

## Thérapie génique → UN NOUVEAU PARADIGME DANS LES MALADIES RARES

L'avènement d'une nouvelle génération de traitements biotechnologiques suscite de nombreux espoirs dans les maladies rares. Rencontre avec Eric Pauwels, Chief Business Officer de PTC Therapeutics, à l'origine d'avancées scientifiques majeures dans le domaine de la thérapie génique, et Pierre-Olivier Boyer, Directeur général de la filiale France de l'entreprise pharmaceutique.



Eric Pauwels

### Quelle est la genèse de PTC ?

**Eric Pauwels :** fondé en 1998 par Stuart Peltz, un scientifique engagé, PTC Therapeutics a pour mission de fournir aux patients un accès à des thérapies de pointe répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Pionnier dans le traitement des maladies rares, le laboratoire travaille à la découverte, au développement et à la commercialisation de médicaments destinés aux patients atteints de myopathie de Duchenne, de déficit en L-aminoacides décarboxylases aromatiques (AADC), de la maladie de Huntington et d'amyotrophie spinale.

### Quels sont vos projets en cours dans la thérapie génique ?

**E. P. :** PTC Therapeutics mène aujourd'hui deux programmes de développement de thérapies géniques

- l'un dans le déficit en AADC, l'autre dans l'ataxie de Friedreich, une maladie neurodégénérative héréditaire - avec l'objectif d'apporter des solutions durables dans des pathologies jusque-là sans réponse thérapeutique. Outre leur impact sur la maladie, ces traitements de thérapie génique présentent l'avantage de ne nécessiter qu'une seule administration. Nous les produisons dans notre propre usine, ce qui facilitera grandement leur mise à disposition.

**Pierre-Olivier Boyer :** grâce au système français d'accès précoce (ex-ATU), deux patients français souffrant de déficience en AADC, opérés au CHU de Montpellier, ont pu bénéficier de notre traitement le 4 décembre 2020 et le 10 février dernier.

**E. P. :** ces patients ont été les premiers à être traités en Europe. Cette avancée va permettre aux experts français de partager leur expérience avec leurs pairs européens et américains. Au-delà de son activité d'élaboration de médicaments, PTC se mobilise aussi pour améliorer le diagnostic des patients et accompagner les professionnels de santé. Nous collaborons au développement de tests génétiques afin de réduire l'errance diagnostique et travaillons avec les centres experts européens pour leur proposer un support tech-

nique, de façon à démarrer le traitement le plus rapidement possible après l'approbation du produit par l'Agence européenne du médicament. En France, la mise en place actuelle d'un registre en vie réelle des patients est un élément essentiel pour le suivi à long terme de la thérapie génique dans l'AADC.

### Peut-on qualifier la France de championne de la thérapie génique ?

**P.-O. B. :** la thérapie génique est une révolution pour la prise en charge de certaines maladies rares. PTC est fier d'apporter sa pierre à l'édifice en France. Nous y travaillons conjointement avec les autorités de santé et il faut saluer cette collaboration constructive, qui nous permet en

**« Renforcer de manière pérenne l'attractivité du pays, en améliorant et en simplifiant le système d'accès aux soins, est essentiel. »**

France d'avoir un accès précoce aux traitements. L'engagement des professionnels de santé est également remarquable : ils se sont tous adaptés aux contraintes inhérentes à ce type de médicament, telles que sa conservation à - 65 degrés. Sans eux,

rien n'aurait été possible. Trois essais cliniques sur des produits PTC sont prévus pour 2021 en France, dont l'un portera sur une thérapie génique dans l'ataxie de Friedreich. Mais de nombreux défis doivent encore être relevés pour permettre aux patients d'accéder à la thérapie génique. Renforcer de manière pérenne l'attractivité du pays, en améliorant et en simplifiant le système d'accès aux soins, est essentiel. PTC saura se faire force de proposition.

### Comment PTC Therapeutics s'insère-t-il dans l'écosystème français de la prise en charge des maladies rares ?

**P.-O. B. :** l'une des forces de la France réside dans ses réseaux maladies rares, très bien identifiés. Nous travaillons étroitement avec les autorités de santé et les hôpitaux, de même que nous collaborons avec des associations comme l'AFM-Téléthon et l'Association française de l'ataxie de Friedreich pour comprendre les besoins des patients. Notre objectif est d'apporter des solutions aux patients pour améliorer leur prise en charge et leur qualité de vie. En faisant connaître ces maladies, nous voulons également réduire l'errance diagnostique. Une maladie rare, comme son nom l'indique, n'est pas une maladie comme les autres et doit donc bénéficier d'un dépistage rapide.



Pierre-Olivier Boyer

### Pourquoi les collaborations public-privé sont-elles si importantes ?

**E. P. :** un partenariat entre les hôpitaux, les autorités et les laboratoires est la meilleure façon de trouver des solutions pour les patients. PTC a investi massivement pour produire des molécules complexes et s'engage sur le long terme dans la thérapie génique. Nous avons bon espoir que nos travaux trouvent d'autres applications dans des maladies rares, telles que le syndrome d'Angelman, ou même des maladies neurologiques plus communes. Mais, pour que les patients puissent accéder rapidement à ces potentielles innovations thérapeutiques, la collaboration entre autorités et laboratoires est essentielle.

