

# La modification du génomome: du mythe à la réalité

Dr Alban Ziegler

Service de génétique médicale

CHU de Toulouse



# Conflits d'intérêts

- Pas de conflit financier
- Réalité quotidienne des maladies génétiques
  - 10% des décès avant 5 ans
  - Parcours familiaux marquants



# The baby whose life was saved by the first personalized CRISPR therapy

KJ Muldoon is part of *Nature's 10*, a list of people who shaped science in 2025.

By [Heidi Ledford](#)



# FDA plausible mechanisms



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

## SOUNDING BOARD

### FDA's New Plausible Mechanism Pathway

Vinay Prasad, M.D., M.P.H.,<sup>1</sup> and Martin A. Makary, M.D., M.P.H.<sup>2</sup>

# Plan

- Outils disponibles de thérapies génétiques
- Difficultés liées à la rareté des pathologies
- Intégration dans un parcours de soin global
  - Fenêtre d'opportunité
- Challenges
  - Déploiement à l'échelle
  - Équitabilité d'accès
  - Transition recherche/soin

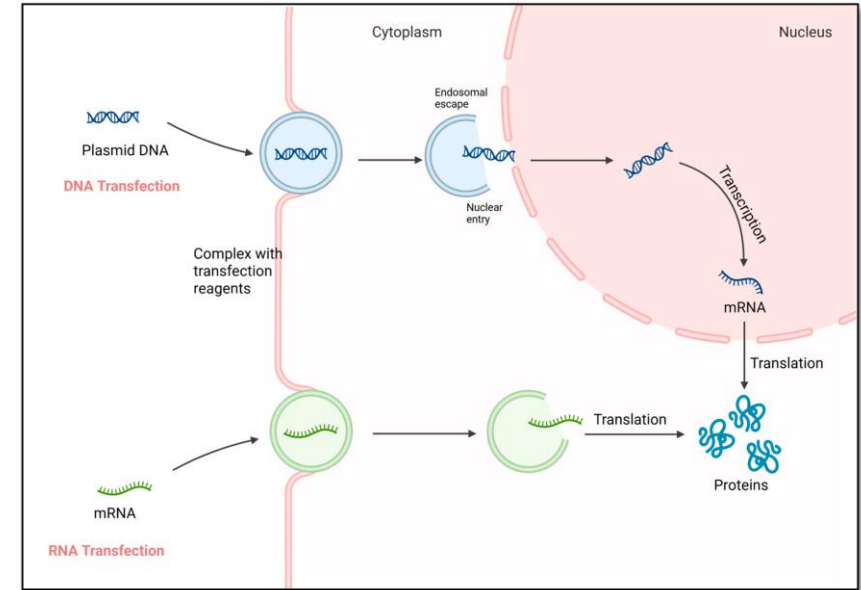


# Outils de thérapies génétiques

- Différents en fonction de la pathologie
  - ADN: modification définitive
    - Remplacement si perte de fonction
    - Substitution (édition génique) si gain de fonction
  - ARN: modification transitoire
    - Moins couteux à produire que les thérapies géniques
- Complications parfois mortelles
  - Charge virale (thérapies géniques)
  - Off-target
  - Hydrocéphalie (oligonucléotides antisens)

# L'efficacité de transfection

- Obstacle majeur
- Variable en fonction
  - Organe ciblé
    - Foie organe de choix
  - Cellules ciblées
  - Vecteur
  - Cargo



<https://www.mdpi.com/2077-0383/14/15/5515>

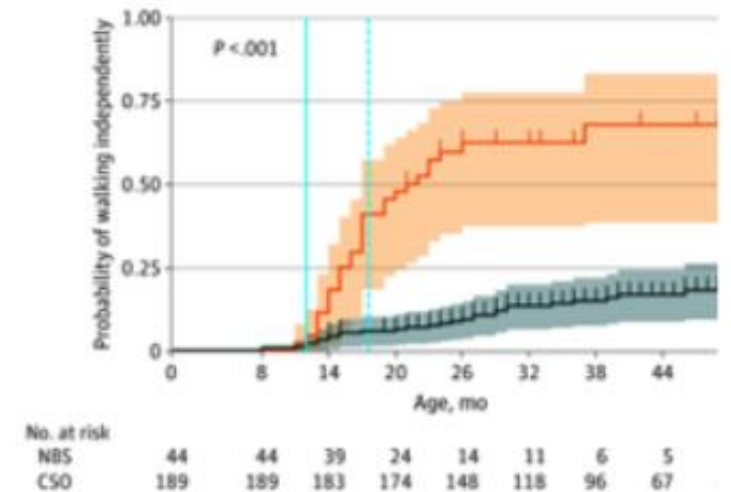
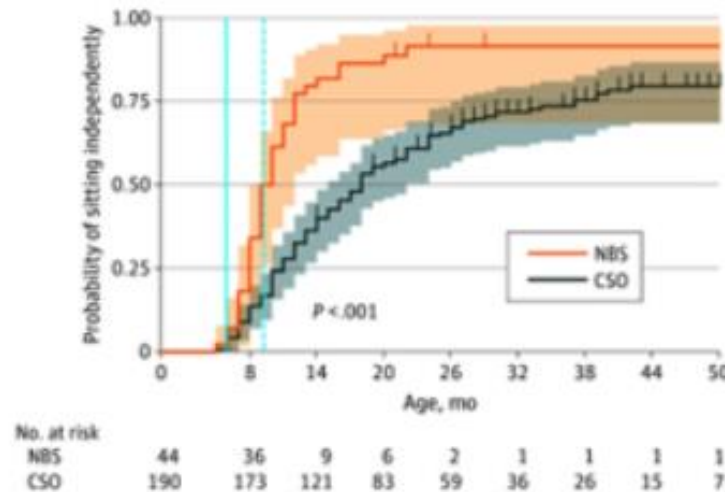
# Difficultés causées par la rareté des pathologies?

