

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-
Maupas »**

Année 2024- 2025

N° 59

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Paul GERVAISE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 SEPTEMBRE 2024

Quel avenir pour la thérapie génique dans les maladies héréditaires du métabolisme ?

JURY

Président : Pr Claire POUPLARD - Docteur en Pharmacie et Praticien Hospitalier - CHRU Tours

Membres :

Pr Hélène BLASCO - Docteur en Pharmacie et Praticien Hospitalier - CHRU Tours

Dr Jean-François DUMAS - Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie de Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 05/09/2024

L'étudiant

Paul GERVAISE

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

À Jean-François DUMAS pour avoir accepté d'être le directeur de ma thèse, pour votre accompagnement tout au long de l'écriture, ainsi que pour votre réactivité et vos propositions. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous dans le cadre de cette thèse.

À Claire POUPLARD pour avoir accepté de présider ce jury de thèse et à Hélène BLASCO pour sa participation au sein de ce jury.

À Hélène et Mamy pour la relecture, vos commentaires et votre réactivité.

À mes parents. Un grand merci pour votre accompagnement, votre soutien sans faille tout au long de mes études ainsi que votre ouverture d'esprit sur mon projet professionnel. Merci Papa et Maman.

À la vie associative de la faculté de Pharmacie. Merci pour cette forte et assez unique dynamique étudiante qui permet le bénévolat et l'engagement associatif dans de nombreux projets tant personnels que professionnels. Une pensée particulière pour les Elus, l'AST, Lafi Bala et le Lounge.

À l'A.C.E.P.T. et aux corpos, pour ces 3 années d'engagement riche en expériences et projets. Vous m'avez fait grandir que ce soit sur la maturité, l'engagement ou la responsabilité. Je suis fier d'avoir partagé ces moments avec vous.

À la première fanfare de pharmacie de France et de Navarre, l'Atropine et à ces fanfarons. Merci infiniment pour tous ces moments qui resteront gravés dans ma mémoire, que ce soit les répêts, les contrats, les WE Atro qui ont rythmé tout mon cursus universitaire du début jusqu'à aujourd'hui. Grâce à vous, j'ai pu rencontrer de nombreuses personnes qui resteront, je l'espère, présent tout au long de ma vie. Encore merci d'apporter jouissance musicale à qui veut bien l'entendre, et je vous assure que mon ouïe n'est pas insensible à cela. Vive l'Atropiiiiiiiine... !

À toutes ces personnes, potes et amis, de près comme de loin, qui m'ont accompagné pendant ces études de pharmacie. Un merci tout particulier à Dylan, Inès, Corentin, Victor, Hadrien, Gaëtan, Robin, Lisa, Carla, Antoine, Solenne, Romain et Krok.

À Anna. Merci pour tout ce que tu fais et tout ce que tu es.

Table des matières

I.	Introduction.....	9
II.	La thérapie génique	10
A.	Histoire	10
B.	Stratégies de la thérapie génique	12
C.	Administration/manipulation	12
D.	Vecteurs	13
i.	Vecteurs viraux	13
ii.	Vecteur non-viral	16
E.	Applications	17
III.	Les maladies héréditaires du métabolisme	18
A.	Histoire	18
B.	Groupes/Classification	18
C.	Présentation clinique et génétique	19
D.	Epidémiologie	20
E.	Diagnostic.....	20
F.	Traitement.....	21
IV.	La thérapie génique dans les maladies héréditaires du métabolisme	22
A.	Médicaments ayant obtenu l'AMM	22
i.	Cas du Glybera dans le déficit familial en lipoprotéine lipase.....	22
ii.	Cas du Strimvelis dans le déficit en adénosine désaminase.....	26
iii.	Cas du Libmeldy dans la leucodystrophie métachromatique.....	28
iv.	Cas de l'Upstaza dans le déficit en décarboxylase des acides L-aminés aromatiques	31
B.	Autres médicaments testés au sein d'essais cliniques	33
i.	Maladie de Pompe	35
ii.	Maladie de Sanfilippo	38
iii.	Maladie de Hurler et maladie de Hunter	41
iv.	Maladie de Canavan	44
V.	Conclusion.....	47

Liste des abréviations

AAAD : Acide Aminé Aromatique Décarboxylase

AAV : Adeno-Associated Virus

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AEM : Agence Européenne du Médicament

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ARN : Acide RiboNucléique

CMUH : Comité des Médicaments à Usage Humain

CRISPR-Cas9 : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – Cas9

CT : Commission de la Transparence

CTA : Comité pour les Thérapies Avancées

db : double brin

DICS : Déficit Immunitaire Combiné Sévère

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV : Herpès Simplex Virus

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

kb : kilobase

MFMG : Mesure de la Fonction Motrice Globale

MPS : Mucopolysaccharidose

PDMS : Peabody Developmental Motor Scale

sb : simple brin

SFDA : State Food and Drug Administration

SMR : Service Médical Rendu

vg : génome de vecteur

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Vecteurs utilisés dans les thérapies géniques approuvées

Figure 2 : Indications des thérapies géniques approuvées

Figure 3 : Représentation des lipoprotéines selon leur taille

Figure 4 : Hydrolyse enzymatique des triglycérides par la lipoprotéine lipase

Figure 5 : Métabolisme de l'adénine

Figure 6 : Métabolisme de la dégradation des sphingolipides

Figure 7 : Biosynthèse des catécholamines et de la sérotonine

Figure 8 : Répartition des essais cliniques selon leur statut

Figure 9 : Vecteurs utilisés dans les thérapies géniques testées cliniquement

Figure 10 : Indications des thérapies géniques testées cliniquement

Figure 11 : Métabolisme du glycogène

Figure 12 : Dégradation des glycosaminoglycanes

Figure 13 : Métabolisme de l'aspartate

Tableau I : Caractéristiques des vecteurs viraux

Tableau II : Limites et solutions des vecteurs viraux

Tableau III : Les différents sphingolipides selon leur structure chimique

Tableau IV : Caractéristiques biochimiques des sphingolipidoses

Tableau V : Résultats clinique de la mesure de 4 étapes de développement moteurs selon l'échelle PDMS-2

Tableau VI : Caractéristiques biochimiques des mucopolysaccharidoses

I. Introduction

La thérapie génique est une thérapie utilisant des outils de biologie moléculaire permettant l'élimination, la réparation ou le remplacement d'un gène dysfonctionnel. Cette approche thérapeutique prometteuse n'a cessé de se développer depuis les premiers essais cliniques dans les années 1990. En effet, de nombreux médicaments à base de thérapie génique ont vu le jour notamment ces dix dernières années. Initialement développée pour guérir les maladies génétiques, cette approche est aussi largement utilisée pour les cancers, certaines maladies cardiovasculaires et infections virales. En effet, le nombre d'essais cliniques ne cessent de croître pour ces médicaments. De plus, de nombreuses techniques sont mises au point afin de diversifier les modes d'intégration du transgène. Il existe aujourd'hui un large choix de vecteur, viraux et non viraux, permettant d'assurer une bonne administration selon plusieurs conditions. De même, différentes nucléases ont été développées et testées dans le but d'accroître les outils disponibles pour la thérapie génique. Du fait de ces différents aspects, la thérapie génique peut agir sur différentes pathologies.

Il existe à ce jour de nombreuses maladies héréditaires du métabolisme. Malgré les connaissances génétiques sur ces pathologies, elles restent pour la plupart peu connues notamment au niveau des conséquences des mutations observées. Touchant de nombreuses voies métaboliques, les mécanismes physiopathologiques varient d'une maladie à une autre. En effet, les dysfonctionnements observés dépendent du gène muté et de l'enzyme impliquée. Cette grande variabilité génétique et biochimique s'accompagne d'une variabilité clinique. Même si certaines caractéristiques sont partagées comme le retard de développement, la plupart des symptômes sont soit spécifiques à une voie métabolique soit spécifiques à une pathologie donnée.

Face au développement important de la thérapie génique ces dernières années et la diversité des maladies héréditaires du métabolisme, quelles différences et points communs peuvent-il être dégager afin de trouver des approches scientifiques communes ? Après une brève introduction sur la thérapie génique et les maladies héréditaires du métabolisme, ma thèse vise à faire une synthèse générale des données disponibles et à proposer des conclusions et perspectives sur ces approches.

II. La thérapie génique

A. Histoire

Les découvertes scientifiques du XXème siècle ont grandement fait avancer le génie génétique et l'avènement de la thérapie génique. Depuis l'invention du terme « gène » en 1909 par Wilhelm Johannsen (1), plusieurs études scientifiques ont permis d'élucider le rôle de l'ADN (acide désoxyribonucléique) comme porteur de l'information génétique en 1944 ainsi que sa structure en double hélice découverte en 1953 par Rosalind Franklin (2). En parallèle, les transferts horizontaux de gènes commencèrent à être connus et étudiés. Frederick Griffith décrit en 1928 la transformation (2), un mécanisme permettant un transfert de matériel génétique entre un organisme mort et un organisme vivant dit compétent. Quelques années plus tard, Joshua et Esther Lederberg ont découvert la conjugaison en 1947 et la transduction en 1952. La première permet un échange de matériel génétique entre deux organismes par un contact alors que la deuxième ne peut se faire que par le biais d'un vecteur viral. À partir des années 60, différents outils ont été décrits et développés avec une application dans le génie génétique. Les enzymes de restriction, capables de couper de manière spécifique une séquence nucléotidique, furent découvertes en 1962 par Werner Arber. Puis apparurent le développement de systèmes couplant une enzyme de restriction avec une liaison spécifique à l'ADN comme les nucléases en doigt de zinc en 1996, les nucléases effectrices de type activateur de transcription en 2010 ou encore le système CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – Cas9) en 2012 (3).

Avec toutes ces découvertes, les premiers essais cliniques de thérapie génique être effectués. En 1989, l'équipe de Rosenberg à l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis instaura un protocole pour des patients atteints de mélanome métastatique (4). Afin de suivre les lymphocytes d'infiltration tumorale, une thérapie génique exprimant un marqueur résistant à la néomycine fut administrée aux patients. Cette résistance permet de sélectionner les lymphocytes avant administration ainsi que de suivre les lymphocytes d'infiltration tumorale dans la circulation sanguine et sur les différents sites tumoraux. L'étude montre que la transduction d'un gène n'entraîne aucun effet indésirable additionnel pour les patients traités. De plus, les lymphocytes génétiquement modifiés survivent quelques mois dans la circulation sanguine et au sein du site tumoral. L'équipe a réussi à développer une technique de transduction de gène efficace, sûre et pouvant être détectée par des techniques de biologie moléculaire. En 1990, un autre essai clinique a été réalisé à l'Université de Pennsylvanie sur deux patients

atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase (5). Le protocole clinique consistait en la transfection *in vivo* du gène *ADA* codant pour l'enzyme adénosine désaminase dans les lymphocytes T avec un vecteur rétroviral. Le but de ce protocole était d'exprimer des quantités normales d'adénosine désaminase au sein des lymphocytes T déficitaires en adénosine désaminase. Les résultats montrent tout d'abord une technique sûre et efficace sur une période de deux ans. La thérapie génique dans ce contexte-ci a permis aussi de rétablir les fonctions immunitaires des lymphocytes T déficients. Cet essai clinique fut le premier succès thérapeutique concernant la thérapie génique. Cependant en 1999, lors d'un essai clinique au sein de l'Université de Pennsylvanie, un patient souffrant d'un déficit partiel en ornithine transcarbamylase décéda quatre jours après l'administration d'un vecteur adénoviral codant pour une copie du gène de l'ornithine transcarbamylase, suite aux complications immunitaires provoquant un désordre de la coagulation ainsi que des dysfonctionnements sur plusieurs organes (6). Ce fut le premier patient décédé suite à une thérapie génique directement lié à l'utilisation d'un vecteur viral.

Après ces premiers essais globalement concluants, les premiers traitements furent approuvés. Le premier Etat à approuver un médicament de thérapie génique fut la Chine en 2003 avec la Gendicine, un vecteur adénoviral contenant le gène codant pour la protéine p53. Mise sur le marché chinois en 2004, la Gendicine est un médicament indiqué dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou, cancer pouvant présenter le gène *p53* muté. Cette thérapie permet une amélioration de la survie des patients, ainsi que de l'efficacité des traitements conventionnels (radiothérapie, chimiothérapie) (7). Deux années après, l'agence chinoise, la SFDA (State Food and Drug Administration), approuve un nouveau médicament de thérapie génique, l'Oncorine. Indiqué dans le cancer du nasopharynx, ce médicament est constitué d'un adénovirus recombinant permettant d'agir spécifiquement sur les cellules tumorales et induisant une oncolyse. La réponse de la chimiothérapie est meilleure chez les patients recevant cette thérapie génique (8). Il s'agit du premier virus oncolytique commercialisé. Quelques années plus tard, c'est au tour de l'agence européenne du médicament (AEM) de commercialiser son premier médicament de thérapie génique, le Glybera, en 2012. Celui-ci est indiqué dans le déficit familial en lipoprotéine lipase, et permet d'exprimer la lipoprotéine lipase avec un vecteur viral adénoassocié. Le seul résultat notable de ce médicament est la diminution du nombre d'épisode de pancréatite aiguë, une complication grave du déficit familial en lipoprotéine lipase (9). En 2016, la même agence approuve la première thérapie génique *ex-vivo*, le Strimvelis. Indiquée dans le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en

adénosine désaminase, cette thérapie consiste en la manipulation de cellules de patients avec un vecteur rétroviral ré-exprimant le gène *ADA* codant l'adénosine désaminase. Après sélection, les cellules génétiquement modifiées de patients sont réintroduites. La prise de ce médicament a amélioré les taux de survie de 100% sur tous les patients testés cliniquement (10). L'année suivante, l'agence américaine, la FDA (Food and Drug Administration), approuve deux nouvelles thérapies géniques, le Yescarta et le Kymriah. Ces médicaments sont basés sur une thérapie à base de lymphocytes T modifiés génétiquement afin d'exprimer des récepteurs antigéniques chimériques spécifiques aux cellules tumorales. Ces deux thérapies, indiquées dans la leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B et le lymphome diffus à grandes cellules B respectivement, améliorent les taux de rémissions complètes chez les patients (11).

B. Stratégies de la thérapie génique

De manière générale, le but de la thérapie génique est de rétablir un gène ou une protéine dysfonctionnels. Pour cela, il est possible d'ajouter une copie normale d'un gène ou d'un allèle modifié afin d'assurer les fonctions perdues. Cette stratégie est appelée l'augmentation génique. Certaines autres thérapies géniques ont pour but d'inactiver ou de supprimer un gène défectueux afin d'empêcher ses effets délétères. Cela est possible notamment avec certains ARN (acide ribonucléique) interférents ou la technologie CRISPR-Cas9. Alors que les ARN interférents permettent de bloquer spécifiquement l'expression d'un gène par la dégradation de son ARN messager, la technologie CRISPR-Cas9 permet de reconnaître une séquence d'ADN afin de la supprimer ou de la remplacer par une autre. Cette stratégie est appelée l'inactivation génique. Enfin, une dernière possibilité beaucoup moins utilisée consiste à éditer le génome sur des gènes défectueux ou mutés. Cette stratégie, l'édition génomique, utilise principalement la technologie CRISPR-Cas9 (1,12).

C. Administration/manipulation

Avec ces différents moyens d'action, les médicaments de thérapie génique peuvent être administrés par deux méthodes distinctes. La première consiste en l'administration du produit directement chez le patient. Ces thérapies *in vivo* ont l'avantage de permettre une meilleure accessibilité pour les injections tissulaires ainsi qu'un travail de laboratoire moindre. Cependant, cette méthode peut conduire à une réponse immunitaire au vecteur élevée ainsi

qu'une possible mauvaise spécificité du vecteur entraînant des complications. La deuxième méthode repose sur une administration en laboratoire sur des cellules du patient ou d'un donneur. Ensuite, les cellules sont sélectionnées afin de ne garder que celles qui ont répondu à la thérapie. Cette technique *ex vivo* diminue les potentielles interactions non voulues ainsi que la réponse immunitaire au vecteur. De plus, le choix de vecteur utilisable pour cette technique est plus important. Néanmoins, seules les cellules divisibles peuvent être manipulées avec cette thérapie (1,13).

