

La recherche sur la maladie de Batten (CLN)

La recherche médicale sur les maladies rares implique de nombreux acteurs, aux compétences très différentes. Les différentes étapes qui mènent à la commercialisation d'un traitement sont complexes, mais bien établies.

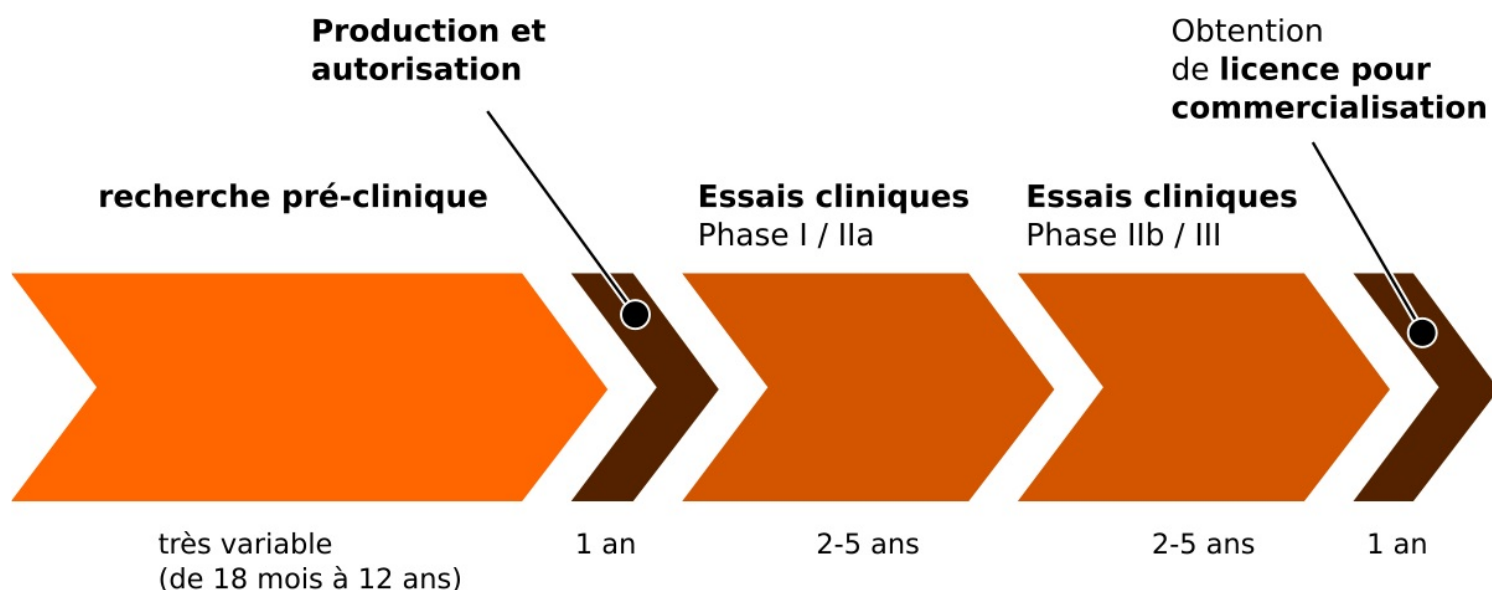
Cette page présente les grandes pistes de recherche actuelles explorées dans le cadre de la maladie de Batten. L'auteur de cette page n'est pas chercheur en génétique ou en biologie, mais a pu collecter ces informations en discutant avec des chercheurs de ces domaines, notamment à l'occasion de l'[édition 2017 de la BDFa Family Conference](#).

Les informations proposées sur cette page ne sont pas toujours compréhensibles sans avoir pris connaissance de quelques éléments biologiques liés à la maladie de Batten.

Les principales étapes, de l'idée initiale à la commercialisation

La recherche scientifique peut avoir plusieurs motivations, mais les familles de patients sont principalement intéressées à la mise à disposition du grand public de traitements pour la maladie. Le cheminement est souvent très long entre l'arrivée d'une idée et la commercialisation d'un traitement.

À l'occasion de l'[édition 2017 de la BDFa Family Conference](#), un chercheur de l'[institut d'ophtalmologie](#) de Londres a partagé son expérience du processus. On peut considérer qu'il y a cinq étapes principales avant commercialisation :



Les principales étapes du développement d'un traitement médical

recherche pré-clinique : pendant cette étape, on part d'une idée originale, et on explore scientifiquement tous les aspects de cette piste, depuis sa réalisation jusqu'aux possibles conséquences non désirées. D'après l'expérience du laboratoire de thérapie génique de l'institut d'ophtalmologie, cette étape a pu prendre 18 mois quand toutes les circonstances étaient réunies, ou plus de 12 ans quand le sujet d'étude était complexe.

