

289^{ème} Workshop International de l'ENMC

Lieu : Hoofddorp, Pays-Bas

Titre : Évaluation et gestion des phénomènes de toxicité liés aux AAV après une thérapie génique AAV pour les troubles neuromusculaires

Date : 26-28 septembre 2025

Organisateurs : Prof. Carsten Bönnemann (États-Unis), Prof. Hildegard Büning (Allemagne) et Prof. Francesco Muntoni (Royaume-Uni).

Chercheurs en début de carrière : Dr Rotem Orbach (États-Unis) et Dr Rebeca Gil (Royaume-Uni)

Traductions de ce rapport par :

Allemand par Hildegard Büning

Français par Serge Braun

Italien par Francesco Muntoni

Néerlandais par Elizabeth Vroom

Espagnol par Rebeca Gil

Finnois par Anna Kajaste-Rudnitski

Hébreu par Rotem Orbach

L'arabe par Bâle Assaf

Participants:

Dr Carsten Bönnemann (États-Unis) ; Dr. Hildegard Büning (Allemagne) ; Dr Basel Assaf (États-Unis) ; Mme Katherine Beaverson (représentante des patients, États-Unis) ; Dr Serge Braun (France) ; Dr Gabriel Brooks (États-Unis) ; Dr Barry Byrne (États-Unis) ; Mme Ana Buj-Bello (France) ; Dr Jeff Chamberlain (États-Unis) ; Dr Nas Dastgir (États-Unis) ; Dr Anil Dhawan (Royaume-Uni) ; Dr Kevin Flanigan (États-Unis) ; Mme Pat Furlong (représentante des patients, États-Unis) ; Dr Amitava Ganguli (Royaume-Uni) ; Mme Rebeca Gil (Royaume-Uni) ; Dr Jan Kirschner (Allemagne) ; Dr Bradley Hamilton (États-Unis) ; Dr Sharon Hesterlee (représentante des patients, États-Unis) ; Dr Juliette Hordeaux (États-Unis) ; Mme Anna Kajaste-Rudnitski (Italie) ; Dr Rohit Kohli (États-Unis) ; Dr Genevieve Laforet (États-Unis) ; M. Dan Levy (États-Unis) ; M. Hugh McMillian (Canada) ; Dr Yanis Mimouni (France) ; Dr Francesco Muntoni (Royaume-Uni) ; M. Alex Murphy (Suisse) ; Mme Kanneboyina Nagaraju (États-Unis) ; Dr Ros Quinlivan (Royaume-Uni) ; Dr Rotem Orbach (États-Unis) ; M. James Richardson (États-Unis) ; Dr Isabelle Richard (France) ; M. Giuseppe Ronzitti (France) ; Mme Ulrike Schara-Schmidt (Allemagne) ; Dr Jonathan Schwartz (États-Unis) ; Dr Qi Shen (États-Unis) ; Mme Elizabeth Vroom (représentante des patients, Pays-Bas) ; Dr Karim Wahbi (France).

Résumé:

Le 289^e atelier de l'ENMC s'est tenu du 26 au 28 septembre 2025 et a réuni 38 représentants d'associations de malades, de l'industrie, d'experts précliniques et cliniques neuromusculaires d'Europe et des États-Unis.

La thérapie génique vectorisée par virus adéno-associés (AAV) est une technologie très puissante qui a le potentiel d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients atteints de diverses affections neuromusculaires. Un certain nombre de produits ont déjà atteint le stade de la commercialisation et d'autres sont à différentes phases de développement clinique. En ce qui concerne les troubles neuromusculaires, deux produits ont reçu l'approbation réglementaire, la thérapie génique AAV9-SMN (onasemnogène abéparvovec, Zolgensma®) pour l'amyotrophie spinale infantile (ASI), qui a été administrée commercialement à plus de 10 000 patients dans le monde ; et la thérapie génique par AAV-Rh74-microdystrophine (delandistrogène moxeparvovec-rokl, Elevidys) pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), qui a reçu en 2024 l'approbation de la FDA aux États-Unis. Plusieurs publications ont mis en évidence les avantages de ces thérapies et d'autres thérapies émergentes dans la prise en charge des troubles neuromusculaires, avec des avantages évidents dans l'ASI avec le Zolgensma, chez les patients atteints de DMD avec l'Elevidys et chez les enfants atteints de myopathie myotubulaire traités par un vecteur AAV8 portant le gène MTM1 manquant (resamirigène bilparvovec). Néanmoins, une série d'effets indésirables graves a été observée dans les essais cliniques et est apparue lors de l'utilisation en vie réelle de ces nouveaux produits. Ceux-ci comprenaient plusieurs complications affectant le sang, le cœur et le foie, dont certaines se sont avérées mortelles tandis que d'autres ont été résolues sans complications à long terme. Afin de poursuivre le développement de ces produits et d'améliorer leur profil bénéfice/risques, l'atelier a été consacré à l'examen ouvert et collaboratif des résultats récents liés à ces événements indésirables graves. La discussion a porté sur les analyses de leur spectre de manifestations et des causalités, le rôle des différents modèles d'étude pour aider à comprendre le processus qui en est à l'origine, ainsi que l'efficacité potentielle des traitements existants qui agissent sur le système immunitaire pour prévenir ou atténuer ces événements indésirables. Des manifestations nouvelles et émergentes de toxicité liée à la thérapie génique AAV chez l'Homme ont également été signalées, et l'effet de différentes modalités thérapeutiques a été discuté.