D. Vecteurs

Afin de s'assurer que le médicament de thérapie génique atteigne sa cible, différents vecteurs ont été utilisés et développés. Le principal but du vecteur est de permettre au matériel génétique de pouvoir entrer dans la cellule. Les vecteurs utilisés aujourd'hui sont répartis en deux groupes distincts : les vecteurs viraux et les vecteurs non-viraux (Figure 1). On appelle transduction tout transfert de gène à l'aide d'un virus. En l'absence de virus, le processus est appelé transfection.

i. Vecteurs viraux

Aujourd'hui les vecteurs viraux sont les plus utilisés dans la thérapie génique. Grâce à leur capacité à infecter des cellules, ils permettent une transduction efficace ainsi qu'une expression du transgène sur le long terme (Tableau I) (14–17). Cependant, certains virus peuvent présenter une forte immunogénicité et/ou cytotoxicité. C'est l'un des principaux défis dans leur utilisation (Tableau II).

1. Adénovirus

L'un des premiers vecteurs viraux à être utilisé pour la thérapie génique est le vecteur adénoviral. Ce virus non-enveloppé contient un ADN double brin et présente plusieurs avantages. Tout d'abord, il présente une capacité à intégrer les cellules divisibles ainsi que les cellules non-divisibles. Cela permet d'être efficace sur de nombreux types de tissus et de cellules. De plus, il peut transporter de larges transgènes, jusqu'à 36 kb (kilobases) et le génome viral est peu intégré à celui de la cellule hôte.

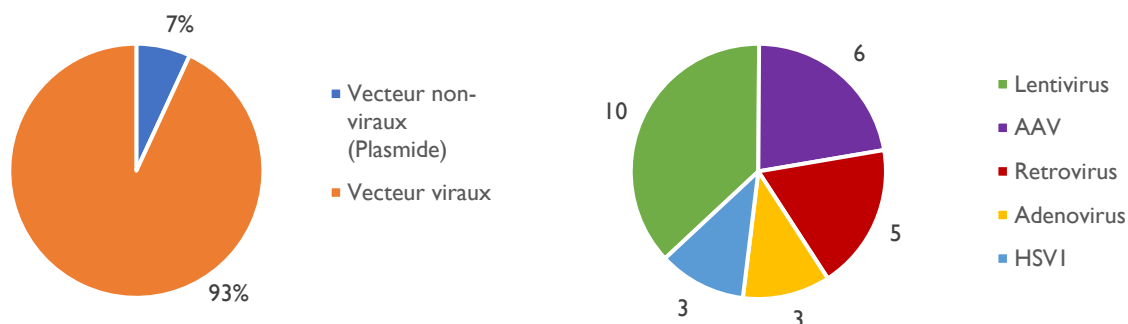


Figure 1 : Vecteurs utilisés dans les thérapies géniques approuvées. *AAV = Adeno-Associated Virus, HSV1 = Herpès Simplex Virus 1.*

Vecteur viral	Génome	Enveloppe	Capacité de transport	Infection des cellules non-divisibles	Production à grande échelle
Adénovirus	ADN db	Non	7,5 kb - 36 kb	Oui	Oui
Virus adénoassocié	ADN sb	Non	4 kb	Oui	Non
Rétrovirus	ARN sb	Oui	8 kb	Non	Oui
Lentivirus	ARN sb	Oui	8 kb	Oui	Non
Virus herpès simplex	ADN db	Oui	30 kb - 150 kb	Oui	Non

Tableau I : Caractéristiques des vecteurs viraux. *ADN = Acide DésoxyRibonucléique, ARN = Acide Ribonucléique, db = double brin, kb = kilobase, sb = simple brin.*

Vecteur viral	Limites	Solutions
Adénovirus	Forte immunogénicité	Adénovirus "gutless" + virus assistant
Virus adénoassocié	Capacité de transport limitée	Double virus adénoassocié
	Forte immunogénicité après ré-administration	Différents sérotypes / Virus adénoassocié associé à un exosome
Rétrovirus	Intégration au génome aléatoire	Rétrovirus gamma auto-inactivant
Virus herpès simplex	Forte cytotoxicité	Délétion des gènes non-essentiels du génome viral

Tableau II : Limites et solutions des vecteurs viraux.

Enfin, la production à grande échelle est possible avec ce vecteur pour les médicaments de thérapie génique. Toutefois, le principal inconvénient de ce vecteur est sa forte immunogénicité due à l'immunité préexistante chez l'homme. Afin de contrôler les effets du vecteur chez l'homme, plusieurs générations de vecteurs ont vu le jour pour modifier certaines caractéristiques notamment son immunogénicité. La troisième génération a permis de grandes modifications comme une augmentation de la capacité de transport du transgène et de l'efficacité de la transduction, ainsi que la forte diminution de l'immunogénicité avec l'apparition des adénovirus « gutless ». Ce sont des virus synthétiques sans leur génome viral, pourtant ils doivent être aidés d'un virus assistant notamment pour leur réplication.

2. Virus adénoassocié

Très utilisés dans la thérapie génique, les virus adénoassociés sont des virus non-enveloppés contenant un ADN simple brin. Fort de leur diversité avec 12 sérotypes naturels permettant d'avoir différents tropismes tissulaires, ces virus peuvent transduire dans les cellules non divisibles. Ils présentent aussi une faible immunogénicité et pathogénicité. Cependant après ré-administration, la réponse immunitaire augmente fortement. Pour pallier cela, l'utilisation d'autres sérotypes ou de virus adénoassocié associés à un exosome permettent de diminuer la réponse immunitaire induite. Un autre obstacle à l'utilisation des virus adénoassociés est leur capacité de transport de transgène limitée à 4 kb. Cette capacité peut être améliorée par l'utilisation de double virus adénoassocié où le transgène est alors fragmenté et reparti dans deux vecteurs viraux distincts. Largement utilisés dans la thérapie génique *in vivo*, leur production à grande échelle reste compliquée à cause de quantités faibles et de coûts élevés.

3. Rétrovirus

Une des familles les plus présentes en tant que vecteur viral dans la thérapie génique est la famille des rétrovirus. Contenant un ARN simple brin, ces virus enveloppés permettent une intégration de leur génome au sein des cellules hôtes. Nous observons donc une longue expression du transgène ainsi que de possibles intégrations aléatoires au sein du génome pouvant entraîner de graves effets indésirables. Un moyen de contrer l'apparition de mutations est d'utiliser des rétrovirus gamma auto-inactivant. Par la délétion d'une partie de leur promoteur, l'intégration virale au génome humain n'est plus assurée. Le principal avantage des

rétrovirus est leur faible cytotoxicité et immunogénicité. Néanmoins, ces virus ne peuvent transporter que des transgènes avec une taille maximale de 8 kb.

Au sein de cette famille se trouve le genre lentivirus. Ces virus présentent des caractéristiques communes aux rétrovirus comme leur ARN simple brin, leur capacité de transport de transgène ou leur faible immunogénicité. Ils ont la particularité de pouvoir infecter des cellules non-divisibles mais ils ne sont pas adaptés pour une production à grande échelle. De plus, l'intégration du génome viral à celui des cellules hôtes est moins aléatoire. Cela améliore la sécurité biologique et son utilisation. Les lentivirus sont majoritairement utilisés dans la thérapie génique ex vivo.

4. Virus herpès simplex

Un autre vecteur viral largement utilisé dans la thérapie génique est le virus herpès simplex. Ce virus enveloppé contenant un ADN double brin a une capacité de transport de long transgène allant de 30 kb à 150 kb. Ses caractéristiques virales permettent aussi une expression transgénique durable et une infection des cellules non-divisibles comme des neurones. Cependant, une forte cytotoxicité est observée avec ce vecteur. Celle-ci peut être réduite lorsque les gènes non-essentiels du génome viral sont supprimés. D'autre part, le virus herpès simplex peut être utilisé comme un virus oncolytique.

ii. Vecteur non-viral

Les vecteurs non-viraux sont des vecteurs composés d'éléments biocompatibles avec le corps humain comme des lipides, des peptides, des polymères ou des plasmides. Leur principal avantage provient de leur biocompatibilité leur donnant une faible immunogénicité, cytotoxicité et mutagénicité. Mais nous observons différentes limites à leur utilisation. Les transfections avec ces vecteurs sont peu spécifiques et peu efficaces. De plus, la durée d'expression du transgène n'est pas suffisante pour la thérapie génique et dans certains cas, des problèmes de biosécurité sont observés (18). Seulement deux médicaments de thérapie génique utilisent cette technologie avec un plasmide comme vecteur.

E. Applications

Au début, la thérapie génique s'est beaucoup concentrée sur les maladies génétiques. Aujourd'hui, ces médicaments sont indiqués et testés sur de nombreuses pathologies comme les cancers, les maladies génétiques ou les infections. En 2023, 30 médicaments de thérapie génique sont approuvés et disponibles. Parmi ces médicaments, 15 sont indiqués dans des cancers, 13 dans des maladies génétiques et 2 dans des maladies cardiovasculaires (Figure 2). Au niveau de la recherche clinique, la majorité des essais est établie sur des patients souffrant de cancers et notamment de cancers hématologiques, de maladies génétiques, monogéniques et polygéniques, d'infections tel que le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) mais aussi de pathologies neurologiques, cardiovasculaires ou immunitaires (1). La thérapie génique est en pleine expansion et peut être d'ici quelques années une réelle avancée scientifique sur des pathologies graves.

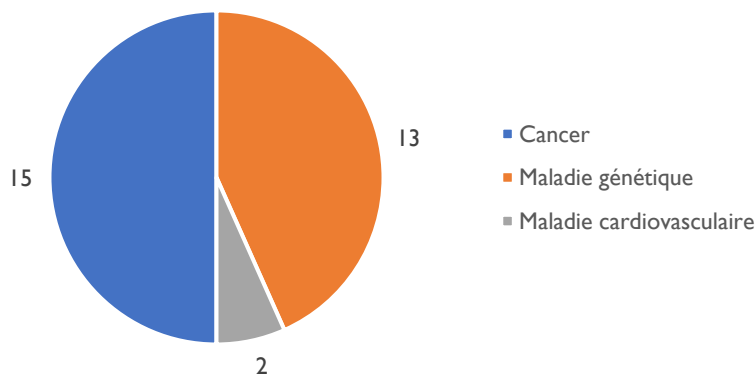


Figure 2 : Indications des thérapies géniques approuvées.

III. Les maladies héréditaires du métabolisme

A. Histoire

Les premiers travaux sur les maladies héréditaires du métabolisme datent du début du XXe siècle. L'un des premiers à étudier ces pathologies est Archibald Garrod, un médecin anglais. En 1902, il décrit pour la première fois l'alcaptonurie, un désordre du métabolisme de la tyrosine, comme une maladie héréditaire suite à ses observations sur des patients issus de familles consanguines (19). L'étude du métabolisme chez l'homme lui permet de déduire qu'il existe une particularité chimique propre à chaque individu et nomme ce concept « chemical individuality ». En 1908, après avoir également découvert le caractère héréditaire de l'albinisme et la cystinurie, il publie ses travaux sur ces différentes pathologies regroupées sous le terme d'« erreurs innées du métabolisme » (20).

Au début des années 40, deux généticiens américains, George Beadle et Edward Tatum proposent une hypothèse nommée « one gene – one enzyme »(21). Leur postulat est qu'un gène code pour une seule enzyme jouant un rôle spécifique dans une étape d'une des voies du métabolisme. Cela a permis d'établir pour la première fois le caractère fonctionnel du gène, ce qui a mené aux fondements de la biologie moléculaire. Par leurs observations, ils ont pu aussi suggérer qu'une mutation génétique pouvait impacter la fonction biochimique d'une des voies métaboliques (22).

En 1959, Robert Guthrie, un biologiste américain, développe un test d'inhibition bactérienne afin de diagnostiquer rapidement la phénylcétonurie, un trouble du métabolisme de la phénylalanine (21). Suite à cela, plusieurs Etats développèrent des programmes de dépistage néonatal afin de prendre en charge au plus vite les nouveau-nés atteints de pathologies graves, comme certaines maladies héréditaires du métabolisme.

B. Groupes/Classification

Il existe aujourd'hui plusieurs classifications concernant les maladies héréditaires du métabolisme. La plupart d'entre elles les regroupent selon les voies métaboliques qu'elles affectent. La classification internationale des maladies héréditaires du métabolisme, publiée en 2021, regroupe 1450 troubles différents repartis en 24 catégories distinctes (Annexe I) (23).

D'un point de vue clinique, nous pouvons distinguer 3 groupes (24,25).

- Certaines pathologies vont induire une intoxication par une accumulation anormale d'un substrat toxique. Nous retrouvons dans ce groupe les troubles liés au métabolisme des acides aminés, des tétrapyrroles et des métaux. La plupart de ces pathologies sont traitables. La thérapie nutritionnelle fait partie des solutions les plus utilisées et permet d'éliminer le substrat toxique ou de remplacer le métabolite déficient.
- D'autres pathologies vont être caractérisées par un déficit en un produit. C'est le cas pour les maladies mitochondriales, les troubles liés au métabolisme des acides gras et des corps cétoniques, certains troubles liés au métabolisme des carbohydrates comme le métabolisme du glucose, du glycogène ou du pentose. Certaines de ces pathologies sont traitables.
- Quelques pathologies sont caractérisées par une perturbation du métabolisme de molécules complexes conduisant à une accumulation chronique d'un de leurs métabolites. Les troubles liés à la dégradation des molécules complexes et certains troubles liés au métabolisme des lipides font partie de ce groupe par exemple. Peu de traitements existent pour ces pathologies.

C. Présentation clinique et génétique

Les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies présentant une situation clinique très variée. Certains symptômes sont dits non-spécifiques et sont retrouvés dans la plupart de ces pathologies comme le retard développemental, l'acidose ou les vomissements. D'autres symptômes vont être plus spécifiques d'une voie métabolique donnée voire d'un trouble particulier. Cependant, il existe toujours une variabilité clinique pour une même maladie héréditaire du métabolisme du fait de l'hétérogénéité génétique.

Nous pouvons distinguer plusieurs formes cliniques dans les maladies héréditaires du métabolisme : les symptômes précoces retrouvés pendant la période anténatale et néonatale et les symptômes tardifs davantage retrouvés au cours de l'enfance et l'adolescence avec une évolution chronique progressive (24).

D'un point de vue génétique, le mode de transmission de ces pathologies héréditaires est pour la majeure partie autosomique récessive. Environ 1/5 des maladies héréditaires du métabolisme sont autosomiques dominantes (26). Certaines pathologies sont liées avec l'X ou directement transmises par le génome mitochondrial. Les mutations observées peuvent altérer la fonction

du récepteur ou transporteur du substrat, l'activité de l'enzyme ou du cofacteur, ou l'inhibition d'une autre voie métabolique par la modification de concentration du substrat (24).

D. Epidémiologie

Les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies rares individuellement mais assez fréquentes collectivement. La prévalence à la naissance globale est estimée à 51 cas pour 100 000 naissances selon une méta-analyse de 2018 (27). L'incidence et la prévalence globale varient beaucoup d'un pays à un autre. Par exemple, les pays de la Méditerranée orientale présentent une prévalence à la naissance plus importante (76 cas pour 100 000 naissances). Une corrélation est observée entre le taux de consanguinité et la fréquence et l'incidence de ces pathologies comme beaucoup de maladies génétiques. De plus, des programmes de dépistages néonataux ont été mis en place dans plusieurs pays permettant d'avoir de nombreuses données épidémiologiques sur les maladies héréditaires du métabolisme dépistées.

E. Diagnostic

L'analyse des symptômes et signes cliniques constitue la première étape du diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme. Cependant, ceux-ci sont peu spécifiques et peuvent correspondre à plusieurs pathologies. Des tests biologiques sont alors entrepris afin d'affiner le diagnostic. Les différentes investigations pour le diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme peuvent se faire sur les métabolites, les protéines, les enzymes ou les gènes.