- **La production et l'autorisation** : une fois qu'une approche semble pertinente, on se prépare aux essais cliniques. Il faut pour cela produire le traitement en assez grande quantité, et en parallèle obtenir l'autorisation des autorités nationales pour pratiquer ces tests cliniques. Cette étape prend en général environ un an.
- **Premiers essais cliniques, phase I et IIa** : pendant cette première étape, on utilise un protocole très précis pour tester le traitement sur quelques patients. Dans cette étape, on étudie la dose optimale, et les possibles effets secondaires non désirés. Cette étape peut prendre de 2 à 5 ans, suivant le type de traitement étudié.

- **Essais cliniques, phase IIb et III** : pendant cette première étape, on utilise un protocole plus large pour tester le traitement sur un nombre plus important de patients. Dans cette étape, on compare l'efficacité du traitement, par rapport à d'autres solutions, ou à un placebo. Cette étape peut prendre de 2 à 5 ans, suivant le type de traitement étudié.
- **Démarches pour l'obtention d'une licence de commercialisation** : cette étape est spécifique à chaque pays ou union de pays, et prend généralement une année.

Dans certaines situations, il est possible d'obtenir assez tôt des résultats intermédiaires lors de la première étape des essais cliniques. Dans ce cas, il arrive que l'on déclenche la deuxième étape alors que la première n'est pas pleinement finalisée, ce qui peut réduire un peu la durée avant commercialisation d'un traitement.

Financement de la recherche de traitements

Dans la suite de ce document, il sera principalement question de l'étape de recherche pré-clinique, d'un point de vue scientifique.

Cependant, les essais cliniques ou encore les choix d'orientation des activités de recherche sont des étapes importantes, et l'aspect financier est souvent un paramètre bloquant.

Si les financeurs publics tel que l'Union Européenne avec [Horizon 2020](#) soutiennent les activités de recherche, ils n'ont pas en général les moyens d'orienter finement les choses. La société civile dispose parfois de leviers d'action pour ces financements. Les associations de patients comme [VML](#) ou [BDFA](#) collectent des financements, et choisissent attentivement les explorations scientifiques qu'elles soutiennent.

Des événements comme [le Téléthon](#) sont un levier de financement important, mais il existe aussi des initiatives privées plus spécifiques, telle celle de Gordon Gray, un producteur de films, père de deux jeunes filles atteintes de CLN6, dont [la fondation a collecté 3,5 millions de dollars](#) pour la recherche d'une thérapie génique à cette maladie.

Commercialisation des traitements en Europe

Dans les pays de l'Union Européenne, l'autorisation de commercialisation est unifiée. Les dossiers sont déposés auprès de l'[Agence Européenne du Médicament](#), et évalués par des experts européens.

Cependant, la prise en charge partielle ou complète, ainsi que le prix de commercialisation est une décision spécifique à chaque pays. Dans chaque pays, le délai entre l'[autorisation de mise sur le marché](#) européenne et la décision finale pour le prix et remboursement peut être de plusieurs mois, voire plusieurs années lorsque le prix proposé ne convient pas à l'état ou aux firmes pharmaceutiques, et que des négociations s'éternisent. Ces procédures sont très différentes d'un pays européen à l'autre.

En France, il arrive qu'une [autorisation temporaire d'utilisation](#) soit délivrée, pour que les patients puissent bénéficier du traitement avant la fin des procédures nationales. En 2017, c'est le cas pour [le traitement enzymatique de BioMarin](#).

Comment étudie-t-on la maladie ?

Pour comprendre comment soigner efficacement une maladie, il faut d'abord l'étudier. C'est l'activité principale des scientifiques, pour qui les maladies CLN sont un sujet récent d'étude. L'amélioration des techniques, et le temps passé à étudier ces maladies permet d'améliorer la compréhension que les scientifiques en ont.

Ainsi, les **voies d'expression des gènes** (ou *pathways* en anglais) est sont un sujet d'étude central, pour lequel il existe encore de nombreuses questions encore ouvertes. Il s'agit ici de retracer l'effet d'un gène, depuis sa traduction sous forme d'ARN, puis la production de la protéine associée, et enfin d'étudier l'ensemble des utilisations qui sont faites de cette protéine à travers les cellules du corps humain. Cette utilisation peut être différente suivant l'organe ou le tissu, car d'autres gènes peuvent venir influencer son usage.

