV dans l'hémophilie



Objectifs de la recherche sur la thérapie génique AAV dans l'hémophilie Le principal objectif de la recherche est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'une thérapie génique destinée à administrer un gène fonctionnel. Les objectifs secondaires comprennent l'établissement de la posologie d'une thérapie génique potentielle (par ex., combien de fois elle doit être administrée et quelle est la dose adéquate nécessaire pour équilibrer le rapport bénéfices/risques).

La thérapie génique expérimentale de l'hémophilie est conçue pour ajouter une copie fonctionnelle du gène du facteur VIII ou du facteur IX au centre de commande de la cellule (noyau). S'il est transféré avec succès, le gène fonctionnel a pour but de fournir les instructions correctes nécessaires à la cellule pour produire la protéine de coagulation du facteur VIII ou du facteur IX.

Dans le cas présent, un virus est utilisé comme véhicule de livraison ou vecteur. L'information génétique virale est d'abord retirée. Le nouvel ADN (gène fonctionnel) est placé à l'intérieur de l'enveloppe virale, qui permet de transporter le nouveau gène dans l'organisme. Le vecteur est introduit dans l'organisme par perfusion intraveineuse (IV) dans le sang.

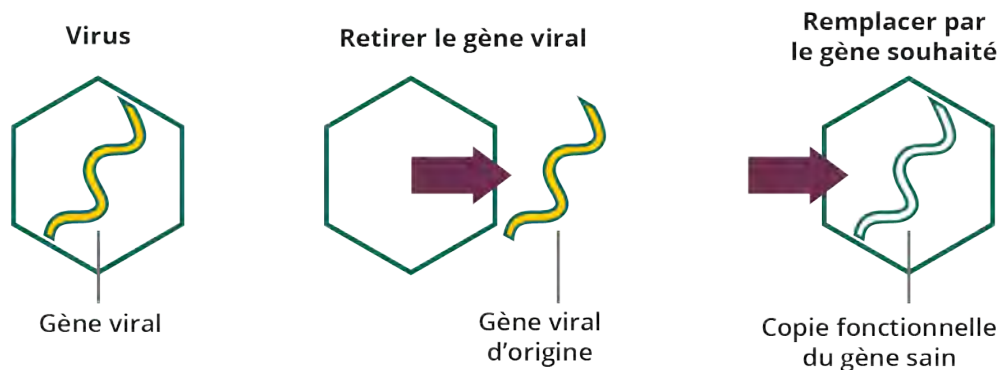
Le vecteur utilisé dans la recherche sur la thérapie génique de l'hémophilie migre préférentiellement vers les cellules du foie (hépatocytes).

Virus modifiés comme vecteurs

Dans la recherche sur la thérapie génique, les virus modifiés constituent la méthode la plus fréquemment utilisée pour la livraison du matériel génétique. Depuis des millions d'années, les virus ont évolué pour jouer un rôle de premier plan en matière de transmission des informations génétiques aux autres cellules. Ils ont également une capacité naturelle à cibler des types de cellules spécifiques dans l'organisme.

Pour modifier un virus à utiliser dans la recherche sur la thérapie génique, ses propres informations génétiques sont remplacées par le gène fonctionnel. Désormais, ce n'est plus un virus, mais un vecteur ou un transporteur. Les vecteurs sont modifiés pour être non pathogènes, ce qui signifie qu'ils ne peuvent pas reproduire le virus et provoquer la maladie.

Création d'un vecteur



Le virus adéno-associé (AAV) est couramment utilisé comme vecteur dans la recherche sur la thérapie génique en général et dans la recherche sur la thérapie génique pour l'hémophilie en particulier.

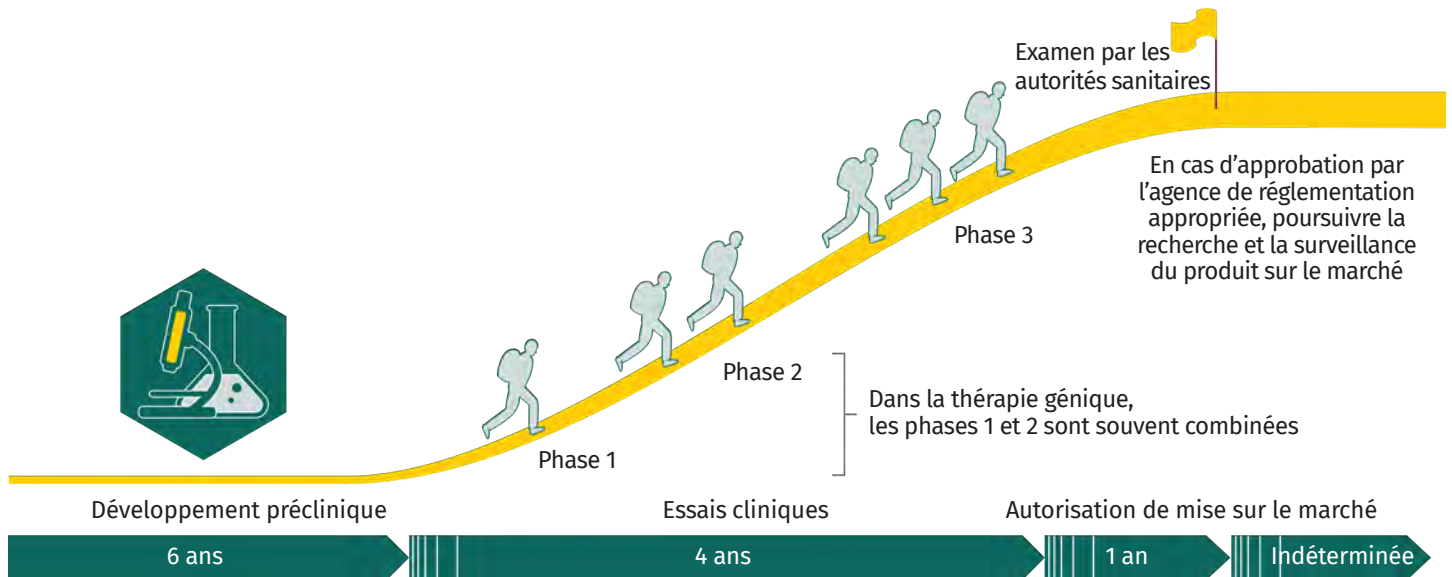
Plusieurs raisons expliquent l'utilisation du AAV :