Les premiers tests biologiques vont être effectués sur le sang pour mesurer les concentrations de cétones, d'ammonium, la glycémie, la balance acide-base par exemple ou sur les urines avec différents tests permettant d'observer un changement de couleur ou une odeur, caractéristique de certaines maladies héréditaires du métabolisme. Afin d'approfondir le diagnostic différentiel, des tests avancés sont réalisés sur l'analyse des différentes voies des métaboliques à partir d'échantillons de sang, d'urine par des techniques de chromatographie et de spectrométrie. Enfin des tests biologiques peuvent être réalisés au niveau moléculaire pour tester l'activité d'une enzyme donnée (test enzymatique) ou diagnostiquer des mutations responsables de dysfonctionnement (test moléculaire) (24,26).

Parmi les approches de diagnostics, on peut citer le dépistage néonatal permettant de diagnostiquer dès la naissance certaines pathologies graves de l'enfant. De nombreux programmes ont été mis en place afin de prendre en charge au plus tôt les patients atteints de ces pathologies. Aujourd'hui, en France, 13 pathologies graves font partie du programme national de dépistage néonatal dont 9 maladies héréditaires du métabolisme.

F. Traitement

Les traitements existants pour les maladies héréditaires du métabolisme peuvent être divisés en deux groupes : les traitements aigus et les traitements chroniques. D'un côté, les traitements aigus sont administrés pour répondre à une crise. Cela va être le cas pour traiter les troubles de la glycémie, d'électrolytes, les acidoses, la déshydratation. D'autre côté, les traitements chroniques ont différents modes d'action adaptés aux différentes physiopathologies des maladies héréditaires du métabolisme. Cela s'applique sur l'accumulation d'un substrat toxique, sur le déficit d'un produit ou sur le dysfonctionnement d'une enzyme.

Certaines thérapies visent à diminuer la quantité d'un substrat toxique responsable de la pathologie. Pour cela, des restrictions alimentaires sur un métabolite en particulier peuvent être mises en place. Il existe aussi des thérapies d'inhibition de substrat consistant à bloquer la voie métabolique en amont du dysfonctionnement observé afin de prévenir l'accumulation du substrat toxique. Une autre approche thérapeutique est d'éliminer le substrat toxique avec la dialyse ou l'administration de molécules favorisant l'excrétion de ces substrats.

Nous observons aussi un déficit en produit pour certaines maladies héréditaires du métabolisme. La majorité des traitements mis en place dans ces pathologies consiste à administrer le produit déficitaire.

Les différents moyens d'action pour agir directement sur le fonctionnement de l'enzyme peuvent se faire par une induction enzymatique, soit par l'administration d'un cofacteur déficitaire, soit par l'administration de protéine chaperonne permettant d'assurer la conformation tridimensionnelle de l'enzyme et donc son bon fonctionnement. D'autres thérapies ont pour but d'administrer l'enzyme non-fonctionnel dans le corps, comme la thérapie enzymatique de substitution. Cependant, celle-ci s'applique à peu de pathologies aujourd'hui. Dans la même idée, les transplantations d'organes ou de cellules spécifiques pourraient substituer une enzyme mais cela soulève des contraintes liées à la transplantation (24,25,28).

IV. La thérapie génique dans les maladies héréditaires du métabolisme

A. Médicaments ayant obtenu l'AMM

Depuis 2012, 5 thérapies géniques ont reçu une autorisation de mise sur le marché par l'agence européenne du médicament (AEM) : le Glybera, le Strimvelis, le Libmeldy, le Skysona et l'Upstaza. Ici seront traitées ces thérapies géniques, excepté le Skysona, n'étant commercialisé qu'une seule année.

i. Cas du Glybera dans le déficit familial en lipoprotéine lipase

Le déficit familial en lipoprotéine lipase fait partie des désordres du métabolisme des lipoprotéines. Ces structures permettent le transport de lipides et diffèrent selon leur densité (Figure 3). Dans cette pathologie, l'enzyme défectueuse est la lipoprotéine lipase, codée par le gène *LPL*, et impliquée dans le métabolisme des triglycérides. Elle catalyse l'hydrolyse des triglycérides provenant des lipoprotéines de faible densité (chylomicrons et lipoprotéines de très basse densité) en acide gras (Figure 4). De fait, les patients atteints de déficit familial en lipoprotéine lipase présentent des hyperlipidémies génétiques notamment au niveau des triglycérides et des chylomicrons (29). Sur le plan clinique, la pathologie affecte majoritairement des enfants. Ils peuvent présenter des épisodes de pancréatite aiguë, des douleurs abdominales, des xanthomes éruptifs, une hépatosplénomégalie et/ou une lipémie rétinienne. Il est à noter que l'apparition de ces symptômes est dépendante de la concentration plasmatique de triglycérides. Certaines formes de cette pathologie sont asymptomatiques et le seul moyen de diagnostic efficace aujourd'hui est le séquençage du génome afin d'identifier des variants pouvant causer la pathologie. Le traitement principal et actuel de cette pathologie repose sur un régime à vie et contraignant, basé sur un apport pauvre en graisse ainsi que des mesures hygiéno-diététiques telles que l'absence d'alcool ou de tabac. Afin de proposer une alternative thérapeutique, une thérapie génique a été développée.

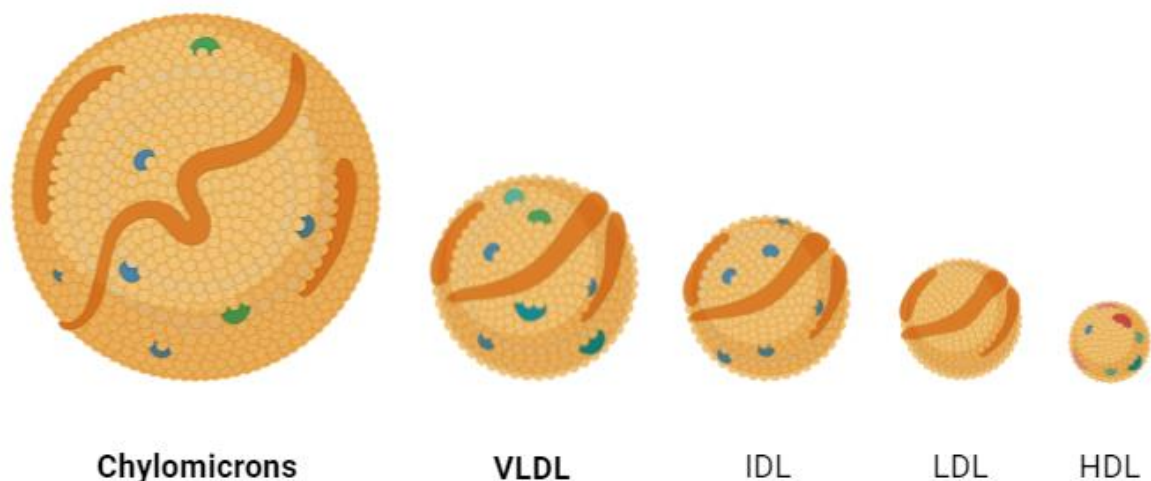


Figure 3 : Représentation des lipoprotéines selon leur taille. Les lipoprotéines sont des structures organiques composées de protéines et de lipides. Elles permettent le transport de lipides (majoritairement triglycérides et cholestérols) à travers l'organisme. Ces structures diffèrent par leur fonction sur le transport lipidique. Les chylomicrons assurent le transport des lipides exogènes, tandis que les VLDL transportent les lipides endogènes. Les LDL acheminent les lipides vers les cellules alors que les HDL conduisent les lipides vers leur dégradation au niveau du foie. Les chylomicrons et les VLDL sont les lipoprotéines de plus faible densité avec moins de 10% de protéines. La stabilité des lipoprotéines est assurée par les différentes apolipoprotéines, symbolisées en vert, bleu et marron sur la figure ci-dessous. *HDL = High Density Lipoprotein, IDL = Intermediate Density Lipoprotein, LDL = Low Density Lipoprotein, VLDL = Very Low Density Lipoprotein.*

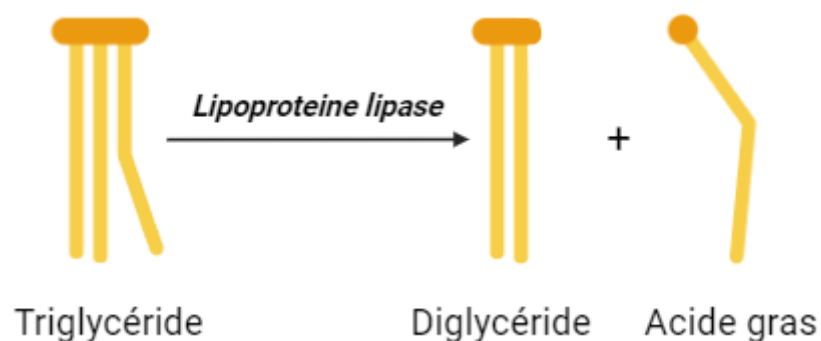


Figure 4 : Hydrolyse enzymatique des triglycérides par la lipoprotéine lipase.

Cette thérapie génique, l'alipogène tiparvovec, aussi connue sous le nom de Glybera, consiste en l'administration du gène *LPL* présentant une mutation en position 447 de la protéine. Cette mutation conduit à un codon stop prématuré mais conserve les propriétés de la protéine. Ce variant a été choisi pour son association avec la diminution de la concentration plasmatique de triglycérides, intéressant dans le cas du déficit familial en lipoprotéine lipase (31). Ce variant, encapsidé au sein d'un virus adénoassocié de sérotype 1 (AAV1), est administré en une unique dose en intra-musculaire dans les jambes. Une fois absorbé par les myocytes, l'expression du variant va conduire à la production de la protéine LPL^{S447X} (32). Les essais cliniques ont permis de définir précisément la dose thérapeutique nécessaire (1×10^{12} copie du génome/kg) (33) ainsi que l'ajout d'un traitement immunosuppresseur sur une période allant de 3 jours avant l'administration à 12 semaines après l'administration afin de contrôler la réponse immunitaire des lymphocytes T dirigée contre le vecteur (34). Un suivi immunologique à 0, 6 et 12 mois est nécessaire afin de surveiller cette réponse immunitaire.

La procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été longue et complexe pour le Glybera (35). Tout d'abord, les données cliniques nécessaires pour la procédure concernent une cohorte de 27 patients répartis sur 3 essais cliniques (32,35,36). Celles-ci montrent une diminution significative des triglycérides plasmatiques après 12 semaines de traitement. Cependant, seuls 12 patients sur les 27 ont atteint le critère d'efficacité correspondant à une diminution minimum de 40 % des triglycérides. Parmi ces 12 patients, seuls 6 ont atteint une concentration de triglycérides inférieure à 10 mmol/L (critère d'efficacité secondaire). Un autre critère d'efficacité, se montrant plus adapté que la mesure des triglycérides, correspond à la diminution post-prandiale des chylomicrons. Cette diminution n'a été observée que chez 3 patients. Il est à noter que ces diminutions de triglycérides et de chylomicrons n'ont pas été maintenues à 12 mois post-administration. Deux autres études rétrospectives ont eu pour but d'évaluer le risque de pancréatite sur un suivi de 3 et 5 ans. Il a été démontré une diminution d'épisode de pancréatite chez 50 % des patients (6/12 et 5/12 respectivement). Enfin, sur l'ensemble des études, le traitement fut bien toléré avec seulement l'apparition d'effets indésirables peu graves et communs (fièvre, nausées, douleurs, fatigue).

Avec ces éléments cliniques, les comités compétents de l'AEM, à savoir le comité pour les thérapies avancées (CTA) et le comité des médicaments à usage humain (CMUH) ont rendu en premier lieu un avis négatif pour la commercialisation de ce produit (37). Malgré la qualification du Glybera comme une technique prometteuse, les principaux points négatifs concernaient la démonstration insuffisante de l'efficacité et de la sécurité du traitement

notamment quant à l'effet à long terme du Glybera sur la réduction des triglycérides et des chylomicrons en période post-prandiale, ainsi que sur la réduction du taux de pancréatite chez les patients. De plus, la CMUH a partagé sa préoccupation sur le risque associé de l'utilisation d'immunosuppresseur compte tenu des doutes émis concernant l'efficacité du traitement. Une demande de réexamen du projet a été faite par le fabricant. Le deuxième rapport du CTA a donné un avis positif pour la mise sur le marché du produit sous certaines conditions d'indications. En effet, les patients atteints du déficit familial en lipoprotéine lipase devront présenter au moins un épisode de pancréatite malgré le régime pauvre en graisse ainsi qu'un taux de lipoprotéine lipase détectable. Les autres points soulevés lors du premier rapport restent identiques. Malgré le deuxième rapport du CTA ainsi que le peu de données disponibles pour une pathologie rare, le deuxième rapport du CMUH conclut à un avis négatif sur la commercialisation du Glybera (38). Suite à ce deuxième réexamen, le comité permanent de la commission européenne a demandé au CMUH d'évaluer le bénéfice risque du Glybera pour les patients souffrant de pancréatite. Le CTA et le CMUH ont rendu cette fois-ci un avis positif d'AMM du Glybera avec comme indication celle retenue par le CTA (39). Des études post-AMM ont été demandées afin d'accroître les données sur cette pathologie. L'AMM est donc accordée en octobre 2012 par l'AEM, faisant du Glybera, la première thérapie génique autorisée à la commercialisation par cette agence. Au niveau de la réglementation française, la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) considère le service médical rendu (SMR) du Glybera insuffisant (36). Après 5 années d'AMM, le fabricant n'a pas souhaité renouveler la commercialisation du Glybera pour des raisons économiques.

Durant cette période de commercialisation, une seule patiente a été traitée par le Glybera (40). Il s'agit d'une patiente de 47 ans atteinte de la pathologie et souffrant de nombreux épisodes de pancréatites (37 épisodes). Face aux échecs des thérapies mises en place, l'équipe médicale proposa l'utilisation du Glybera comme alternative. Le traitement fut bien toléré avec aucune réaction inflammatoire que ce soit au niveau local ou systémique. D'un point de vue clinique, aucun épisode de pancréatite et aucune douleur abdominale ne furent observés pendant les 18 mois après administration du traitement. De plus, il a été montré une diminution de 52% du niveau médian des triglycérides chez cette patiente à 12 mois post-administration, ainsi qu'une amélioration des symptômes connus de la maladie et de la qualité de vie.

Malgré les difficultés rencontrées, le Glybera a permis de mettre en lumière la complexité réglementaire et clinique des thérapies géniques (maladies rares, faible cohorte, marqueurs biologiques peu étudiés) et d'ouvrir la voie à d'autres thérapies géniques.

ii. Cas du Strimvelis dans le déficit en adénosine désaminase

Le déficit en adénosine désaminase fait partie des désordres du métabolisme des bases nucléiques et plus précisément du métabolisme des purines. Dans cette pathologie, il est observé un dysfonctionnement de l'adénosine désaminase, codé par le gène *ADA*. Celle-ci catalyse la désamination hydrolytique de l'adénosine et de la désoxyadénosine en inosine et désoxyinosine permettant ainsi l'homéostasie de l'adénosine (Figure 5). Cependant, lors de concentrations anormales comme dans le déficit en adénosine désaminase, l'adénosine et la désoxyadénosine sont lymphotoxiques. Cela conduit à un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) touchant les lymphocytes T, B et NK. On parle alors de déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désamine (DICS-ADA) (41). Cette pathologie représente 10 à 15% des DICS et apparaît avant la première année de vie. Il existe plusieurs formes cliniques de cette pathologie. La plus répandue, présente chez 80 % des patients, apparaît avant 6 mois et se manifeste par des infections opportunistes graves et récurrentes, notamment au niveau respiratoire, ainsi qu'un retard de croissance. Cela peut amener au décès du patient. La forme retardée de la pathologie apparaît après 6 mois et représente 10 à 15% des cas. Les infections sont moins graves et la détérioration immunologique plus progressive. De plus, des manifestations extra-immunitaires sont présentes et se composent de troubles du neurodéveloppement, du comportement, de surdité ainsi que d'anomalies squelettiques et hépatiques. Le diagnostic est permis par une mesure de l'activité de l'adénosine désaminase dans les érythrocytes ainsi qu'une mesure des lymphocytes T, B et NK. D'un point de vue thérapeutique, les patients peuvent être traités par une enzymothérapie de substitution avec une adénosine désaminase pégylée, par une greffe de moelle osseuse allogénique ou par une thérapie génique, le Strimvelis.