Identification du gène

L'une des étapes essentielles de cette étude des voies d'expression a été d'identifier les gènes en cause dans chacune des variantes de la maladie. Le tableau ci-dessous donne les années d'identification pour les variantes connues.

CLN1	CLN2	CLN3	CLN4	CLN5	CLN6	CLN7	CLN8	CLN10	CLN11	CLN12	CLN13	CLN14
1995	1997	1995	2011	1998	2002	2007	1999	2006	2012	2012	2012	2012

Source : Sara E. Mole, Ruth E. Williams, Hans H. Goebel, *The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (Batten Disease)*, second edition, 2011.

Des modèles adaptés

Afin d'étudier ces voies d'expression des gènes, ou encore mesurer l'efficacité d'un possible traitement thérapeutique, les scientifiques utilisent des modèles non humains pendant la phase pré-clinique (voir plus haut). Ces modèles peuvent être de plusieurs type :

- Les chercheurs peuvent étudier les voies d'expression directement **dans des cellules humaines qu'ils auront auparavant prélevées**.
- Une autre approche consiste à **construire un modèle simple à partir d'être unicellulaires tels que les levures**, chez qui on peut reproduire les maladies étudiées, par une mutation génétique. L'avantage de ce modèle est que le cycle de vie est très rapide, que c'est un modèle peu cher à fabriquer et à étudier, et qu'il est facile de mesurer des propriétés à l'échelle chimique.
- On peut aussi choisir des modèles utilisant de **petits animaux comme les poisson-zèbre ou les souris**, qui ont l'avantage d'avoir aussi un cycle de vie plutôt rapide. On gagne ici en complexité, et on peut étudier des aspects plus complexes de la maladie, liés au fonctionnement des organes.
- Enfin, certaines équipes utilisent **des modèles animaux plus complets, tel que les chiens ou les moutons**. La grande complexité des organes de ces animaux permettent d'étudier des aspects plus proches des symptômes présents chez les humains. Cependant, leurs cycles de vie plus longs rendent parfois moins rapide la progression de la recherche.

Quel que soit le modèle choisi, il faut qu'il soit adapté à l'étude d'une maladie en particulier. Une activité importante dans la recherche sur les maladies CLN consiste donc à concevoir des modèles qui soient porteurs de la maladie à étudier. C'est une problématique qui est toujours d'actualité en 2017. Les différents modèles cités plus haut (tissus cellulaires humains, levures, poisson-zèbre, souris, chiens, moutons) sont aujourd'hui utilisés ou développés dans les laboratoires de recherche travaillant sur les CLN.

Des outils pour mesurer la maladie

Il existe une grande variété d'outils permettant de mesurer les conséquences de la maladie sur les modèles choisis : analyse de l'ADN, mesures de propriétés chimiques ou biologiques au cœur des cellules, étude du développement des cellules, ou à une plus grosse échelle des organes... Chacune de ces approches correspond à une compétence scientifique spécifique, certains laboratoires étant plus ou moins spécialisés dans l'une ou l'autre des approches.

Il est important de comprendre que ces approches sont complémentaires, et que les résultats des uns permettent aux autres d'ajuster leurs approches. Les publications scientifiques, soit dans des journaux spécialisés, soit à l'occasion de conférences, sont l'occasion pour les chercheurs de partager leurs résultats, et de prendre connaissance des explorations des autres équipes.

Différentes approches de traitement possibles

En tant que proche d'une personne malade, on s'intéresse bien sûr aux traitements. Il existe actuellement trois pistes principales de développement de traitement, qui ne sont pas forcément pertinentes pour toutes les CLN. Le lecteur intéressé pourra trouver [une liste plus complète des pistes existantes](#) en langue anglaise sur le site **NCL Resource**.

Thérapie par remplacement d'enzymes

Cette approche ne peut être pertinente que pour les [variantes entraînant une perte d'une enzyme](#). On envisage alors d'injecter régulièrement cette enzyme chez les patients, en trouvant des solutions pour que les enzymes soient acheminées jusqu'aux cellules qui en ont besoin, afin que leur lysosome reprenne son travail de *digestion cellulaire*. Si cet objectif est réalisé, la cellule ne se retrouve plus en surcharge lysosomale, et ne dégénère plus.

