

avancée thérapeutique

Parkinson : les derniers résultats de la thérapie génique

Evaluer au plus juste ce que peut être une avancée thérapeutique (une «amélioration du service médical rendu») n'est pas toujours chose aisée. C'est aujourd'hui le cas avec l'annonce faite dans une toute récente publication du *Lancet*¹ – une publication signée d'une équipe franco-anglaise (AP-HP, Inserm, UPEC, CEA/Mircen, Oxford Biomedica, Cambridge University).

Les trente-huit signataires ont mené une étude clinique (phase I/II) de thérapie génique chez des personnes souffrant d'une forme évoluée de la maladie de Parkinson. Un nouveau traitement a été expérimenté chez quinze malades – traitement consistant à injecter un vecteur exprimant les gènes de trois enzymes indispensables à la biosyn-

thèse de dopamine. Avec cette forme de thérapie, certaines cellules cérébrales se mettent de nouveau à fabriquer et à sécréter la dopamine. Les symptômes moteurs de la maladie ont, pour partie, été améliorés. Avec un recul de quatre années, cette étude montre l'innocuité et la tolérance du vecteur lentiviral utilisé pour la première fois chez l'homme. Cette étude a été coordonnée par le Pr Stéphane Palfi, chef du Service de neurochirurgie de l'Hôpital Henri-Mondor (AP-HP).

La maladie de Parkinson se caractérise par des symptômes moteurs de sévérité progressive et croissante (tremblements, rigidité des membres et une diminution des mouvements du corps). La symptomatologie est ici la conséquence de la dégénéres-

cence des neurones dopaminergiques.

Actuellement, le traitement des personnes atteintes de cette maladie réside dans la prise de médicaments mimant l'action de la dopamine cérébrale manquante. Ce traitement permet d'obtenir une bonne amélioration de l'activité motrice dans les premiers stades de la maladie. Toutefois, des effets indésirables sévères apparaissent au fil du temps : fluctuations de l'effet du traitement et mouvements anormaux involontaires (dyskinésies).

Comment restituer au mieux, de manière quasi physiologique, la dopamine manquante ? Depuis quelques années, plusieurs spécialistes développent l'hypothèse que la prise intermittente de dopamine pharmaceutique stimule de manière trop irrégulière les neurones spécialisés – ce phénomène serait à l'origine des complications de la thérapie dopaminergique. Parmi les objectifs actuels de la recherche d'une amélioration thérapeutique de la maladie de Parkinson figurent ainsi l'obtention d'une

carte blanche

Préférer le mystère à l'illusion

«L'illusion seule est aisée. La vérité est toujours difficile!» (Rabindranath Tagore)

Commencez-vous aussi la lecture hebdomadaire de la *RMS* par sa dernière page, le Bloc-notes de Bertrand Kiefer ? Dans celui du 26 juin 2013, ce cher rédacteur en chef n'y va pas de plume morte, rapportant les propos iconoclastes de collègues britanniques : «it is an uncomfortable truth that most drugs do not work in most patients» (A. Moore et al., *BMJ* 2013) rapportant que moins de la moitié des patients sous analgésique font la seule expérience qui compte pour eux, à savoir une réduction de plus de 50% de l'intensité de leur douleur ; et se baser sur la moyenne des résultats correspond au vécu d'une minorité de patients. Comme le souligne B. Kiefer, cette réflexion incite à un changement radical d'optique thérapeutique. Mais plutôt que de jeter le bébé avec l'eau du bain, n'est-il pas

préférable de cesser de le bercer d'illusions ?

Dans les lignes suivantes, je vais me risquer à en «rajouter une couche.» Je prends au hasard une étude conduite dans le domaine du traitement de la maladie de Crohn, mais on pourrait se livrer à la même gymnastique avec beaucoup d'autres travaux dans tous les domaines de la médecine. Après une année de traitement, la dose standard de l'anti-TNF testé obtient 33% de rémission et le placebo 13%. Apparemment plus du double de l'effet du placebo, c'est même nettement mieux que dans d'autres types de traitement et de maladie. La conclusion généralement admise serait que 33% des patients ont bénéficié de l'anti-TNF alors qu'en fait, 13% d'entre eux ont bénéficié de l'effet placebo de l'anti-TNF lui-même. La proportion passe donc du 1/3 au 1/5 ! Ainsi, le traitement se révèle inutile dans 80% des cas, dans cette étude. Et la dose d'anti-TNF a son coût ! Bien sûr, il n'est pas question de négliger ce gain de 20% de rémission d'une maladie chronique pénible et dans la vraie vie, on n'attend pas un an avant de conclure à l'inutilité d'un médicament, du moins le plus souvent... Un tel résultat confirme que nous, médecins, ne sommes souvent pas aussi efficaces que le marketing pourrait nous le faire croire. Et si, comme dans d'autres études et malgré une différence statistiquement significative, le résultat avait été par exemple de 50% versus 35%, seuls 15% seraient à mettre au bénéfice de la seule molécule active, l'effet placebo étant même