Quatre groupes de travail se sont consacrés avec assiduité durant les 6 mois précédant la réunion, au travers de plusieurs téléconférences pour préparer le terrain en vue de l'atelier. Ces 4 groupes de travail se sont concentrés sur : 1. Les événements indésirables anti-transgène ; 2. Microangiopathie thrombotique ; 3. Événements indésirables hépatiques ; 4. Événements indésirables cardiaques.

Les présentations et les discussions lors de la réunion ont suivi les thèmes identifiés dans les 4 groupes de travail, et notamment :

1. Événements indésirables anti-transgène : mise à jour sur tout nouvel événement indésirable lié à la réponse anti-transgène, c'est-à-dire le rejet, par le propre système immunitaire du receveur, de la protéine néosynthétisée à partir du transgène. En effet, l'organisme reconnaît parfois comme étranger la protéine issue de ce nouveau gène. Cette revue s'est concentrée sur les résultats à long terme des événements précédemment rapportés, le rôle des différents traitements immunosuppresseurs et la possibilité théorique de formes de rejet de faible intensité qui peuvent couvrir. Une discussion approfondie a porté sur la nécessité de caractériser minutieusement ces événements à l'aide de méthodes de laboratoire détaillées et avancées, telles que

l'histologie, l'histochimie et l'immunohistochimie, afin de permettre de distinguer la réaction de rejet de l'expression de la pathologie elle-même, et d'élaborer des stratégies pour aider le système immunitaire à mieux tolérer le gène thérapeutique.

2. Microangiopathie thrombotique : Les manifestations cliniques de la microangiopathie thrombotique ont des répercussions sur le sang, les vaisseaux sanguins et les systèmes de coagulation de divers organes. L'accent a été mis sur la première ligne de défense de l'organisme, connue sous le nom d'immunité innée, qui est une réponse immunitaire non spécifique aux agents étrangers qui pénètrent dans l'organisme, tels que le vecteur AAV. Les facteurs qui peuvent déclencher ce type d'événement indésirable comprennent les capsides spécifiques du vecteur AAV utilisées, la posologie et la présence d'autres acides nucléiques qui pourraient potentiellement contaminer le traitement. La discussion a également porté sur divers traitements immunosuppresseurs qui ont été ou pourraient être utilisés pour prévenir ou gérer ces complications.

3. Effets indésirables liés au foie : L'AAV administré par voie systémique intraveineuse à des doses élevées rencontrera d'abord le foie, qui pourrait alors déclencher une réponse immunitaire innée précoce, ou plus tard une réponse immunitaire dirigée (« adaptative ») contre la capside de l'AAV encore présente dans le foie. Une attention particulière a été accordée à la réponse immunitaire adaptative potentiellement extrêmement sévère qui a récemment conduit au décès de patients neuromusculaires. La discussion a porté sur la manière d'identifier et de stratifier les risques des patients avant la thérapie génique AAV ; et les traitements immunosuppresseurs qui pourraient être envisagés pour ces urgences médicales à évolution rapide. Il a été souligné à maintes reprises qu'il y a une compréhension incomplète de la dynamique de ces événements et que des connaissances supplémentaires devraient être acquises en envisageant des biopsies hépatiques chez les patients chez qui une atteinte hépatique sévère est observée ou qui présentent un risque élevé.

4. Événements indésirables liés à la cardiologie : La discussion s'est concentrée spécifiquement sur les enseignements tirés de deux personnes atteintes de DMD, décédées au cours de la première semaine après l'administration de la thérapie génique, soulignant qu'il pourrait y avoir une interaction complexe avec une réponse immunitaire innée précoce massive, conduisant également à une maladie pulmonaire interstitielle. Dans un cas, l'autopsie a permis d'expliquer cette complication mal comprise qui peut survenir après une thérapie génique AAV.

Au cours d'une séance distincte, plusieurs présentations ont porté sur la compréhension de complications cliniques spécifiques qui commencent à peine à émerger ou à être reconnues consécutivement à une thérapie génique AAV, y compris une affection multisystémique potentiellement grave appelée « syndrome de fuite capillaire ». Ici, il était important de comprendre comment les altérations existantes liées à la maladie, tels que l'inflammation basale ou les lésions des vaisseaux sanguins, pourraient aggraver ces effets secondaires, y contribuer ou même les déclencher. Ont été également discutées de nouvelles méthodes de laboratoire pour évaluer le

système immunitaire d'une personne avant la thérapie génique et pour prédire comment son système immunitaire réagit par la suite.

La dernière partie de la réunion a porté sur la nécessité de réviser et de partager les procédures opérationnelles standard et les directives cliniques sur la compilation des données relatives à ces événements. Ces efforts permettront de mieux évaluer si chaque individu est un bon candidat pour un traitement AAV et son niveau de risque personnel avant de recevoir une thérapie génique AAV. Plus important encore, l'intérêt de partager à un niveau préconcurrentiel et de comparer ouvertement les données sur ces défis émergents associés à la thérapie génique médiée par AAV a été reconnu, et des stratégies pour une collecte et un partage efficaces des données ont été discutées.

De multiples options de collaboration ont été convenues, allant de registres de patients traités par ces thérapies à de futurs groupes de travail et réunions pour continuer à affiner les protocoles de surveillance et de gestion des événements indésirables les plus courants. L'un des principaux points à retenir de la réunion est que nous établissons actuellement un cadre de collaborations pour comprendre en profondeur les implications de l'utilisation de l'AAV comme vecteur thérapeutique chez l'Homme et pour développer des approches rationnelles, de manière proactive et centrée sur le patient, pour relever les défis et les toxicités inhérentes, afin que les avantages potentiels de ce concept thérapeutique encore précoce mais potentiellement révolutionnaire puissent être pleinement réalisés.

Un rapport complet de la conférence est actuellement en préparation et sera publié dans Neuromuscular Disorders.