Propos recueillis par Christine Colmont

## CHU DE MONTPELLIER : UN CENTRE DE RÉFÉRENCE DANS LE TRAITEMENT DE L'AADC

### Quelle est votre expérience de médecins dans cette maladie rare ?

**Agathe Roubertie :** l'enzyme AADC joue un rôle clé dans la production de neurotransmetteurs chimiques dans le cerveau, comme la dopamine, qui permettent de réguler le contrôle et le mouvement du corps, la cognition notamment. Le déficit d'enzymes AADC est causé par la mutation d'un gène. Les symptômes de l'enfant vont nous permettre de suspecter cette maladie : troubles du mouvement, hypotonie, décalage dans les acquisitions, troubles de la régulation thermique ou du sommeil. Un test génétique confirme le diagnostic.

Notre service de neuropédiatrie au CHU de Montpellier prend en charge les patients atteints de cette pathologie rare. Il est aussi sollicité par d'autres praticiens, eu égard à son expertise dans les pathologies du mouvement. C'est le résultat de vingt années de travail dans la prise en charge du déficit de l'AADC et d'autres pathologies des neurotransmetteurs.

**Thomas Roujeau :** la longue expertise dans la prise en charge des mouvements anormaux de l'enfant du CHU de Montpellier porte également sur la simulation cérébrale profonde pour traiter les pathologies à l'origine de ces troubles. En tant que neurochirurgien, je suis impliqué dans le traitement de ces pathologies liées comme l'AADC, mais aussi dans d'autres protocoles de thérapie génique par injection intracérébrale visant à suppléer un déficit d'un gène.

### Quel a été l'apport de la thérapie génique mise en œuvre au CHU de Montpellier ?

**A. R. :** les patients qui souffrent de cette maladie rare sont répertoriés en France. Une communauté de médecins est spécialisée dans les pathologies du mouvement de l'enfant. En 2020, nous avons plusieurs fois échangé avec nos confrères pour évaluer quels seraient les candidats potentiels à la thérapie génique administrée à Montpellier. Je remercie nos collègues pour leur confiance.



Pr Agathe Roubertie

**T. R. :** pour que l'intervention se déroule dans les meilleures conditions, nous avons travaillé sur la synchronisation de toute l'équipe pour préparer et apporter au bon moment la thérapie génique dans le bloc opératoire. Nous avons répété le geste lui-même, qui consiste en une injection, suivie d'une imagerie médicale qui confirme l'absence de complications et visualise avec précision la délivrance (intra-cellulaire) du médicament.

Au-delà des gestes habituels de la neurochirurgie, nous avons dû nous approprier la technique particulière qui consiste à injecter le produit, en tenant compte de son petit volume à faible débit. Nous avons effectué

Les équipes de neuropédiatrie et de neurochirurgie ont déjà réalisé deux traitements de thérapie génique pour de petits patients atteints de cette maladie rare. Une première en Europe. Précisions du Dr Thomas Roujeau, pédiatre neurochirurgien, et du Pr Agathe Roubertie, neuropédiatre, Pôle Femme Mère Enfant, au CHU de Montpellier.



**« Ce traitement est administré par une neurochirurgie profonde pour réparer le gène déficient et reproduire la protéine manquante (dopamine). L'enfant va pouvoir reprendre un développement avec cette thérapie génique. »**

des phases tests de synchronisation avec les pharmaciens pour la délivrance du produit et la calibration des injecteurs. Le jour de l'opération, nous avons réalisé une IRM du cerveau de l'enfant endormi pour définir précisément les cibles et les trajectoires de cette injection couplant un vecteur viral et un gène codant.

**A. R. :** après l'opération, il faut du temps pour que le code génétique se mette en place et fabrique de la dopamine qui agira sur ses cibles : les



Dr Thomas Roujeau

récepteurs. Quatre semaines après la chirurgie, nous avons décelé la dopamine via une imagerie fonctionnelle dans le cerveau du patient traité. Nous pouvons attendre de ce procédé une amélioration des symptômes : une meilleure qualité de vie, moins de troubles du sommeil et surtout un gain de motricité et de tonus. Cette prouesse technique a été permise par le soutien de la Direction du CHU, la participation de nombreuses équipes hospitalières et la collaboration de la firme pharmaceutique ayant développé ce virus-médicament.

### Comment la collaboration avec le laboratoire pharmaceutique

### s'est-elle établie ?

**T. R. :** nous avons été sélectionnés comme centre de référence en raison de notre expérience dans l'AADC et dans la thérapie génique. Dès le début de la collaboration fin 2019-début 2020, nous avons été accompagnés pour la mise en place de toute la procédure : de la réception du produit à l'injection en passant par la préparation, l'administration et le choix des injecteurs.

**A. R. :** nous avons travaillé en synergie pour que le processus soit reproductible et sûr. Les équipes de PTC Therapeutics nous ont aidés à résoudre de nombreuses contraintes comme le fonctionnement des pompes, du matériel, l'adaptation du bloc, la technique même de l'injection, la vitesse et le volume utilisé.

### Quel bilan tirez-vous de ces innovations ?

**T. R. :** cette nouvelle chirurgie innovante consiste à faire de la greffe à l'échelon cellulaire et génétique. Nous sommes à un carrefour technologique entre l'expertise neurochirurgicale, permettant de traverser avec précision le cerveau sans créer de lésion pour atteindre une cible, et une biotechnologie innovante couplée à un gène réparateur.

**A. R. :** la thérapie génique offre de nouvelles perspectives pour les patients atteints de maladies rares sévères, tout en ouvrant de nouveaux enjeux éthiques. Des patients, enfants ou adultes, atteints d'autres pathologies rares et graves pourraient bénéficier à l'avenir de telles thérapies. C. C.