© istockphoto.com/Prill

intrinsèquement plus efficace ! Mais il existe aussi des observations inverses spectaculaires, par exemple dans le traitement de l'hépatite C où l'écart en faveur des antiviraux taquine bientôt les... 100% ! De telles constatations posent plusieurs questions presque toujours occultées : 1) C'est quoi, cet effet placebo, s'il existe ? Force est de constater qu'on ne sait pas faire la part des facteurs génétiques, biologiques, environnementaux ou psychosociaux qui y président, modifiant favorablement le cours d'une maladie ; 2) Pourquoi, dans certaines études, quelques patients du groupe placebo répondent favorablement alors que tout avait été tenté auparavant ? 3) Erreur de méthode ? 4) Qu'est-ce



Dr Alain Frei
Gastroentérologie FMH
30, avenue Ruchonnet
1003 Lausanne
Alain.frei@hin.ch

stimulation dopaminergique continue, et plus encore une stimulation dopaminergique locale, afin d'induire des effets moteurs bénéfiques tout en évitant les complications consécutives à la stimulation dans d'autres régions cérébrales. D'où l'intérêt manifesté par quelques équipes pour la thérapie génique: faire exprimer directement un gène thérapeutique par les cellules du cerveau. Depuis 2009, les toutes premières étapes expérimentales animales ont été franchies (*Rev Med Suisse* 2011;7:722-3).

Une nouvelle l'est aujourd'hui avec l'étude biomédicale de phase I/II, coordonnée par le Pr Stéphane Palfi, dont les résultats viennent d'être publiés dans *The Lancet*. Quinze patients ont été opérés dans deux centres neurochirurgicaux d'excellence: l'Hôpital Henri-Mondor (Créteil) en France et l'Hôpital Addenbrookes à Cambridge, au Royaume-Uni.

Cette équipe a, pour la première fois chez l'homme, utilisé un vecteur lentiviral 1, qui exprime les gènes de trois enzymes – AADC (décarboxylase des acides aminés aroma-

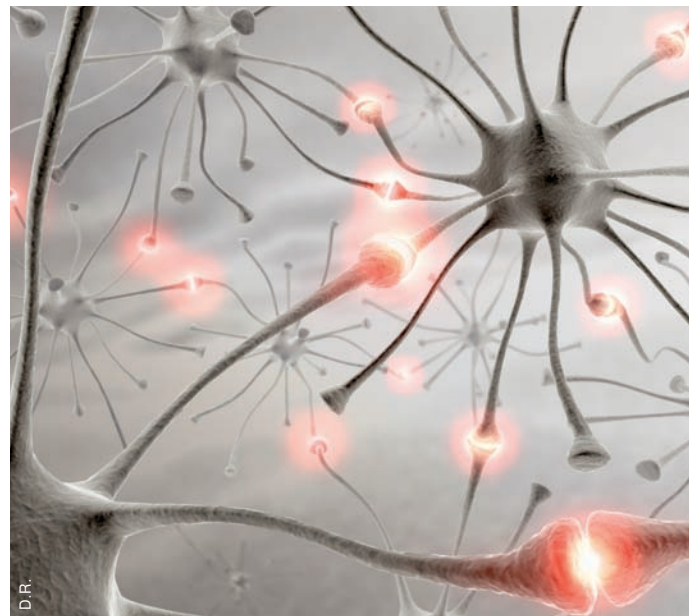
tiques), TH (tyrosine hydroxylase) et CH1 (GTP-cyclohydrolase 1) – indispensables à la biosynthèse de la dopamine. Le produit a été administré lors d'une opération chirurgicale qualifiée de «lourde»: intervention stéréotaxique au cours de laquelle, après repérage radiologique, on injecte une solution contenant le vecteur ProSavin au niveau du striatum.

Trois niveaux de doses croissantes (1x, 2x et 5x) ont été testés. La production locale et continue de dopamine in vivo a été restaurée chez les quinze patients souffrant d'une forme évoluée de la maladie.