Figure 5 : Métabolisme de l'adénine. Le dysfonctionnement de l'adénosine désaminase (ADA) ou de la purine nucléoside phosphorylase (PNP) conduit à un déficit combiné immunitaire sévère.

Cette thérapie génique repose sur une administration ex-vivo. Des cellules autologues CD34+ provenant de la moelle osseuse sont transduites par un rétrovirus contenant la partie codante du gène de l'adénosine désaminase humaine puis sont enrichies (42). Elles sont ensuite injectées par perfusion intra-veineuse au patient entre 2 et 20×10^6 cellules CD34+/kg en une unique administration. Les cellules transduites vont se greffer à l'organisme et exprimer l'adénosine désaminase humaine. Cette thérapie est indiquée pour les patients atteints de la pathologie et sans donneur intrafamilial de cellules souches compatible.

Concernant les essais cliniques du Strimvelis, 18 patients ont été suivis sur 3 études cliniques (42,43). Le principal critère d'efficacité était le taux de survie sur une période de 3 ans. Chez tous les patients, un taux de survie de 100% a été observé au bout de 3 ans et sur une durée de suivi médiane d'environ 12 ans. De plus, le taux de survie sans intervention (sans besoin de traiter avec une enzymothérapie ou une greffe) était de 82 % au bout de 8 ans. Au niveau de la sécurité du traitement, des effets indésirables ont été observés. À la vue du faible nombre de patients testés cliniquement (18 patients), des données manquent afin de correctement estimer la fréquence et la nature de ces effets indésirables. Les effets indésirables observés les plus fréquents sont la fièvre, les infections, les désordres immunologiques et hématologiques ainsi que les atteintes dermatologiques. Une partie de ces effets indésirables, notamment les désordres immunologiques et hématologiques, est imputée à l'utilisation du busulfan nécessaire pour la greffe de cellules souches. D'autres effets indésirables, moins fréquents mais plus graves, concernent l'auto-immunité. En effet, des réactions auto-immunes sont observées chez certains patients et sont liées à la reconstitution immunologique observée lors de l'utilisation du traitement. Seuls deux effets indésirables observés chez un patient sont supposés être en lien avec la thérapie génique. Il s'agit d'une stéatose hépatique et d'un trouble au niveau des lymphocytes. Enfin tous les effets indésirables ont été traités et ceux-ci n'ont pas entraîné de complications ou de modifications dans le protocole des essais cliniques. Face à ces résultats prometteurs, l'AEM accorde la commercialisation du Strimvelis en mai 2016.

Une étude clinique a suivi 19 patients traités par le Strimvelis depuis sa commercialisation (44). Il a été montré que tous restent en vie sur une période de suivi médiane de 3,2 ans. Concernant le taux de survie sans intervention, celui-ci s'élève à 94,4 %, 2 ans après administration. De plus, le profil de sécurité du produit a été confirmé par des analyses des réponses immunologiques et humorales ainsi que de la survenue d'effets indésirables graves.

iii. Cas du Libmeldy dans la leucodystrophie métachromatique

La leucodystrophie métachromatique, aussi appelé déficit en arylsulfatase A, est un trouble métabolique appartenant aux désordres de la dégradation des sphingolipides. Ces molécules sont des composés importants de la membrane plasmique et jouent un rôle dans la transmission du signal ainsi que dans la reconnaissance des cellules (Tableau III). Parmi celles-ci se trouvent les cérébrosides, des constituants majeurs de la gaine de myéline. L'arylsulfatase A, codé par le gène *ARSA*, hydrolyse les cérébrosides sulfatés en cérébrosides (Figure 6 et Tableau IV). Le dysfonctionnement de cette enzyme va entraîner une augmentation anormale des cérébrosides sulfatés dans le système nerveux central et périphérique conduisant à une démyélinisation, et donc à une leucodystrophie. Il existe trois formes cliniques de la pathologie selon l'âge d'apparition des symptômes : forme infantile (avant 30 mois), forme juvénile (entre 30 mois et 16 ans) et une forme adulte (après 16 ans) (45). Les patients atteints de la leucodystrophie métachromatique présentent des symptômes à la fois moteurs (trouble de la coordination, de la posture, rigidité musculaire, tremblement), cognitifs (trouble de l'apprentissage, du comportement, de la concentration) ainsi que des convulsions. Pour la forme adulte, ces symptômes cognitifs peuvent aboutir à des pathologies neurologiques et psychiatriques. De manière générale, on observe une détérioration des fonctions motrices, cognitives et comportementales allant jusqu'à la décérébration et le décès. Pour le diagnostic de la maladie, des mesures de l'activité de l'enzyme sont réalisées sur des prélèvements urinaires. Il existe aujourd'hui deux traitements pour la leucodystrophie métachromatique : la greffe de moelle osseuse et le Libmeldy.

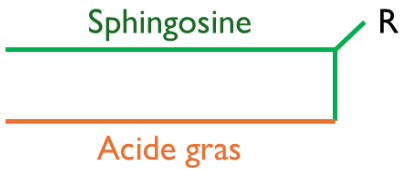
	
R	Nom
H	Céramide
Phosphocholine / Phosphoéthanolamine	Sphingomyéline
Ose(s)	Glycosphingolipides
Un hexose (glucose ou galactose)	Cérébroside
Plusieurs hexoses neutres	Globoside
Plusieurs hexoses chargés par un ou plusieurs acides sialiques	Ganglioside

Tableau III : Les différents sphingolipides selon leur structure chimique.

Le Libmeldy, ou atidarsagène autotemcel, est une thérapie génique reposant sur une administration ex-vivo (46). De la même manière que le Strimvelis, des cellules autologues CD34+ sont prélevées de la moelle osseuse. Elles sont ensuite transfectées par un lentivirus contenant le gène de l'arylsulfatase A humaine puis sont enrichies. Administrées par perfusion intra-veineuse à une quantité de 3×10^6 cellules CD34+/kg, les cellules transfectées vont se greffer à l'organisme et exprimer l'arylsulfatase A humaine. Ce traitement est indiqué pour les patients atteints de la leucodystrophie métachromatique caractérisée par des mutations bialléliques du gène *ARSA*.

Vingt-neuf patients présentant soit des formes infantile ou juvénile précoce ont été inclus au cours d'essais cliniques (46–48). Certains n'avaient pas d'atteinte neurologique, ils ont été décrits comme présymptomatiques. Les autres ont été décrits comme symptomatiques précoces. Tous ces patients ont été comparés à une cohorte dite historique composée de 31 malades non traités. Les critères d'efficacité de ces études cliniques reposaient sur le score de la mesure de la fonction motrice globale (MFMG) ainsi que de l'activité de l'arylsulfatase A. Il a été montré une différence moyenne significative entre le score MFMG des patients présymptomatiques traités et le score MFMG des patients présymptomatiques non traités. Chez les patients présentant une forme infantile, une différence moyenne de 71 % a été observée 2 ans post-administration allant jusqu'à 79,8% 3 ans post-administration. Cette tendance à l'amélioration du score MFMG a aussi été observée chez les patients atteints d'une forme juvénile précoce, avec une différence moyenne de 52,4,% 2 ans post-administration et de 74,9% 3 ans post-administration. L'étude comparative concernant le score MFMG pour les patients avec des symptômes précoces n'a pas montré de résultat significatif. Concernant l'activité de l'arylsulfatase A, une augmentation significative a été montrée chez les patients présymptomatiques (multiplié par 20) et chez les patients avec des symptômes précoces (multiplié par 4,2). Parmi les effets indésirables observés, seule la présence d'anticorps ARSA est liée au Libmeldy. Les autres effets indésirables sont plus liés à la pathologie ou aux méthodes d'administration. Au vu des résultats cliniques, le CTA de l'AEM propose que le Libmeldy soit indiqué chez les patients atteints de la forme infantile ou juvénile précoce, sans manifestation clinique et chez les patients atteints de la forme juvénile précoce avec une capacité de marche et avant tout déclin cognitif. Ce médicament obtient l'AMM en décembre 2020. De son côté, la CT de la HAS évalue le SMR comme important et l'amélioration du SMR (ASMR) comme modérée pour les patients atteints de la forme infantile ou juvénile précoce, sans manifestation

clinique. Pour les patients atteints de la forme juvénile précoce avec des manifestations cliniques, le SMR est insuffisant selon le CT de la HAS (47).

iv. Cas de l'Upstaza dans le déficit en décarboxylase des acides L-aminés aromatiques

Le déficit en décarboxylase des acides L-aminés aromatiques fait partie des désordres des neurotransmetteurs et plus précisément des monoamines. En effet, l'acide L-aminé aromatique décarboxylase (AAAD), codée par le gène *DDC*, catalyse la décarboxylation de la L-Dopa et de la L-5-hydroxytryptophane en dopamine et sérotonine respectivement. Un déficit de cette enzyme conduit donc à un déficit combiné en sérotonine et dopamine mais aussi en noradrénaline et adrénaline, la dopamine étant un précurseur de ces deux derniers neurotransmetteurs (Figure 7). Ce déficit combiné se traduit sur le plan clinique par des symptômes moteurs, plus ou moins liés au système central autonome, tels que l'hypotonie musculaire, les crises oculogyriques, la dystonie, un retard de développement, des ptosis, ainsi que par des symptômes non moteurs tels que des troubles du sommeil, de l'alimentation, de la thermorégulation et une déficience intellectuelle. Cette pathologie se déclarant de manière générale avant un an peut mener au décès pour les formes sévères. Le diagnostic repose sur un dosage des amines biogènes, une mesure l'activité enzymatique ainsi qu'une analyse mutationnelle. Un dépistage néonatal est possible par la mesure d'un métabolite de la L-Dopa (3-O-méthyl-dopa). Étant donné que la pathologie est complexe et touche plusieurs neurotransmetteurs, le traitement pour ces patients repose sur l'utilisation de plusieurs classes pharmacologiques telles que les agonistes de la dopamine, les inhibiteurs des monoamines oxydases, les anticholinergiques, les antiépileptiques, et le phosphate de pyridoxine (49). Depuis 2022, il existe une thérapie génique disponible sur le marché, l'Upstaza.

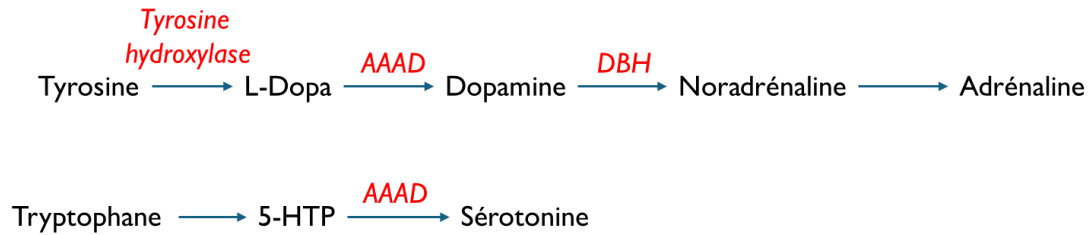


Figure 7 : Biosynthèse des catécholamines et de la sérotonine. Les enzymes ci-dessous sont déficitaires dans certains désordres du métabolisme des monoamines. *5-HTP* = 5-HydroxyTryptophan, *AAAD* : Acide L-Aminé Aromatique Décarboxylase, *DBH* = Dopamine β-Hydroxylase.

L'éladocagène exuparvovec, aussi appelé Upstaza, est une thérapie génique reposant sur l'administration de la partie codante du gène *DDC* au sein d'un virus adénoassocié de sérotype 2 (AAV2) (50). Cette unique administration se fait en perfusion intraputaminale à une concentration de $1,8 \times 10^{11}$ génomes de vecteur (vg). Cette perfusion est permise par la neurochirurgie. Une fois administré, le traitement va permettre l'expression du gène et donc la production de l'enzyme déficitaire. Afin d'éviter la survenue de toute complication (ici, saignement), un examen d'imagerie par tomodensitométrie est réalisé en post-opératoire ainsi que deux visites de suivi à 7 et 21 jours post-opératoire.

Durant les essais cliniques, 21 patients ont reçu une dose d'Upstaza à $1,8 \times 10^{11}$ vg et 5 patients à $2,4 \times 10^{11}$ vg (50–52). Le critère principal d'efficacité était la mesure de 4 étapes de développement moteur par l'utilisation de l'échelle PDMS-2 (Peabody Developmental Motor Scale). Celle-ci repose sur l'acquisition d'étapes majeures dans la motricité fine et globale chez l'enfant de moins de 5 ans. Les 4 étapes de développement moteur correspondent au maintien complet de la tête, se tenir sans assistance, se tenir avec assistance et marcher avec assistance. On observe pour les patients ayant reçu $1,8 \times 10^{11}$ vg de traitement, une acquisition de ces étapes chez au moins 25% des patients au bout de 5 ans de suivi, excepté pour la marche avec assistance (Tableau V). Pour les patients ayant reçu $2,4 \times 10^{11}$ vg d'Upstaza, on observe une acquisition du maintien complet de la tête et de la position assise sans assistance. Les résultats avec la forte dose n'ont pas montré d'amélioration significative par rapport aux résultats avec la faible dose. De plus, il est à noter que 18 patients ont été comparés avec une cohorte historique (82 patients non traités) où pour cette dernière aucune acquisition des étapes de développement moteur n'est observée. Au niveau de la sécurité et de la tolérance du médicament, les effets indésirables relevant d'intérêt particulier sont les dyskinésies qui sont

observées chez tous les patients et qui sont considérées comme liées au traitement. Ces manifestations peuvent être prises en charge par un traitement anti-dopaminergique. Étant donné qu'aucun patient âgé de moins de 18 mois n'a été testé cliniquement, l'indication retenue pour l'Upstaza concerne les patients atteints de déficit décarboxylase des acides L-aminés aromatiques de plus de 18 mois. Avec ces résultats, l'AEM décide en juillet 2022 d'autoriser la mise sur le marché de l'Upstaza.

	Maintien complet de la tête		Tenir assis sans assistance		Tenir debout avec assistance		Marcher avec assistance	
1,8 × 10 ¹¹ vg								
Inclusion (n=21)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
1 an (n=21)	4	19%	0	0%	0	0%	0	0%
2 ans (n=18)	9	50%	3	17%	2	11%	0	0%
5 ans (n=8)	4	50%	7	88%	2	25%	0	0%
2,4 × 10 ¹¹ vg								
Inclusion (n=5)	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
1 an (n=5)	3	60%	1	20%	0	0%	0	0%

Tableau V : Résultats clinique de la mesure de 4 étapes de développement moteurs selon l'échelle PDMS-2. Cette évaluation clinique est réalisée sur des patients atteints du déficit en décarboxylase des acides L-aminés aromatiques et ayant reçu soit $1,8 \times 10^{11}$ vg ou $2,4 \times 10^{11}$ vg d'Upstaza. Certains patients sont suivis sur 5 ans.

B. Autres médicaments testés au sein d'essais cliniques

De nombreux essais cliniques sur les thérapies géniques ont été entrepris ces dernières années. Soixante-dix-huit thérapies géniques ont été étudiées ou sont étudiées dans 113 essais cliniques (Annexe II, liste non exhaustive). La grande majorité de ces études ont commencé après 2014 et sont de phase I ou II. Cela correspond à l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité du médicament. De plus, environ 2/3 de ces essais cliniques sont toujours en cours (Figure 8). Concernant les traitements testés cliniquement, une très grande majorité utilise le virus adénoassocié comme vecteur (Figure 9). Le lentivirus et le rétrovirus sont aussi utilisés mais dans des proportions moindres. Enfin, ces thérapies géniques sont testées sur de nombreuses pathologies, majoritairement sur des désordres de la dégradation des molécules complexes (Céroïde lipofuscinose neuronale, mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses) (Figure 10). Nous allons nous concentrer ici sur plusieurs pathologies : la maladie de Pompe, les mucopolysaccharidoses et la maladie de Canavan.