Thérapie génique

Cette deuxième approche est potentiellement applicable à toutes les variantes de la maladie. Développée très récemment, la thérapie génique est une procédure consistant à concevoir un vecteur afin d'introduire le gène manquant dans les cellules où il est nécessaire.

La solution la plus souvent explorée consiste à utiliser un virus déjà existant dans la nature, qui a cette capacité d'aller changer l'ADN des cellules. On modifie ce virus, en lui retirant le gène qu'il introduit naturellement, en le remplaçant par le gène que l'on souhaite introduire dans la cellule (dans le cas des maladies de type CLN, il s'agit des gènes CLN1, CLN2, ...).

Il s'agit ensuite de mettre en place un protocole d'administration qui assure que l'ensemble des cellules ciblées soit traitées.

L'approche la plus répandue depuis quelques années consiste à utiliser un virus dit [AAV](#), qui introduit dans le chromosome 19 le gène dont il est porteur. Cependant, il existe plusieurs variantes des virus AAV, plus ou moins efficaces pour cibler un type de cellules spécifique d'une espèce donnée. Ainsi, le [sérotypage AAV2](#) a été identifié comme un bon vecteur pour cibler les neurones.

Chacun des aspects de cette approche constituent un sujet de recherche : sélectionner un virus existant, le modifier pour qu'il accueille le gène qui nous intéresse, concevoir un protocole d'administration, puis étudier les conséquences sur les organismes. Il faut en effet s'assurer que le gène s'exprime bien dans les cellules ainsi traitées, et qu'aucun effet secondaire non désiré ne s'exprime.

Comme on l'aura compris en lisant ces lignes, il n'existe pas aujourd'hui de solution permettant de traiter l'ensemble des cellules d'un individu. Il est quasiment certain que pour une thérapie génique disponible, seule une partie des symptômes de la maladie sera prise en charge par le traitement.

Thérapie par utilisation de cellules souche

Les [cellules souches](#) sont des cellules non spécialisées, qui ont la capacité de générer des cellules spécialisées quand elles sont placées dans un environnement adapté. Une approche de traitement explorée consiste à préparer des cellules non spécialisées à la fois compatibles avec le receveur et non porteuses de la maladie, puis à les introduire dans les tissus malades. Les cellules ainsi introduites permettent à l'organisme de recréer des cellules de ce tissu, cellules qui ne seront pas porteuses de la maladie. Jusqu'à récemment, on pensait que ce processus ne permettait pas de guérir les cellules existantes, et que les tissus à faible renouvellement cellulaire (comme le tissu nerveux) ne pouvaient pas bénéficier facilement de cette approche. Cependant, la présence constatée des gènes CLN dans les exosomes (voir ci-dessous) laisse entrevoir de nouvelles possibilités.

Thérapie par utilisation d'exosomes

Les [exosomes](#) sont des petites vésicules qui servent notamment au transport de hors des cellules. En particulier, ils servent à transférer des [ARN messagers](#) et des [microARN](#) entre les cellules, permettant aux cellules de partager leurs capacités à produire des protéines.

Une des applications thérapeutiques envisagée consiste à injecter des exosomes porteurs des ARN correspondant aux gènes défectueux dans les maladies CLN, afin que les cellules puissent « réapprendre » à synthétiser les protéines manquantes.

Traiter les conséquences biologiques de la maladie

Une autre piste de traitement consiste à étudier les conséquences biologiques de la mutation génétique, et à explorer des thérapies qui traitent les conséquences de la maladie. Là aussi, les compétences scientifiques pour explorer ces solutions sont complexes. Cependant, plus les scientifiques avancent dans cette direction, mieux on connaît les voies d'expression des gènes, ce qui est indispensable à notre compréhension des maladies.

Avancées récentes

Pour suivre l'actualité de la recherche pré-clinique, vous pouvez consulter la page [consacrée aux actualités de la recherche](#).

Thérapie génique pour CLN3 en recherche pré-clinique

En février 2018, un article présente les résultats d'une équipe de recherche qui a réussi à mettre en place un protocole de thérapie génique pour le gène CLN3, dans le cas où la mutation est la suppression de 1.02kb. Il s'agit de la mutation la plus fréquente dans le cas de la CLN3. L'article, intitulé [CRISPR-Cas9-Mediated Correction of the 1.02 kb Common Deletion in CLN3 in Induced Pluripotent Stem Cells from Patients with Batten Disease](#) est disponible en ligne sur le site du journal CRISPR.