«Cette étude biomédicale de thérapie génique montre l'innocuité sur le long terme du transfert de gènes par le vecteur lentiviral lorsqu'il est injecté directement dans le cerveau de patients atteints par la maladie de Parkinson, a expliqué à la presse le Pr Stéphane Palfi. L'analyse clinique suggère que le vecteur utilisé permet une réduction des symptômes moteurs selon la dose de vecteur administrée, la plus forte dose étant la plus efficace. Les prochains développements cliniques du vecteur auront pour objectifs de valider une construction virale améliorée permettant d'induire une libération accrue de dopamine (phase 2a). Cette phase sera suivie de l'étude de l'effet thérapeutique de ProSavin en comparant un groupe de patients traités à un autre groupe non traité (phase 2b). Cette étude pionnière de l'utilisation en thérapie génique d'un lentivirus injecté in situ va certainement ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les maladies du système nerveux.»

Ici, l'étude a été entièrement financée par la société spécialisée britannique Oxford BioMedica. Une amélioration significative des scores moyens obtenus sur une échelle évaluant la gravité des symptômes de la maladie a été notée chez tous les patients à six mois de distance de l'intervention, ainsi qu'à un an, indiquent les chercheurs dans leur article. L'amélioration porte sur la motricité (rigidité et diminution des mouvements), pas sur le tremblement.

Les contrôles effectués au moyen de la tomographie par émission de positons confirment la sécrétion de dopamine dans le striatum. De plus, il semble que cette thérapie génique favoriserait la conversion de la L-dopa, administrée oralement, en dopamine. Peut-être y a-t-il là un deuxième mé-



canisme dont pourraient bénéficier les patients ainsi traités.

Les chercheurs restent toutefois raisonnablement prudents: «Bien que les résultats en termes d'efficacité paraissent prometteurs, l'ampleur des effets demeure de l'ordre de ceux constatés avec un placebo (substance ou technique inactive utilisée par comparaison pour tester une thérapeutique) dans d'autres essais cliniques faisant appel à des techniques chirurgicales pour le Parkinson et elle doit être interprétée avec précaution», écrivent-ils dans l'article du *Lancet*. Ils ajoutent que la thérapie génique n'empêche pas la maladie de Parkinson de progresser. Elle pourrait néanmoins prolonger jusqu'à dix ans la période de lune de miel actuellement obtenue avec le traitement médicamenteux.

Stéphane Palfi souligne toutefois que la durée persistante de l'amélioration associée à la relation dose-effet laisse penser qu'il n'y aurait pas un simple effet placebo. Pour le confirmer, le neurochirurgien précise qu'il faudra pratiquer un nouvel essai clinique, de phase III, comparant à un groupe de malades ne recevant pas la thérapie génique mais un autre traitement. Cet essai pourrait selon lui intervenir aux alentours de 2020. Il faut aussi compter ici avec la stimulation cérébrale profonde mise au point, en France, par le Pr Alim-Louis Benabid.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

qui différencie un patient qui répond au médicament de celui qui y est insensible? 5) Qu'est-ce qui différencie un patient qui répond au placebo de celui qui y est insensible? 6) Les patients qui ne répondent ni au médicament ni au placebo sont-ils les mêmes, ont-ils les mêmes caractéristiques? 7) Sont-ils en partie victimes d'influences «nocebo»? 8) Pourquoi cette habituelle condescendance («c'est dans la tête») vis-à-vis de l'effet placebo? 9) Pourquoi cette indifférence à décortiquer ce qu'il y a derrière ce qu'on nomme l'effet placebo? 10) Serait-ce l'absence de soutien de l'industrie pour étudier une pilule de sucre?

En attendant, il y a un vide thérapeutique (67% dans le cas de notre anti-TNF) que viennent tenter de combler toutes sortes d'approches plus ou moins sérieuses, que ce soit par des recherches scientifiques dures ou par des tentatives de renforcer le contenu de l'«effet placebo» (psychothérapie, hypnose, médecines complémentaires, etc.). Nécessité d'une approche bio-psycho-sociale. La non-toute-puissance, la désillusion et le mystère sont à partager entre le savant, l'«allopathe» et autres «(mille?)-pathes».

«Il faut avoir de grosses illusions bien grasses: on a moins de peine à les nourrir.»
Jules Renard

1 Palfi S, Gurruchaga JM, Scott Ralph G, et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: A dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 2014; epub ahead of print