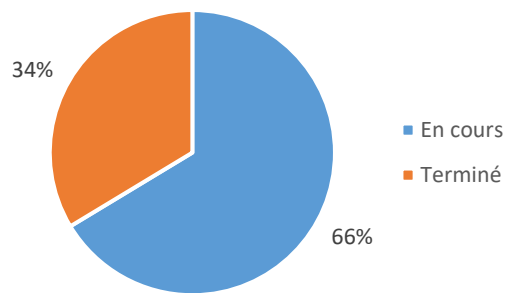


Figure 8 : Répartition des essais cliniques selon leur statut. Les essais cliniques en cours comprennent à la fois ceux dont le recrutement de patients est en cours et ceux dont le recrutement de patients est terminé. Les essais cliniques terminés désignent aussi les essais cliniques terminés précocement.

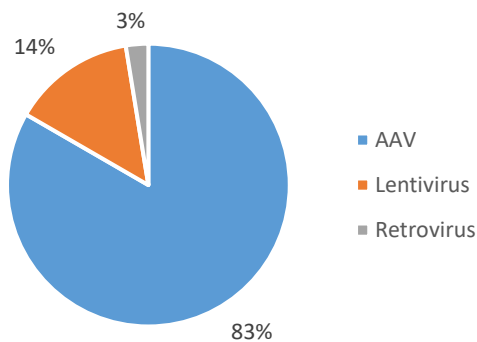


Figure 9 : Vecteurs utilisés dans les thérapies géniques testées cliniquement. *AAV* = *Adeno-associated virus*

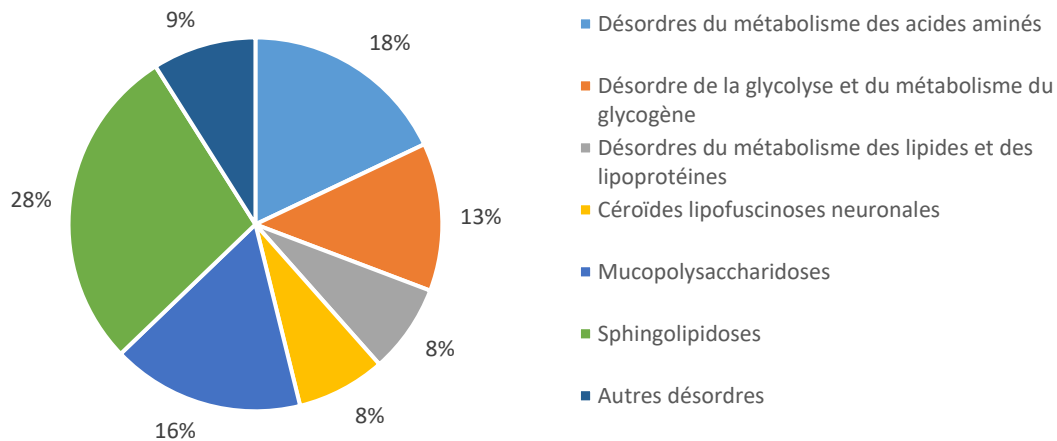


Figure 10 : Indications des thérapies géniques testées cliniquement. Les céroïdes lipofuscinoses neuronales, les mucopolysaccharidoses et les sphingolipidoses font partie des désordres de la dégradation des molécules complexes.

i. Maladie de Pompe

La maladie de Pompe, aussi appelé déficit en alpha glucosidase acide ou glycogénose de type II, fait partie de la grande famille des glycogénoses. Ces pathologies ont pour point commun leur implication dans le métabolisme du glycogène et du glucose indirectement. Dans la nouvelle classification de 2021, ce groupe de pathologies a été réparti dans différentes catégories (désordre de la glycolyse, désordre du métabolisme du glycogène...) et la maladie de Pompe fait partie des désordres de la dégradation des molécules complexes. En effet, l'enzyme défectueuse, l'alpha glucosidase acide, codée par le gène *GAA*, hydrolyse la dégradation lysosomale du glycogène (Figure 11). Un déficit en cette enzyme entraîne une accumulation de glycogène lysosomal et plus particulièrement dans les cellules musculaires (squelettiques, cardiaques et lisses), hépatiques et neuronales. Cela engendre une perturbation de l'architecture et de la structure de ces cellules. D'un point de vue clinique, les patients peuvent présenter une cardiomyopathie hypertrophique sévère, une faiblesse musculaire, un retard de développement, ainsi qu'une insuffisance respiratoire. Il existe deux formes de cette pathologie : une forme infantile et une forme retardée. Elles se différencient par l'âge d'apparition des premiers symptômes, avant un an pour la forme infantile, ainsi que par l'atteinte de certains organes, comme les complications cardiaques pour la forme retardée. C'est une pathologie très grave qui peut amener au décès avant les 2 ans du patient s'il n'est pas traité. Le traitement actuel pour la maladie de Pompe est basé sur une enzymothérapie de substitution.

Il s'agit d'une forme recombinante de l'alpha glucosidase acide humaine. Ce traitement permet une amélioration de la fonction musculaire, des étapes de développement ainsi qu'une augmentation de la survie. Cependant la faiblesse musculaire persiste malgré le traitement tout comme les difficultés de marche et les patients ont toujours besoin d'une assistance respiratoire. De plus, il a été montré que l'alpha glucosidase acide ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique donc il est observé une accumulation de glycogène dans les neurones. L'efficacité de ce traitement se trouve limitée. Plusieurs équipes ont alors essayé de développer une thérapie génique pour cette pathologie. Sept thérapies géniques, toutes basées sur un AAV, sont testées dans 9 essais cliniques en cours ou terminés sur des patients atteints de la maladie de Pompe. Seuls deux essais cliniques ont publié des résultats.

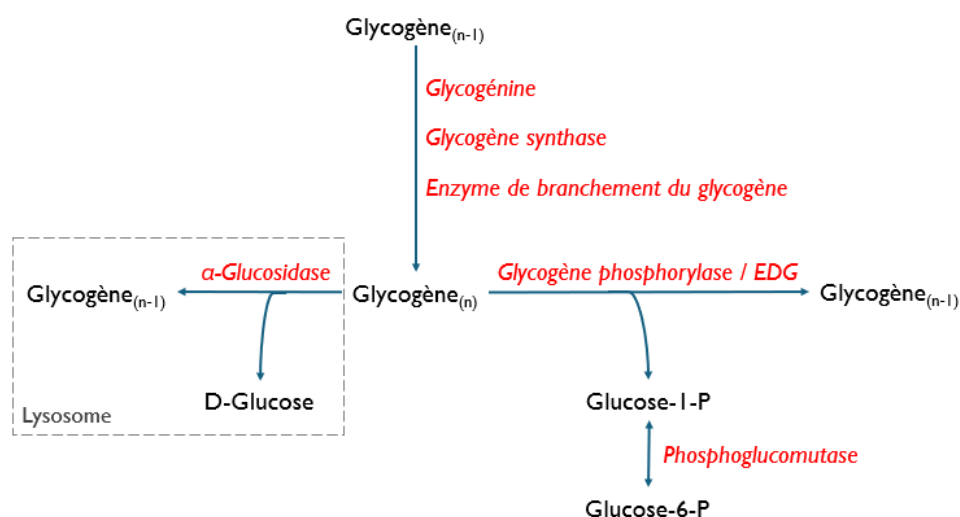


Figure 11 : Métabolisme du glycogène. Certaines glycogénoses sont impliquées dans le métabolisme du glycogène. Les enzymes mentionnées ci-dessous sont déficitaires dans ces glycogénoses. *EDG* : *Enzyme de débranchement du glycogène*, *P* = *groupement phosphate*

Un premier essai clinique (NCT00976352) de phase I/II a testé la sécurité et l'efficacité du rAAV1-CMV-hGAA (53–55). Cette thérapie génique consiste en l'administration intramusculaire, au niveau du diaphragme, du gène *GAA* humain au sein d'un adénovirus associé de sérotype 1 recombinant (rAAV1). Cette étude a inclus 9 patients recevant deux doses distinctes de rAAV1-CMV-hGAA : soit 1.0×10^{12} vg (3) ou 5.0×10^{12} vg (6). L'objectif était d'évaluer la sécurité du traitement et l'impact sur la fonction motrice du diaphragme et donc sur la fonction respiratoire des patients. Cette étude a montré une sécurité globale de la thérapie génique. En effet, l'augmentation des anticorps anti-AAV1 fut contrôlée par l'utilisation d'un immunomodulateur. De plus, les effets indésirables sévères observés furent liés soit à la

pathologie (un décès suite à une hémorragie intracrânienne), soit à la procédure d'administration (douleur, pneumothorax, contusion pulmonaire, effusion pleurale). Aucun effet indésirable ne fut lié au traitement étudié. Il a été aussi montré une amélioration du volume courant, du débit inspiratoire de pointe, ainsi que de la fonction motrice du diaphragme. Cependant, il n'a été observé aucune variation de la pression inspiratoire maximale, une mesure importante de la force des muscles respiratoires. Les auteurs ont mis en évidence de nombreuses limites concernant cette étude telles qu'une cohorte faible, l'absence de placebo. De nouvelles investigations doivent être entreprises afin d'affiner les résultats sur l'efficacité et la sécurité de cette thérapie génique avec un suivi des patients sur le long terme.

Un autre essai clinique (NCT03533673), toujours en cours, de phase I/II étudie l'efficacité et la sécurité du AAV8-LSPHGA, une thérapie génique reposant sur l'administration par voie intraveineuse du gène *GAA* humain au sein d'un AAV8 (56). Le protocole clinique repose sur un traitement d'enzymothérapie de substitution pendant 26 semaines couplé à l'injection de la thérapie génique et une prophylaxie de prednisolone pendant 16 semaines avec 12 semaines de diminution de dose progressive. A l'heure actuelle, 3 patients ont été inclus dans cette étude clinique et ont reçu une dose de 1.6×10^{12} vg/kg de AAV8-LSPHGA. Concernant la sécurité du médicament, plusieurs effets indésirables ont été observés. Deux patients ont présenté des maux de tête, des myalgies ou une augmentation des transaminases pouvant être en lien avec le traitement testé. Un patient a souffert d'effets indésirables plus sévères comme une déshydratation, une embolie pulmonaire, et une ostéomyélite mais ceux-ci ne sont pas reliés à la thérapie génique. Concernant la réponse immunitaire, les anticorps anti-AAV8 ont très peu augmenté suite à la thérapie génique. D'un point de vue de l'efficacité, il a été montré une augmentation de la concentration d'alpha glucosidase dans le sérum et les muscles. Cependant, la concentration de glycogène dans le muscle ainsi que la concentration urinaire de tétraglucose, un marqueur de l'accumulation de glycogène, sont restées stables après 52 semaines de traitement. De plus, les résultats des tests des fonctions moteurs et pulmonaires n'ont pas changé de manière significative. Il a été montré à travers cet essai clinique, la sécurité du AAV8-LSPHGA ainsi que sa spécificité musculaire. Cependant, l'efficacité n'a été démontrée que partiellement et le faible nombre de patients est une limite importante de cette étude clinique.

ii. *Maladie de Sanfilippo*

La maladie de Sanfilippo, ou mucopolysaccharidose de type 3 (MPSIII), est une pathologie appartenant aux désordres de la dégradation des molécules complexes. Il s'agit ici de la dégradation des glycosaminoglycanes, des constituants de la matrice extra-cellulaire, et plus précisément de l'héparane sulfate. La dégradation de cette molécule est permise par différentes enzymes (Figure 12). Des variants de 4 gènes, codant pour certaines de ces enzymes de dégradation, causent la maladie de Sanfilippo. On distingue alors 4 formes de la pathologie en fonction du gène impliqué (Tableau VI). La forme A et B sont les plus fréquentes. Un dysfonctionnement de l'une de ces enzymes conduit à une accumulation d'héparane sulfate partiellement dégradée. Cette accumulation anormale est toxique notamment au niveau du système nerveux central. De manière générale, les patients présentent une neurodégénérescence se traduisant par un retard cognitif, des comportements anormaux et une déficience intellectuelle. Ces symptômes apparaissent après 2 ans et évoluent progressivement jusqu'à une mort prématurée du patient. Il est à noter qu'il existe une grande variabilité des symptômes notamment au niveau de leur gravité ou de la progression de la pathologie. Il n'existe aujourd'hui que des traitements symptomatiques. En l'absence de traitement efficace, la thérapie génique peut être une bonne solution thérapeutique. En effet, 10 essais cliniques sont en cours ou terminés et portent sur l'efficacité et la sécurité de 6 nouveaux traitements. Des résultats ont été publiés pour 3 essais cliniques. Il est à noter qu'une thérapie génique, l'ABO-102, est actuellement testée au sein d'une étude de phase III.

Quatre patients atteints de la maladie de Sanfilippo de type A ont été inclus dans un essai clinique de phase I/II (NCT01474343) portant sur l'efficacité et la sécurité d'une thérapie génique (57). Celle-ci consistait en l'administration du gène *SGSH* et du gène *SUMF1* au sein d'un AAV10. Pour rappel, le gène *SGSH* est le gène causal dans la maladie de Sanfilippo de type A et le gène *SUMF1* code pour une enzyme activant la N-sulfoglucosamine sulfohydrolase, codée justement par le gène *SGSH*. Les patients ont reçu 7.2×10^{11} vg de ce traitement par une injection intracérébrale. Les critères d'évaluation primaire concernaient la sécurité et la tolérance de la thérapie génique testée. Aucune variation physique et physiologique n'a été observée au niveau des organes vitaux (cœur, rein, foie, rate). De même aucune variation des normes biologiques n'a été observée. Quarante-sept effets indésirables ont été répertoriés dont 5 sévères mais aucun d'entre eux n'a été relié à la thérapie génique ou au traitement immunosuppresseur prévu dans le protocole clinique.

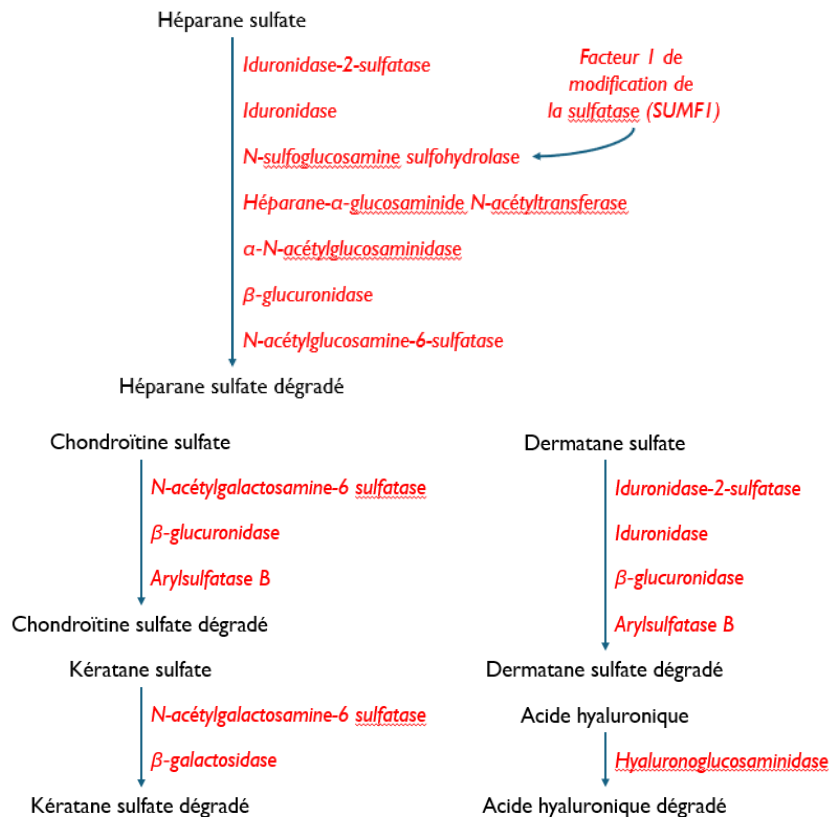


Figure 12 : Dégradation des glycosaminoglycans. Les mucopolysaccharidoses sont des pathologies où la dégradation des glycosaminoglycans n'est pas assurée. Les enzymes mentionnées ci-dessous sont dysfonctionnelles dans ces pathologies.