- Prérequis pour développer une thérapie
  - Comprendre la physiopathologie de la maladie
  - Comprendre l'histoire naturelle
  - Identifier une cible thérapeutique
  - Se conformer aux prérequis réglementaires
  - Être en mesure de monter un essai clinique adéquat
  - Obtenir un remboursement pour le déploiement en soin courant



Intégration  
dans un  
parcours de  
soin global

- Exemple de l'amyotrophie spinale infantile



Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy

JAMA Pediatrics, Schwartz et al. 2025

# Fenêtre d'opportunité

- Double peine de l'errance diagnostique
- Problématique de la pénétrance
- Fenêtre pas forcément connue



# Challenges: déploiement équitable à l'échelle

## Building the future of individualised medicines

We are in a unique time where we now have the technology to find patients with genetic conditions and design medicines to treat them - giving patients and their families a chance at a longer, healthier life together. However, this is increasingly requiring customisation of medicines to very small groups of patients, even to just one, something our current system of population-focused medicine was never designed for.

## nature medicine



**The Rare Therapies Launchpad: a pilot program for individualized medicines in the UK**

Manuscript published | 10 March 2025



Challenges:  
transition  
recherche/soin



**MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR,  
DE LA RECHERCHE  
ET DE L'INNOVATION**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



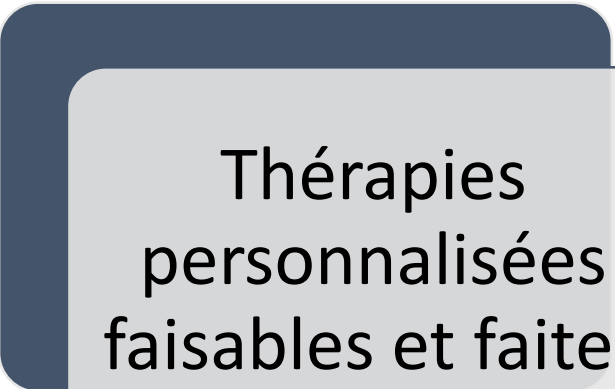
**MINISTÈRE  
DE LA SANTÉ  
ET DE LA PRÉVENTION**

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

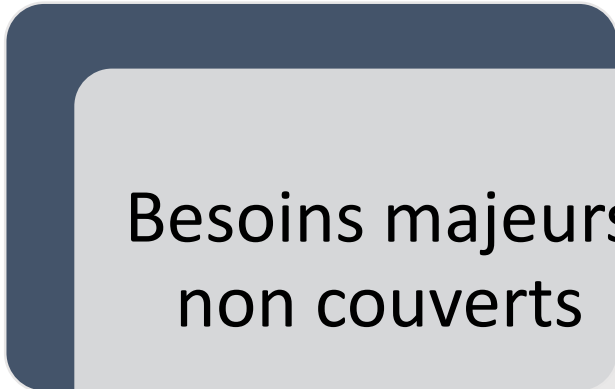


# CONCLUSION

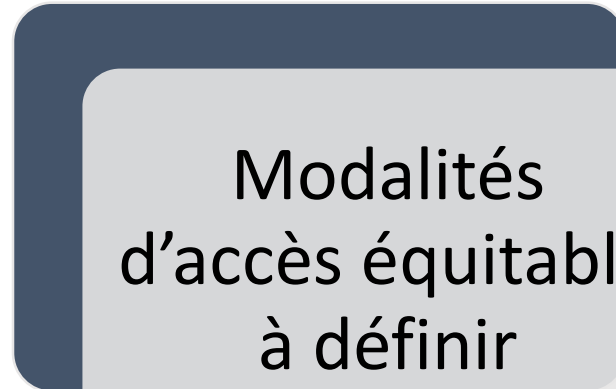
---



Thérapies  
personnalisées  
faisables et faites



Besoins majeurs  
non couverts



Modalités  
d'accès équitable  
à définir

---