Première thérapie commercialisée pour CLN2

Après plusieurs années de tests cliniques, l'entreprise BioMarin a obtenu en 2017 l'autorisation de commercialiser un [traitement de remplacement enzymatique pour CLN2](#) (BMN 190), à la fois en Europe et aux États-Unis. C'est la première thérapie qui atteint le stade de la commercialisation pour une maladie de Batten. Outre les conditions d'accès liées à l'avancement de la maladie, il a été rapporté [des difficultés à faire financer le traitement pour les patients du Royaume-Uni](#). On trouvera plus d'information sur la page [consacrée aux traitements](#).

Essais cliniques en cours

Quand on consulte [le site américain listant les essais cliniques](#), on trouve aujourd'hui 9 entrées, dont plusieurs concernent le produit proposé par BioMarin. Mais avec le bouillonnement que l'on peut voir dans les laboratoires en ce moment, à l'image des [présentations scientifiques présentées à la BDFA Family Conference de 2017](#), on peut penser que d'autres solutions arriveront dans les années à venir au stade des essais cliniques.

Le 20 septembre 2018, l'entreprise Amicus Therapeutics a annoncé avoir signé un accord définitif lui donnant les droits d'exploitation d'une approche de thérapie génique concernant 10 maladies, dont la CLN3, CLN6 et CLN8. Cette approche a été développée au stade pré-clinique par le [Center for Gene Therapy](#) du *Nationwide Children's Hospital*, et de l'*Ohio State University*, et pourrait mener dans les mois à venir à des tests cliniques portés par l'entreprise.

Vous pouvez poursuivre votre lecture en apprenant un peu plus sur [les traitements existants](#), issus de la recherche, ou consulter le compte-rendu de la conférence qui s'est tenue en 2018 à Londres, et pour lequel nous avons rédigé un [résumé des interventions scientifiques](#).

Quelques chercheurs francophones

Voici quelques noms de chercheurs ayant travaillé sur la maladie de Batten, ou sur des sujets proches, et qui sont francophones :

- [Stéphane Lefrançois](#), de l'Institut Armand-Frappier (INRS, Laval), qui travaille en biologie cellulaire ;
- [Bruno Gasnier](#), co-directeur du laboratoire [Neurophononics](#) (CNRS, Université Paris Descartes), et membre du [conseil scientifique et médical](#) de l'association Vaincre les Maladies Lysosomales ;
- [Thierry Levade](#), membre de l' [Institut Fédératif de Biologie](#) (Toulouse), qui travaille plutôt sur la maladie de Farber ;
- [Jean-Michel Verdier](#), directeur du [laboratoire « Mécanismes Moléculaires dans les Démences Neurodégénératives »](#) (MMDN, UMR_S 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE) ;
- [Marie Vanier](#), aujourd'hui à la retraite.

Pour aller plus loin

Cette page n'est pas exhaustive, ni nécessairement à jour. Pour suivre l'actualité de la recherche sur les CLN, voici plusieurs pistes intéressantes :

- La conférence internationale sur les CLN, qui se tenait en 2016 à Boston ([NCL Boston 2016](#)) et en [2018 à Londres](#). Il s'agit du principal rendez-vous des chercheurs sur la maladie de Batten, qui a lieu une fois tous les deux ans, en alternance à Londres et à Boston.
- [NCL Resource - A gateway for Batten disease](#), un site très complet, maintenu par l'équipe de Sara Mole, qui se veut être un portail vers toutes les informations autour de CLN. Il est à destination des cliniciens, des familles, des chercheurs, et de toute personne intéressée à la maladie de Batten.
- [NCL Net](#), un site d'information au sujet de CLN, pour les patients, les parents et les médecins, créée par une équipe allemande.
- [La lettre d'information de NCL-Stiftung](#), en langue anglaise et allemande, paraît régulièrement sur le site de la fondation. Dans cette lettre, on retrouve l'actualité de la recherche sur la maladie de Batten : articles, conférences à venir, financements de nouveaux projets, etc.

Parmi les événements intéressants à venir, on peut aussi citer [la première conférence internationale sur l'éducation pour les porteurs de la maladie de Batten](#), en 2018 à Örebro (Suède).

© Jean-Marie Favreau, [VML](#) – dernière modification 29 novembre 2018. Vous pouvez télécharger cette page [au format pdf](#).