Concernant l'efficacité du traitement étudié, il a été montré une légère amélioration au niveau de l'atrophie cérébrale ainsi que sur des tests d'évaluation comportementale. Cependant, les tests d'évaluation cognitive et motrice sont restés stables malgré l'administration de la thérapie génique. Il est possible que ces tests neurologiques soient sujets à une variation naturelle et donc non liés à l'action du traitement. Il est à noter que les marqueurs biologiques utilisés dans l'essai clinique, permettant d'évaluer l'efficacité du traitement, n'ont pas été validés dans la maladie de Sanfilippo de type A avant le début de l'étude. Pour résumer, cette thérapie génique est sûre et bien tolérée par les patients cependant son efficacité doit être évaluée à nouveau, par exemple avec des doses plus importantes.

MPS	Pathologie	Gène impliqué	Enzyme déficiente	Molécules accumulées, partiellement dégradées
MPS I	Maladie de Hurler/Hurler-Scheie/Scheie	<i>IDUA</i>	Iduronidase	HS, DS
MPS II	Maladie de Hunter	<i>IDS</i>	Iduronate-2-sulfatase	HS, DS
MPS IIIA	Maladie de Sanfilippo de type A	<i>SGSH</i>	N-sulfoglucosamine sulfohydrolase	HS
MPS IIIB	Maladie de Sanfilippo de type B	<i>NAGLU</i>	α -N-acetylglucosaminidase	HS
MPS IIIC	Maladie de Sanfilippo de type C	<i>HGSNAT</i>	Héparane- α -glucosaminide N-acétyltransferase	HS
MPS IIID	Maladie de Sanfilippo de type D	<i>GNS</i>	N-acetylglucosamine-6-sulfatase	HS
MPS IVA	Maladie de Morquio de type A	<i>GALNS</i>	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase	KS, CS
MPS IVB	Maladie de Morquio de type B	<i>GLB1</i>	β -galactosidase	KS
MPS VI	Maladie de Maroteaux-Lamy	<i>ARSB</i>	Arylsulfatase B	DS, CS
MPS VII	Maladie de Sly	<i>GUSB</i>	β -glucuronidase	HS, DS, CS
MPS IX	Déficit en hyaluronidase	<i>HYAL1</i>	Hyaluronoglucosaminidase	Acide hyaluronique

Tableau VI : Caractéristiques biochimiques des mucopolysaccharidoses. CS = Chondroïtine sulfate, DS : Dermatane sulfate, HS : Héparane sulfate, KS = Kératane sulfate, MPS : Mucopolysaccharidose.

Un autre essai clinique de phase II/III (NCT03612869) sur la même pathologie a testé une thérapie à base d'AAV10 et du gène *SGSH* sur une patiente de 11 mois (58). Pour l'instant, seul un article scientifique a relaté des résultats cliniques. Le point le plus important de cet article mentionne l'apparition de lésions cérébrales au niveau du site d'injection visibles par imagerie par résonnance magnétique (IRM). De plus des défauts au niveau des oligodendrocytes et astrocytes ont été retrouvés sur les analyses histologiques de la patiente. Selon les auteurs, l'explication la plus probable de ces lésions serait une surexpression de l'enzyme transduite. Cela pourrait conduire à une altération de cellules transduites ainsi que de la composition de la matrice extra-cellulaire et in fine à des lésions cérébrales. Les analyses sur l'efficacité de cette thérapie génique ne sont pas encore publiées.

Outre la maladie de Sanfilippo de type A, une partie des essais cliniques s'intéresse à la maladie de Sanfilippo de type B. Parmi eux, un essai clinique de phase I/II (NCT03300453) a inclus 4 patients (59,60). Dans cette étude, le gène *NAGLU*, codant pour l'enzyme dysfonctionnelle dans cette pathologie, a été administré par voie intracérébrale au sein d'un AAV2/5 recombinant. Au niveau de la sécurité du médicament, les patients ont souffert de différents événements indésirables, plus présents sur les 30 premiers mois (117) que sur les 36 derniers mois (30). Parmi ceux-ci, 3 sont sévères (2 sujets présentant une gastro-entérite et un sujet présentant un polype nasal) et peuvent être en lien avec l'immunosuppresseur. Aucun effet indésirable n'a été relié au traitement étudié ainsi qu'à son administration. Les patients ont présenté une réponse immunitaire, notamment par les lymphocytes T, assez importante. Cette réponse a persisté sur le long terme notamment par la circulation de lymphocytes mémoires et effecteurs. Cela montre une absence de tolérance induite et justifie l'utilisation d'un immunosuppresseur. Concernant l'efficacité du traitement étudié, un seul patient a montré des améliorations au niveau des tests neurologiques ainsi qu'au niveau de l'activité de l'enzyme (environ 20% l'activité enzymatique observée chez les enfants sains). De plus, les IRM du cerveau ont montré une absence d'atrophie pour ce patient. Cependant, les trois autres patients n'ont eu aucun changement sur les trois critères d'évaluation. Les auteurs avancent plusieurs hypothèses face à ces résultats. Une administration au-delà de 24 mois pourrait atténuer les effets thérapeutiques de même qu'une dose trop faible. Il est aussi supposé qu'une administration extra-cérébrale pourrait donner d'autres résultats cliniques. Enfin, la bonne réponse thérapeutique pourrait être expliquée par une variation phénotypique opportune (réponse immunitaire, gène modificateur, profil mutationnel). Cette étude montre la sécurité du médicament ainsi que des indications pour d'autres essais cliniques à venir.

iii. Maladie de Hurler et maladie de Hunter

La maladie de Hurler fait aussi partie des désordres des glycosaminoglycanes. Il s'agit de la mucopolysaccharidose de type 1 (MPSI). L'enzyme défectueuse dans cette pathologie est l'iduronidase, codée par le gène *IDUA*, et permet la dégradation de la dermatane sulfate et de l'héparane sulfate (Figure 12). Une accumulation de ces molécules partiellement dégradées va être la cause de dysfonctionnements sur plusieurs organes et tissus. Les patients présentent de manière générale des altérations musculo-squelettiques (dysmorphisme facial, dysostose multiple, petite taille) et un retard de développement avec une détérioration cognitive et

sensorielle. Il est aussi observé la présence d'une atteinte cardiorespiratoire, d'organomégalie (foie, rate...) ainsi que d'une opacité cornéenne. On distingue trois formes cliniques de cette pathologie qui correspondent au degré de sévérité des symptômes. La maladie de Hurler est la forme la plus grave avec des premiers symptômes avant 1 an. La maladie de Hurler-Scheie est décrite comme une forme intermédiaire avec les symptômes décrits ci-dessus mais avec une intelligence quasi-normale. Enfin, la maladie de Scheie est la forme la plus légère, apparaissant après 5 ans et souvent à l'âge adulte. Les patients atteints de cette forme présentent des symptômes plus légers notamment avec une taille normale et une absence de déficit intellectuel. Une autre pathologie est à mettre en lien avec la mucopolysaccharidose de type I, il s'agit de la mucopolysaccharidose de type II (MPSII) ou encore maladie de Hunter. Similaire d'un point de vue clinique, excepté pour l'opacité cornéenne, cette pathologie présente des similitudes aussi physiopathologiques. En effet, il est aussi observé une accumulation de dermatane sulfate et d'héparane sulfate partiellement dégradées (Tableau VI). Mais cette fois, cela est lié au dysfonctionnement d'une autre enzyme, l'iduronate sulfatase, codé par le gène *IDS* localisé au niveau du chromosome X. Pour ces deux pathologies, les méthodes de diagnostic reposent sur la détection de concentration élevée des glycosaminoglycanes en question, ainsi que sur une faible activité enzymatique. Cela peut être confirmé par analyse génétique. D'un point de vue thérapeutique, il existe une enzymothérapie de substitution disponible pour les deux pathologies. Cependant certains symptômes ne sont pas traités, notamment au niveau cérébral. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques est possible pour les patients atteints de la MPSI mais avec la présence des mêmes inconvénients que ceux de l'enzymothérapie de substitution. De nombreux essais cliniques en cours ou terminés testent des thérapies géniques comme alternative thérapeutique. Parmi eux, l'OTL-203, une thérapie génique basée sur un lentivirus, est actuellement testée en phase III. Seuls deux essais cliniques ont publié des résultats.

Huit patients atteints de la MPSI ont été inclus dans un essai clinique de phase I/II (NCT03488394) et ont reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées (61). Ces cellules ont été transduites par un lentivirus contenant la partie codant du gène *IDUA*. Les patients ont présenté une bonne tolérance avec une disparition des anticorps anti-IDUA, 3 mois après la greffe. Un seul effet indésirable grave (hypersensibilité) sur les 19 observés a été relié au traitement. Au niveau biologique, il a été montré à 12 mois des niveaux supra-physiologiques de l'activité sanguine de l'enzyme. De plus, l'excrétion urinaire des glycosaminoglycanes a diminué à des niveaux normaux ou quasi-

normaux pour tous les patients. Les mesures dans le liquide cébrospinal ont montré des niveaux détectables de l'enzyme cébrospinal à 3 mois ainsi qu'une diminution des glycosaminoglycanes. En plus des marqueurs biologiques, les patients ont maintenu leurs capacités motrices avec une amélioration au niveau des articulations des coudes et des genoux et les altérations observables en IRM se sont stabilisées. Malgré ces indicateurs positifs, la taille des patients n'a pas significativement changé. Cette étude clinique a réussi à montrer la pertinence de cette thérapie génique notamment sur les modifications intéressantes observées sur l'activité enzymatique ou les concentrations en glycosaminoglycanes. Cependant les niveaux des marquages génétiques ont varié au sein de la cohorte. Cela peut être amélioré par une étude cas-témoin. De plus, un suivi sur le long-terme ainsi qu'une évaluation des manifestations squelettiques doivent être envisagés.

Une nouvelle thérapie génique a été développée au sein de trois essais cliniques (62). Celle-ci repose sur l'utilisation de trois vecteurs recombinant (AAV2/6) contenant le gène d'intérêt dans l'un et des nucléases à doigt de zinc dans les deux autres. Ces enzymes de restriction artificielles comprennent un domaine de liaison à l'ADN et un domaine nucléase. Ici, les nucléases à doigt de zinc vont spécifiquement créer une cassure double-brin au niveau de l'intron 1 du gène de l'albumine. Ce locus a été choisi parce qu'il permet des niveaux d'expression transgénique élevés et durables sans altérer l'environnement génétique. Cette technique a été testée sur 3 patients atteints de MPSI (NCT02702115), 9 patients atteints de MPS II (NCT03041324) et sur 1 patient atteint d'hémophilie B (NCT02695160). Ici, nous allons nous intéresser aux patients atteints de mucopolysaccharidose de type I et II. La thérapie génique développée pour les patients atteints de la MPSI contient le gène *IDUA* humain au sein d'un AAV2/6. Pour les patients atteints de la MPSII, la thérapie génique utilisée contient le gène *IDS* humain au sein d'un même vecteur et trois dosages différents ont été testés (5×10^{12} , 1×10^{13} et 5×10^{13} vg/kg). Pour tous les patients, les thérapies géniques testées ont été bien tolérées même pour la forte dose. Aucun effet indésirable grave n'a été relié aux traitements, et 33 effets indésirables légers ont été observés et résolus. Il est à noter, cependant, une élévation des transaminases et des désordres hépato-biliaires chez les patients atteints de la MPSII. Concernant l'évaluation de l'activité transgénique, il a été observé aucune augmentation chez les patients atteints de MPSI et une augmentation uniquement au niveau des leucocytes chez les patients atteints de MPSII. Il a été aussi montré que la concentration d'héparane sulfate a augmenté dans les urines chez les patients atteints de MPSI et MPSII. D'un point de vue clinique, aucun changement significatif n'a été démontré. Cette technique a réussi à démontrer une bonne sécurité et

tolérance cependant l'expression enzymatique n'a pas été maintenue sur le long terme dans le sang.

iv. *Maladie de Canavan*

La maladie de Canavan, ou déficit en aspartoacylase, est un désordre du métabolisme des acides aminés, et plus précisément du métabolisme de l'aspartate. Le gène muté dans cette pathologie est le gène *ASPA*, codant pour l'aspartoacylase, une enzyme désacétylant le N-acétylaspartate en aspartate (Figure 13). Cela va entraîner une augmentation anormale de N-acétylaspartate au niveau du cerveau provoquant une neuro-dégénération et une leucodystrophie. Les patients présentent une mégalencéphalie, des retards développementaux ainsi que des troubles toniques (épilepsie, myoclonie). Ces dégâts sur le cerveau sont irréversibles et peuvent conduire à la mort du patient avant l'âge adulte. Le diagnostic de la pathologie est permis par des tests biochimiques (dosages de la N-acétylaspartate) et des tests de génétique moléculaire. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif pour les patients atteints de la maladie de Canavan. Le développement d'une thérapie génique semble être une solution intéressante pour répondre à ce besoin thérapeutique. Depuis les années 2000, quelques essais cliniques ont été initiés.

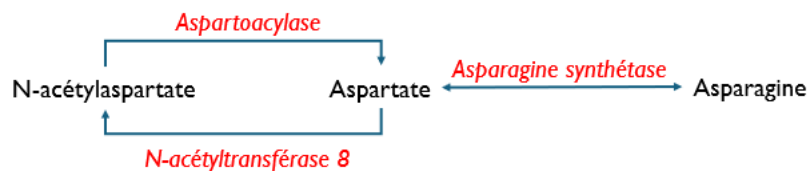


Figure 13 : Métabolisme de l'aspartate.

Une première thérapie génique indiquée dans la maladie de Canavan reposait sur l'administration du gène *ASPA* humain au sein d'un virus adénoassocié de sérotype 2 (AAV2). Deux études cliniques ont été réalisées sur deux cohortes de patients (63,64). La première consistait en l'évaluation de la sécurité du médicament. Dix patients ont été inclus dans cet essai clinique et ont reçu 1×10^{12} vg de thérapie génique par voie intra-parenchymateuse. Les résultats obtenus montrent une bonne tolérance et une bonne sécurité du médicament ainsi qu'une faible immunogénicité. En effet, seul un effet indésirable grave a été répertorié (fièvre avec vomissement et agitation) et les effets indésirables observés sont classiquement présents chez les patients atteints de la maladie de Canavan. De plus, un seul patient a présenté un haut

niveau d'anticorps neutralisant contre l'AAV2. Cette réaction humorale peut être expliquée par une exposition antérieure à un AAV sauvage. Aucun changement n'a été observé sur les concentrations de cytokines ou sur la réponse immunitaire. La deuxième étude clinique évaluait le suivi sur le long-terme sur 28 patients recevant une dose de 9×10^{11} vg de thérapie génique par voie intra-parenchymateuse. La cohorte a été scindée en deux avec 13 patients traités d'un côté et 15 patients non traités d'un autre côté. L'étude a confirmé la bonne tolérance de la thérapie génique avec aucun effet indésirable relié à celle-ci sur une période de 90 jours. Elle a aussi mis en évidence une diminution de la N-acétylaspartate au niveau du cerveau chez les patients traités alors que celle-ci continuait d'augmenter chez les patients non traités. De plus, des changements significatifs ont été observés au niveau de l'atrophie cérébrale notamment pour la région postérieure. Les patients traités ont eu une masse cérébrale stabilisée ou augmentée. Au niveau des résultats cliniques, les patients traités ont vu des améliorations au niveau de leur fonction moteur, leur vigilance, leur fonction sociale, leur langage. La majeure partie des patients traités ont diminué leur traitement antiépileptique du fait de la diminution du nombre de crise. Cependant, le vecteur utilisé ne cible que les neurones, limitant l'efficacité de la thérapie génique. Le ciblage d'autres structures comme les oligodendrocytes ou le cervelet pourrait permettre une amélioration plus globale de l'atrophie cérébrale ou des fonctions développementales.