- Il n'est pas une cause connue de la maladie humaine.
- Il présente un taux relativement faible d'anticorps préexistants (immunogénicité). En d'autres termes, il y a un risque plus faible qu'un patient y ait déjà été exposé. Par conséquent, le système immunitaire ne pourra pas le reconnaître et n'essaiera pas de détruire le vecteur avant qu'il n'ait eu la possibilité d'atteindre les cellules cibles.
- Il peut s'adapter au gène du facteur fonctionnel à l'intérieur.
- Il existe diverses versions naturelles du AAV, qui ont une préférence ou une affinité pour différents types de cellules (tropisme).

Comment les thérapies expérimentales sont-elles étudiées ?

La sécurité et le bien-être des patients figurent au premier rang des priorités

Après de nombreuses années de recherches initiales (précliniques), qui comprennent des études en laboratoire, la fabrication et des études sur l'animal, de nouvelles thérapies expérimentales peuvent ensuite être examinées et approuvées par l'organisme de réglementation compétent pour des études de recherche chez l'homme, appelées essais cliniques. Les essais cliniques comportent plusieurs phases et un examen exhaustif des données pour, avant tout, garantir la sécurité des patients.



Les résultats des essais cliniques donnent un aperçu de l'innocuité, de l'efficacité et de l'utilisation appropriée du traitement à l'étude.

Comment les thérapies expérimentales sont-elles étudiées ? (suite)

Risques potentiels de la thérapie génique

Comme pour tout nouveau traitement à l'étude, il existe un risque d'effets indésirables. Pour permettre d'identifier ces risques, les thérapies géniques sont étudiées dans des essais cliniques sous des conditions contrôlées. Même si la sécurité d'emploi de la thérapie génique expérimentale est encore en cours d'étude, les recherches à ce jour ont permis aux scientifiques de tirer d'importants enseignements.

Les risques potentiels identifiés dans la recherche sur la thérapie génique jusqu'à présent sont notamment les suivants :



Le système immunitaire de l'organisme pourrait répondre de manière non prévue.

Le rôle du système immunitaire est de se défendre contre les agents pathogènes externes, par exemple les virus, extérieurs à l'organisme, qui pourraient causer des dommages ou des maladies à l'intérieur de l'organisme. Même si ce mécanisme de défense est normal et prévu, il pourrait amener le système immunitaire à résister ou à tenter de lutter contre la thérapie génique. Cela est dû au fait que le système immunitaire peut considérer le vecteur, agissant comme vecteur d'administration de la thérapie génique, comme un corps étranger, un « envahisseur ». Cette réaction peut induire des réponses immunitaires dans l'organisme, par exemple :

- Un gonflement du foie qui, en l'absence de contrôle, pourrait entraîner une diminution ou une perte de la protéine du facteur produite par la thérapie génique expérimentale. Un traitement, par exemple une courte cure de stéroïdes, peut être envisagé pour calmer le système immunitaire.
- Le développement d'anticorps en réponse à la thérapie génique AAV, qui pourrait rendre une personne inéligible à la recherche sur la thérapie génique par AAV et aux futurs traitements potentiels. Cela est dû au fait que les anticorps pourraient reconnaître la thérapie génique AAV précédemment identifiée et l'expulser de l'organisme.
- Le développement d'anticorps dirigés contre le FVIII ou le FIX (également appelés inhibiteurs), qui pourrait limiter la capacité de la thérapie génique à agir comme souhaité.
- Réactions allergiques allant de légères à sévères.



D'autres risques peuvent survenir dans le cadre du transfert génique lui-même.

- Le gène fonctionnel porté par un vecteur peut être transmis aux mauvaises cellules. Même si les vecteurs ont tendance à être spécifiques dans les cellules qu'ils ciblent, il existe toujours un risque que les vecteurs puissent trouver leur voie dans des cellules non prévues. Cela pourrait endommager ces cellules ou entraîner une croissance cellulaire inappropriée, entraînant des tumeurs ou un cancer.
- Une fois que le vecteur AAV a placé le gène fonctionnel à l'intérieur du noyau, la coque vide du vecteur (l'enveloppe) est retirée (ou excrétée) du corps. Cette « excrétion du vecteur » se produit dans des liquides comme l'urine, le sperme ou la salive. Même s'il est rare, ce phénomène pourrait entraîner la formation d'anticorps au vecteur AAV chez les personnes qui entrent en contact avec ces liquides. Cette formation pourrait rendre involontairement une personne inéligible à la thérapie génique par AAV à l'avenir.

Les études sont en cours et les participants continuent d'être suivis. Des risques supplémentaires pourront être identifiés à l'avenir. Avant l'examen final et l'approbation des autorités sanitaires, la sécurité d'emploi et l'efficacité de la thérapie génique expérimentale ne sont pas considérées comme connues et la thérapie génique expérimentale n'est pas approuvée pour le traitement de la maladie ou de l'affection pour laquelle elle est étudiée.

En savoir plus

Si vous souhaitez en savoir plus sur les essais cliniques de thérapie génique pour l'hémophilie, parlez-en à votre médecin et consultez le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).