Un essai clinique toujours en cours (NCT05317780) évalue l'efficacité et la sécurité d'une thérapie génique en accès précoce (65). Un patient de 22 mois a été inclus au sein de cette étude. Au vu des résultats d'anciennes études cliniques, comme mentionnées ci-dessus, la thérapie génique testée repose sur une nouvelle approche, une double administration par voie intraveineuse et par voie intra-cérébroventriculaire. Le patient a reçu au total 5×10^{14} vg de thérapie génique contenant le gène humain *ASPA* au sein d'un AAV9. Les résultats ont montré une bonne tolérance et sécurité du médicament, avec aucun effet indésirable relié au traitement, une faible réponse immunitaire et aucune modification sur les valeurs biologiques comme les transaminases. Il a été observé une diminution importante du niveau de N-acétylaspartate au sein du liquide cébrospinal jusqu'à 4 ans après administration. De plus, le traitement a permis une amélioration clinique notamment au niveau moteur et visuel. Le patient n'a présenté aucune manifestation clinique en lien avec la pathologie sur une période de 2 ans ainsi qu'une crise d'épilepsie sur une période de 5 ans. Concernant le niveau de myélinisation, les mesures réalisées ont permis de mettre en évidence une amélioration hétérogène. En effet, l'accès du traitement à certaines régions du cerveau n'est pas assuré malgré une administration

intracérébroventriculaire. De futures études sur une plus grande cohorte de patients sont nécessaires afin de mieux étudier l'efficacité et la sécurité de cette thérapie génique.

V. Conclusion

La thérapie génique dans les maladies héréditaires du métabolisme s'avère être une approche prometteuse et possible sur plusieurs points. Tout d'abord, les médicaments testés et approuvés montrent des résultats concluants. En effet, le Strimvelis, le Libmeldy et l'Upstaza (3 des 5 médicaments à base de thérapie génique) sont toujours commercialisés et permettent de répondre à des besoins thérapeutiques avec une bonne tolérance et sécurité du médicament, ainsi qu'une bonne efficacité. Concernant les traitements testés cliniquement, les résultats disponibles montrent aussi une bonne sécurité. Les essais cliniques sur ces médicaments sont réalisés sur de nombreuses pathologies et certaines thérapies géniques sont testées lors d'essai clinique de phase III. Ensuite, l'approche utilisée est plutôt maîtrisée dans son ensemble. Le virus adéno-associé est largement utilisé pour ces pathologies et s'avère être un bon choix de vecteur. En effet, il présente de nombreux avantages notamment par ses différents tropismes tissulaires et cellulaires. Il est aussi à noter que les différentes limites connues de ce vecteur sont peu rencontrées lors de ces essais cliniques. Par exemple, l'un des inconvénients les plus importants concerne la forte réponse immunitaire lors d'une ré-administration du vecteur. Celle-ci n'est pas observée car dans la grande majorité des thérapies géniques dans ces pathologies le vecteur est administré en une seule fois. D'un autre côté, les lentivirus sont également utilisés en tant que vecteur notamment pour les thérapies géniques avec administration ex-vivo. Différentes voies d'administration ont été étudiées et utilisées afin d'améliorer l'absorption du médicament au sein du corps humain. Enfin, les maladies héréditaires du métabolisme étudiées sont plutôt bien connues. La clinique et la génétique de ces pathologies sont plutôt maîtrisées tout comme la physiopathologie et les mécanismes sous-jacents. Cela a permis de mettre au point des tests d'efficacité nécessaires pour l'évaluation thérapeutique. Tous ces éléments montrent que la thérapie génique est une approche envisageable pour de nombreuses maladies héréditaires du métabolisme.

Cependant, de nombreuses difficultés sont observées sur ces thérapies géniques. Tout d'abord, les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies rares. Il y a donc peu de patients disponibles pour les essais cliniques, les données biologiques et cliniques peuvent manquer et certaines de ces pathologies sont encore peu connues. Une autre limite importante à cette approche thérapeutique concerne l'efficacité des traitements testés. En effet, celle-ci se trouve très hétérogène d'un essai clinique à un autre, voire d'un patient à un autre. Malgré certains résultats positifs, l'efficacité générale reste relative en tout point. De plus, l'utilisation de marqueurs biologiques peu spécifiques ne permet pas de bien déterminer cette efficacité. Enfin,

un autre frein au développement de ces thérapies géniques est l'aspect financier. Ces thérapies sont très coûteuses et certains essais cliniques sont abandonnés pour cette raison.

Afin de répondre à ces limites, de nombreux auteurs proposent l'instauration d'un registre national pour certaines maladies héréditaires du métabolisme. Cela permettrait tout d'abord d'accroître les données cliniques et biologiques sur ces pathologies. De plus, davantage de patients seraient potentiellement disponibles pour les essais cliniques. Une autre solution serait l'instauration d'un dépistage néonatal. Les patients ont besoin d'une prise en charge précoce afin de limiter la progression de la pathologie. Certains résultats sur des traitements testés mettent en avant la pertinence de traiter les patients avant l'apparition de symptômes. Cela permettrait d'améliorer l'efficacité des thérapies géniques testées. D'un point de vue technique, différentes solutions existent. L'utilisation de nucléases est assez pertinente afin d'assurer l'intégration du transgène et donc son expression. Cela pourrait avoir un impact important sur l'efficacité du traitement. Une autre possibilité concerne l'intégration de deux transgènes afin d'agir sur différents éléments de la voie métabolique affectée dans la pathologie. Il est aussi possible d'administrer le traitement par plusieurs voies d'administration. En effet, certaines enzymes ne passent pas certaines barrières biologiques comme la barrière hémato-encéphalique. De plus, quelques traitements testés montrent un impact plutôt local. L'apport d'une autre voie d'administration permettrait une meilleure distribution du médicament au sein du corps humain et donc d'améliorer l'efficacité de celui-ci. Enfin, une meilleure prise en charge financière notamment au niveau des essais cliniques favoriserait l'essor de nouvelles thérapies géniques.

Nous avons pu voir que les thérapies géniques au sein des maladies héréditaires du métabolisme commencent à prendre une place importante dans les différentes thérapies disponibles. Il reste cependant quelques difficultés pour une meilleure prise en charge des patients par cette approche thérapeutique. Finalement, la thérapie génique n'a cessé de se développer et proposera de nouvelles solutions techniques et thérapeutiques dans les années à venir.

Bibliographie

1. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother.* sept 2022;153:113324.
2. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene.* août 2013;525(2):162-9.
3. Tröder SE, Zevnik B. History of genome editing: From meganucleases to CRISPR. *Lab Anim.* févr 2022;56(1):60-8.
4. Rosenberg SA, Aebbersold P, Cornetta K, Kasid A, Morgan RA, Moen R, et al. Gene Transfer into Humans — Immunotherapy of Patients with Advanced Melanoma, Using Tumor-Infiltrating Lymphocytes Modified by Retroviral Gene Transduction. *N Engl J Med.* 30 août 1990;323(9):570-8.
5. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA⁻ SCID: Initial Trial Results After 4 Years. *Science.* 20 oct 1995;270(5235):475-80.
6. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, Wivel NA, Bagg A, Gao G ping, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab.* sept 2003;80(1-2):148-58.
7. Zhang WW, Li L, Li D, Liu J, Li X, Li W, et al. The First Approved Gene Therapy Product for Cancer Ad- *p53* (Gendicine): 12 Years in the Clinic. *Hum Gene Ther.* févr 2018;29(2):160-79.
8. Liang M. Oncorine, the World First Oncolytic Virus Medicine and its Update in China. *Curr Cancer Drug Targets.* 15 janv 2018;18(2):171-6.
9. Gaudet D, Stroes ES, Méthot J, Brisson D, Tremblay K, Bernelot Moens SJ, et al. Long-Term Retrospective Analysis of Gene Therapy with Alipogene Tiparvovec and Its Effect on Lipoprotein Lipase Deficiency-Induced Pancreatitis. *Hum Gene Ther.* nov 2016;27(11):916-25.
10. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood.* 7 juill 2016;128(1):45-54.
11. Lu J, Jiang G. The journey of CAR-T therapy in hematological malignancies. *Mol Cancer.* 8 oct 2022;21(1):194.
12. Anguela XM, High KA. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annu Rev Med.* 27 janv 2019;70(1):273-88.
13. Seker Yilmaz B, Gurung S, Perocheau D, Counsell J, Baruteau J. Gene therapy for inherited metabolic diseases. 2020 [cité 23 juill 2024]; Disponible sur: <https://sciendo.com/pl/article/10.34763/jmotherandchild.20202402si.2004.000009>
14. Li X, Le Y, Zhang Z, Nian X, Liu B, Yang X. Viral Vector-Based Gene Therapy. *Int J Mol Sci.* 23 avr 2023;24(9):7736.
15. Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy: Where Do We Stand in 2023? *Viruses.* 7 mars 2023;15(3):698.
16. Coroadinha AS, Gama-Norton L, Amaral AI, Hauser H, Alves PM, Cruz PE. Production of retroviral vectors: review. *Curr Gene Ther.* déc 2010;10(6):456-73.

17. Fernández-Frías I, Pérez-Luz S, Díaz-Nido J. Enhanced Production of Herpes Simplex Virus 1 Amplicon Vectors by Gene Modification and Optimization of Packaging Cell Growth Medium. *Mol Ther - Methods Clin Dev.* juin 2020;17:491-6.
18. Zu H, Gao D. Non-viral Vectors in Gene Therapy: Recent Development, Challenges, and Prospects. *AAPS J.* 2 juin 2021;23(4):78.
19. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902. *Mol Med Camb Mass.* mai 1996;2(3):274-82.
20. Garrod Archibald E. The Croonian Lectures ON INBORN ERRORS OF METABOLISM. *The Lancet.* juill 1908;172(4427):1-7.
21. Mak CM, Lee HCH, Chan AYW, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* nov 2013;50(6):142-62.
22. Beadle GW, Tatum EL. Genetic Control of Biochemical Reactions in *Neurospora*. *Proc Natl Acad Sci.* 15 nov 1941;27(11):499-506.
23. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J, ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis.* janv 2021;44(1):164-77.
24. Ezgu F. Inborn Errors of Metabolism. In: *Advances in Clinical Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 23 juill 2024]. p. 195-250. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242315300019>
25. Saudubray J -M., Sedel F, Walter JH. Clinical approach to treatable inborn metabolic diseases: An introduction. *J Inherit Metab Dis.* avr 2006;29(2-3):261-74.
26. Pampols T. Inherited Metabolic Rare Disease. In: Posada De La Paz M, Groft SC, éditeurs. *Rare Diseases Epidemiology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2010 [cité 23 juill 2024]. p. 397-431. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 686). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9485-8_23
27. Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. *J Glob Health.* déc 2018;8(2):021102.
28. Harthan AA. An Introduction to Pharmacotherapy for Inborn Errors of Metabolism. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 1 nov 2018;23(6):432-46.
29. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1308/>
30. Burnett JR, ChB M, Hooper AJ, Hegele A. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency.
31. Rip J, Nierman MC, Ross CJ, Jukema JW, Hayden MR, Kastelein JJP, et al. Lipoprotein Lipase S447X: A Naturally Occurring Gain-of-Function Mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* juin 2006;26(6):1236-45.
32. European Medicines Agency. Glybera - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency; p. 38. Disponible sur:

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/glybera-epar-product-information_fr.pdf

33. Gaudet D, Méthot J, Déry S, Brisson D, Essiembre C, Tremblay G, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther.* avr 2013;20(4):361-9.
34. Mingozi F, Meulenberg JJ, Hui DJ, Basner-Tschakarjan E, Hasbrouck NC, Edmonson SA, et al. AAV1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells. *Blood.* 3 sept 2009;114(10):2077-86.
35. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Glybera - Assessment Report [Internet]. European Medicines Agency; 2012 juill p. 147. Report No.: EMA/882900/2011. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/glybera-epar-public-assessment-report_en.pdf
36. Commission de la Transparence. Glybera - Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de santé; 2015 nov p. 19. Report No.: CT14224. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14224_GLYBERA_PIC_INS_Avis3_CT14224.pdf
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Refusal of the marketing authorisation for Glybera (alipogene tiparvovec) [Internet]. European Medicines Agency; 2011 juin p. 2. Report No.: EMA/CHMP/474562/2011. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-and-answers-recommendation-refusal-marketing-authorisation-glybera_en.pdf
38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Refusal of the marketing authorisation for Glybera (alipogene tiparvovec) - Outcome of re-examination [Internet]. European Medicines Agency; 2011 nov p. 2. Report No.: EMA/CHMP/845661/2011. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-and-answers-refusal-marketing-authorisation-glybera-outcome-re-examination_en.pdf
39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of positive opinion for Glybera [Internet]. European Medicines Agency; 2012 juill p. 2. Report No.: EMA/CHMP/472167/2012. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-glybera_en.pdf
40. Kassner U, Hollstein T, Grenkowitz T, Wühle-Demuth M, Salewsky B, Demuth I, et al. Gene Therapy in Lipoprotein Lipase Deficiency: Case Report on the First Patient Treated with Alipogene Tiparvovec Under Daily Practice Conditions. *Hum Gene Ther.* avr 2018;29(4):520-7.
41. Orphanet: Déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase [Internet]. [cité 26 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/277?name=dics%20ada&mode=name>
42. European Medicines Agency. Strimvelis - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency; p. 27. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/strimvelis-epar-product-information_fr.pdf
43. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Strimvelis - Assessment Report [Internet]. European Medicines Agency; 2016 avr p. 95. Report No.:

EMA/CHMP/272303/2016 Rev 1. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/strimvelis-epar-public-assessment-report_en.pdf

44. Migliavacca M, Barzaghi F, Fossati C, Rancoita PMV, Gabaldo M, Dionisio F, et al. Long-term and real-world safety and efficacy of retroviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *Nat Med.* févr 2024;30(2):488-97.

45. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 26 juill 2024]. Disponible sur:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1130/>

46. European Medicines Agency. Libmeldy - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency; p. 52. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/libmeldy-epar-product-information_fr.pdf

47. Commission de la Transparence. Libmeldy - Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de santé; 2021 avr p. 50. Report No.: CT18847. Disponible sur:
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18847_LIBMELDY_PIC_INS_AvisDef_CT18847_EPI713.pdf

48. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Libmeldy - Assessment Report [Internet]. European Medicines Agency; 2020 oct p. 157. Report No.: EMA/584450/2020. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf

49. Blau N, Pearson TS, Kurian MA, Elsea SH. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595821/>

50. European Medicines Agency. Upstaza - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. European Medicines Agency; p. 33. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/upstaza-epar-medicine-overview_fr.pdf

51. Commission de la Transparence. Upstaza - Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. 2022 déc p. 41. Report No.: CT19946. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19946_UPSTAZA_PIC_INS_AvisDef_CT19946.pdf

52. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Upstaza - Assessment Report [Internet]. European Medicines Agency; 2022 mai p. 132. Report No.: EMA/CHMP/571076/2022. Disponible sur:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/upstaza-epar-public-assessment-report_en.pdf

53. Smith BK, Collins SW, Conlon TJ, Mah CS, Lawson LA, Martin AD, et al. Phase I/II Trial of Adeno-Associated Virus–Mediated Alpha-Glucosidase Gene Therapy to the Diaphragm for Chronic Respiratory Failure in Pompe Disease: Initial Safety and Ventilatory Outcomes. *Hum Gene Ther.* juin 2013;24(6):630-40.

54. Smith BK, Martin AD, Lawson LA, Vernot V, Marcus J, Islam S, et al. Inspiratory muscle conditioning exercise and diaphragm gene therapy in Pompe disease: Clinical evidence of respiratory plasticity. *Exp Neurol*. janv 2017;287:216-24.
55. Corti M, Liberati C, Smith BK, Lawson LA, Tuna IS, Conlon TJ, et al. Safety of Intradiaphragmatic Delivery of Adeno-Associated Virus-Mediated Alpha-Glucosidase (rAAV1-CMV- *hGAA*) Gene Therapy in Children Affected by Pompe Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev*. déc 2017;28(4):208-18.
56. Smith EC, Hopkins S, Case LE, Xu M, Walters C, Dearnley S, et al. Phase I study of liver depot gene therapy in late-onset Pompe disease. *Mol Ther*. juill 2023;31(7):1994-2004.
57. Tardieu M, Zérah M, Husson B, De Bournonville S, Deiva K, Adamsbaum C, et al. Intracerebral Administration of Adeno-Associated Viral Vector Serotype rh.10 Carrying Human *SGSH* and *SUMF1* cDNAs in Children with Mucopolysaccharidosis Type IIIA Disease: Results of a Phase I/II Trial. *Hum Gene Ther*. juin 2014;25(6):506-16.
58. Bugiani M, Abbink TEM, Edridge AWD, Van Der Hoek L, Hillen AEJ, Van Til NP, et al. Focal lesions following intracerebral gene therapy for mucopolysaccharidosis IIIA. *Ann Clin Transl Neurol*. juin 2023;10(6):904-17.
59. Gougeon ML, Poirier-Beaudouin B, Ausseil J, Zérah M, Artaud C, Heard JM, et al. Cell-Mediated Immunity to NAGLU Transgene Following Intracerebral Gene Therapy in Children With Mucopolysaccharidosis Type IIIB Syndrome. *Front Immunol*. 10 mai 2021;12:655478.
60. Deiva K, Ausseil J, De Bournonville S, Zérah M, Husson B, Gougeon ML, et al. Intracerebral Gene Therapy in Four Children with Sanfilippo B Syndrome: 5.5-Year Follow-Up Results. *Hum Gene Ther*. 1 oct 2021;32(19-20):1251-9.
61. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, Fumagalli F, De Pellegrin M, Silvani P, et al. Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med*. 18 nov 2021;385(21):1929-40.
62. Harmatz P, Prada CE, Burton BK, Lau H, Kessler CM, Cao L, et al. First-in-human in vivo genome editing via AAV-zinc-finger nucleases for mucopolysaccharidosis I/II and hemophilia B. *Mol Ther*. déc 2022;30(12):3587-600.
63. McPhee SWJ, Janson CG, Li C, Samulski RJ, Camp AS, Francis J, et al. Immune responses to AAV in a phase I study for Canavan disease. *J Gene Med*. mai 2006;8(5):577-88.
64. Leone P, Shera D, McPhee SWJ, Francis JS, Kolodny EH, Bilaniuk LT, et al. Long-Term Follow-Up After Gene Therapy for Canavan Disease. *Sci Transl Med [Internet]*. 19 déc 2012 [cité 23 juill 2024];4(165). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3003454>
65. Corti M, Byrne BJ, Gessler DJ, Thompson G, Norman S, Lammers J, et al. Adeno-associated virus-mediated gene therapy in a patient with Canavan disease using dual routes of administration and immune modulation. *Mol Ther - Methods Clin Dev*. sept 2023;30:303-14.
66. Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, et al. Treatment of Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis by CNS Administration of a Serotype 2 Adeno-Associated Virus Expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther*. mai 2008;19(5):463-74.

67. Sondhi D, Kaminsky SM, Hackett NR, Pagovich OE, Rosenberg JB, De BP, et al. Slowing late infantile Batten disease by direct brain parenchymal administration of a rh.10 adeno-associated virus expressing *CLN2*. *Sci Transl Med*. 2 déc 2020;12(572):eabb5413.
68. O'Neil EC, Uyhazi KE, O'Connor K, Aleman IA, Pulido JS, Rossano JW, et al. DANON DISEASE: A MODEL OF PHOTORECEPTOR DEGENERATION SECONDARY TO PRIMARY RETINAL PIGMENT EPITHELIUM DISEASE. *Retin Cases Brief Rep*. nov 2022;16(6):707-13.
69. Grossman M, Rader DJ, Muller DWM, Kolansky DM, Kozarsky K, Clark BJ, et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nat Med*. nov 1995;1(11):1148-54.
70. Raper SE, Grossman M, Rader DJ, Thoene JG, Clark BJ, Kolansky DM, et al. Safety and Feasibility of Liver-Directed Ex Vivo Gene Therapy for Homozygous Familial Hypercholesterolemia: *Ann Surg*. févr 1996;223(2):116-26.
71. Lawlor MW, Schoser B, Margeta M, Sewry CA, Jones KA, Shieh PB, et al. Effects of gene replacement therapy with resamirigene bilparvovec (AT132) on skeletal muscle pathology in X-linked myotubular myopathy: results from a substudy of the ASPIRO open-label clinical trial. *eBioMedicine*. janv 2024;99:104894.
72. Andreoletti G, Romano O, Chou HJ, Sefid-Dashti MJ, Grilli A, Chen C, et al. High-throughput transcriptome analyses from ASPIRO, a phase 1/2/3 study of gene replacement therapy for X-linked myotubular myopathy. *Am J Hum Genet*. oct 2023;110(10):1648-60.
73. Shieh PB, Kuntz NL, Dowling JJ, Müller-Felber W, Bönnemann CG, Seferian AM, et al. Safety and efficacy of gene replacement therapy for X-linked myotubular myopathy (ASPIRO): a multinational, open-label, dose-escalation trial. *Lancet Neurol*. déc 2023;22(12):1125-39.
74. Khan A, Barber DL, Huang J, Rupar CA, Rip JW, Auray-Blais C, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease. *Nat Commun*. 25 févr 2021;12(1):1178.
75. Hughes D, Goker-Alpan O, Ganesh J, Lau H, Foo CWP, Souberbielle B, et al. A phase I/II multicenter gene therapy clinical study for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. févr 2020;129(2):S77.
76. Aronson SJ, Veron P, Collaud F, Hubert A, Delahais V, Honnet G, et al. Prevalence and Relevance of Pre-Existing Anti-Adeno-Associated Virus Immunity in the Context of Gene Therapy for Crigler–Najjar Syndrome. *Hum Gene Ther*. 1 oct 2019;30(10):1297-305.
77. D'Antiga L, Beuers U, Ronzitti G, Brunetti-Pierri N, Baumann U, Di Giorgio A, et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler–Najjar Syndrome. *N Engl J Med*. 17 août 2023;389(7):620-31.
78. Kohn DB, Booth C, Shaw KL, Xu-Bayford J, Garabedian E, Trevisan V, et al. Autologous Ex Vivo Lentiviral Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency. *N Engl J Med*. 27 mai 2021;384(21):2002-13.
79. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, Imamura-Ching J, Viehoveer A, Grijalvo-Perez A, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AAADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun*. 12 juill 2021;12(1):4251.

Annexe I : Différentes catégories de la classification internationale des maladies héréditaires du métabolisme avec des exemples. *ADNmt* = Acide DésoxyriboNucléique mitochondrial, *ARNt* = Acide RiboNucléique de transfert.

Catégorie	Exemple
Désordres du métabolisme des acides aminés	Maladie de Canavan, phénylcétonurie, alcaptonurie
Désordres du métabolisme des amines et peptides	Déficit en glutathion synthétase
Désordres du métabolisme des carbohydrates	Déficit en pyruvate kinase, glycogénoses
Désordres du métabolisme des acides gras et corps cétoniques	Déficit en carnitine primaire, acidurie glutarique
Désordres du métabolisme des substrats énergétiques	Déficit en pyruvate déshydrogénase, déficience cérébrale en créatine
Désordres liés à l'ADNmt	Déficit en ARNt mitochondrial
Désordres de la phosphorylation oxydative codés par le noyau	Désordres des complexes de la chaîne respiratoire
Désordres de la biosynthèse des cofacteurs mitochondriaux	Déficit en coenzyme Q10
Désordres de la maintenance et de la réplication de l'ADNmt	Syndrome de déplétion de l'ADN mitochondrial
Désordres de l'expression des gènes mitochondriaux	Déficit en ARNt synthétase mitochondrial, déficit du ribosome mitochondrial
Autres désordres de la fonction mitochondriale	
Désordres de la réparation et de la relecture des métabolites	
Désordres divers du métabolisme intermédiaire	Hyperoxalurie primaire
Désordres du métabolisme des lipides	Adrenoleucodystrophie lié à l'X, myopathie congénitale myotubulaire
Désordres du métabolisme des lipoprotéines	Déficit familial en lipoprotéine lipase, hypercholestérolémie familiale
Désordres du métabolisme des nucléobases, des nucléotides et des acides nucléiques	Déficit en adénosine désaminase, déficit en ARNt synthétase
Désordres du métabolisme des tétrapyrroles	Maladie de Crigler-Najjar
Désordres congénitaux de la glycosylation	
Désordres de la biogenèse, de la dynamique et des interactions des organelles	Désordres de la biogenèse des péroxysomes
Désordres de la dégradation des molécules complexes	Maladie de Pompe, mucopolysaccharidoses, sphingolipidoses
Désordres du métabolisme des vitamines et cofacteurs	Déficit en biotinidase
Désordres des oligo-éléments et des métaux	Maladie de Wilson, hémochromatose héréditaire
Désordres des neurotransmetteurs	Déficit en décarboxylase des acides L-aminés aromatiques
Désordres métaboliques endocriniens	Hypoglycémie hyperinsulinémique

Annexe II : Tableau récapitulatif des thérapies géniques testées cliniquement. *AAV = Adeno-associated virus, DCIS = Déficit combiné immunitaire sévère, MCM = Méthylmalonyl-CoA mutase. Liste établie à partir du site <https://www.clinicaltrials.gov>, le 24/06/2024.*

Désordres du métabolisme des acides aminés			
Pathologie	Thérapie génique	Vecteur	Résultats publiés
Acidémie méthylmalonique dû à un déficit en MCM	hLB-001	AAV	
	SEL-302	AAV8	
Maladie de Canavan	BBP-812	AAV9	
	rAAV2-NSE-ASPA-WPRE-bGH	AAV2 recombinant	(63,64)
	rAAV9-CB6-AspA	AAV9	(65)
	rAAV-Olig001-ASPA	AAV	
Déficit en ornithine transcarbamylase	AAVLK03hOTC	AAV	
	DTX301	AAV8	
	ECUR-506	AAV	
Phénylcétonurie	BMN 307	AAV5	
	HMI-102	AAV	
	HMI-103	AAV	
	NGGT002	AAV8	
	SAR444836	AAV	
Céroïde lipofuscinose neuronale			
Céroïde lipofuscinose neuronale de type 2	AAV2CUhCLN2	AAV2	(66)
	AAVrh.10CUCLN2	AAV10	(67)
	RGX-381	AAV9	
Céroïde lipofuscinose neuronale de type 3	AT-GTX-502	AAV9	
Céroïde lipofuscinose neuronale de type 5	NGN-101	AAV9	
Céroïde lipofuscinose neuronale de type 6	AT-GTX-501	AAV9	
Désordre de la glycolyse et du métabolisme du glycogène			
Glycogénose de type Ia	DTX401	AAV8	
Glycogénose de type IIa / Maladie de Pompe	ACTUS-101	AAV8	(56)
	AT845	AAV8	

Glycogénose de type IIa / Maladie de Pompe	CRG003	AAV	
	GC301	AAV9	
	rAAV1-CMV-GAA	AAV1 recombinant	(53–55)
	rAAV9-DES-hGAA	AAV9 recombinant	
	SPK-3006	AAV	
Glycogénose de type IIb / Maladie de Danon	RP-A501	AAV9	(68)
Déficit en pyruvate kinase	RP-L301	Lentivirus	
Désordres du métabolisme des lipides et des lipoprotéines			
Adrenoleucodystrophie lié à l'X	CSH CD34+ transduites	Lentivirus	
Hypercholestérolémie familiale homozygote	AAV-hLDLR	AAV8	
	NGGT006	AAV	
	RGX-501	AAV	
	Thérapie génique ex-vivo	Rétrovirus	(69,70)
Myopathie congénitale myotubulaire liée à l'X	AT132	AAV8	(71–73)
Mucopolysaccharidoses			
Mucopolysaccharidose de type I	CSPH CD34+ transduites	Lentivirus	(61)
	RGX-111	AAV9	
	SB-318	AAV2/6	(62)
Mucopolysaccharidose de type IH	OTL-203	Lentivirus	
Mucopolysaccharidose de type II	RGX-121	AAV9	
	SB-913	AAV2/6	(62)
Mucopolysaccharidose de type III	ABO-102	AAV9	
Mucopolysaccharidose de type IIIA	LYS-SAF302	AAV10	(58)
	OTL-201	Lentivirus	
	SAF-301	AAV10	(57)
Mucopolysaccharidose de type IIIB	ABO-101	AAV9	
	rAAV2/5-hNAGLU	AAV2/5	(59,60)
Mucopolysaccharidose de type VI	AAV2/8.TBG.hARSB	AAV2/8	
Sphingolipidoses			
Maladie de Fabry	4D-310	AAV	

Maladie de Fabry	AMT-191	AAV5	
	AVR-RD-01	Lentivirus	
	BBM-F101	AAV	
	FLT190	AAV2/3	
	Lentivirus Alpha-gal A	Lentivirus	(74)
	ST-920	AAV2/6	(75)
Maladie de Gaucher	hGlucocérébrosidase cDNA	Rétrovirus	
	AVR-RD-02	Lentivirus	
	FLT201	AAV	
	LY3884961	AAV9	
	VGN-R08b	AAV9	
Gangliosidose à GM1	AAV9-GLB1	AAV9	
	LYS-GM101	AAV10	
	PBGM01	AAV9	
Gangliosidose à GM2	AXO-AAV-GM2	AAV8	
	TSHA-101	AAV9	
Maladie de Krabbe	FBX-101	AAV10	
	PBKR03	AAV	
Leucodystrophie métachromatique	AAVrh.10cuARSA	AAV10	
	CSH CD34+ transduites	Lentivirus	
	TYF-ARSA	Lentivirus	
Autres désordres			
Maladie de Crigler-Najjar	AT342	AAV8	
	GNT0003	AAV8	(76,77)
DCIS du à un déficit en adénosine désaminase	OTL-101	Lentivirus	(78)
Déficit en décarboxylase des acides L-aminés aromatiques	AAV2-hAADC	AAV2	(79)
	VGN-R09b	AAV9	
Maladie de Wilson	UX701	AAV	
	VTX-801	rAAV	

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **Paul GERVAISE**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21701682**

N° Thèse : **59**

Nom et Prénom : **GERVAISE Paul**

Sujet : **Quel avenir pour la thérapie génique dans les maladies héréditaires
du métabolisme ?**

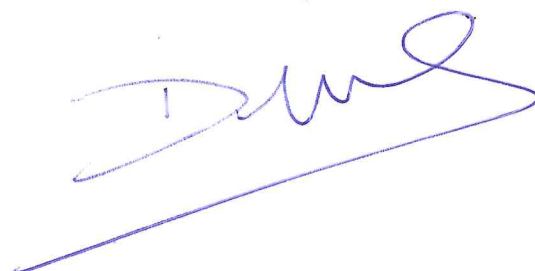
Tours, le : **10/09/2024**

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis : Le directeur de la Faculté
Le Doyen des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : GERVAISE Paul

N° 59

TITRE DE LA THÈSE

Quel avenir pour la thérapie génique dans les maladies héréditaires du métabolisme ?

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les maladies héréditaires du métabolisme sont des pathologies génétiques présentant une clinique très variée et pouvant être grave. Différents traitements ont été mis en place afin de traiter les symptômes de ces pathologies pour que les patients aient une qualité de vie meilleure. Cependant, les maladies génétiques de par leurs caractéristiques sont difficile à traiter d'un point de vue curatif. Avec le développement des techniques de biologie moléculaire et le progrès dans le domaine de la génétique, de nouveaux outils ont vu le jour permettant de corriger les dysfonctionnements génétiques. Ces outils ont permis l'avènement de la thérapie génique. Ces traitements ont été développés dans de nombreuses pathologies comme les maladies génétiques et les cancers. Concernant les maladies héréditaires du métabolisme, 5 thérapies géniques ont vu le jour et 3 d'entre elles sont encore sur le marché. Cependant il reste de nombreuses maladies héréditaires du métabolisme sans solutions thérapeutiques. De nombreuses études pré-cliniques et cliniques ont été publiés avec des résultats intéressants pouvant déboucher sur une mise sur le marché. Nous traiterons dans cette thèse les différentes thérapies géniques ayant eu l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les traitements en phase clinique de manière non-exhaustive.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Thérapie génique, maladies héréditaires du métabolisme, essai clinique, AMM

JURY

PRÉSIDENT : Pr Claire POUPLARD - Docteur en Pharmacie et Praticien Hospitalier - CHRU Tours

MEMBRES :

Pr Hélène BLASCO - Docteur en Pharmacie et Praticien Hospitalier - CHRU Tours

Dr Jean-François DUMAS - Maître de Conférences des Universités - Faculté de Pharmacie de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 5 septembre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Tours