

Thierry VandenDriessche : Je m'appelle Thierry VandenDriessche. Je suis un professeur de l'Université libre de Bruxelles en Belgique. Je suis le directeur du département de thérapie génique et de médecine régénérative. Je travaille dans le domaine de la thérapie génique depuis 30 ans, et en particulier, la thérapie génique pour l'hémophilie. C'est donc avec plaisir que je viens vous parler aujourd'hui de l'état actuel du domaine et des principales préoccupations et incertitudes concernant l'avenir de la thérapie génique pour l'hémophilie.

Les préoccupations communes concernant la thérapie génique sont les suivantes. La thérapie génique est-elle efficace pour l'hémophilie ? Est-ce qu'elle fonctionne ? Comment peut-on comparer les résultats des différents essais cliniques sur la thérapie génique ? Quelle est la durée prévue de l'effet de la thérapie génique ? L'effet sera-t-il permanent ou temporaire ? Y a-t-il des préoccupations majeures relatives à l'innocuité que nous devons prendre en compte ?

Après avoir reçu une thérapie génique, un patient peut-il recevoir une autre dose si ses taux de facteur VIII ou de facteur IX diminuent ? Pouvons-nous également envisager de traiter les patients ayant des inhibiteurs contre le facteur VIII ou contre le facteur IX ? Quel est le risque de développer des inhibiteurs après une thérapie génique ? Sera-t-il plus élevé, comparable ou plus faible que celui de la thérapie de substitution traditionnelle ? Finalement, pourrions-nous envisager de traiter des enfants par thérapie génique, idéalement avant le début de l'atteinte articulaire ?

Donc, ce sont des questions vraiment importantes pour lesquelles nous n'avons pas de réponse. Mais l'état de l'art actuel nous donne certainement une idée des futurs développements possibles. La plupart des essais cliniques de thérapie génique pour le traitement de l'hémophilie utilisent un véhicule de délivrance des gènes, appelé vecteur viral adéno-associé,...

...dont la composition varie légèrement d'une part au niveau des capsides utilisées pour emmagasiner le gène thérapeutique et d'autre part au niveau du gène thérapeutique lui-même. Si on examine les différents essais cliniques, ils ont ceci en commun qu'ils utilisent un facteur VIII délété du domaine B et optimisé au niveau de la séquence. Mais la nature de l'optimisation des codons varie entre les différents vecteurs.

De plus, les transgènes peuvent contenir des différences subtiles. Par exemple, la construction de Freeline contient un domaine V3 censé améliorer l'expression. Tous ces vecteurs utilisent également un promoteur spécifique pour les hépatocytes, le HSP, afin d'exprimer le gène thérapeutique. Quant aux capsides utilisées pour emmagasiner ces gènes thérapeutiques, elles varient un peu, et elles servent de clé moléculaire...



...pour ouvrir la porte et délivrer le gène thérapeutique dans les cellules. En ce qui concerne l'hémophilie A, sans entrer dans les détails, un essai clinique en particulier me vient à l'esprit. Il s'agit de l'essai clinique publié par Dr. Rangarajan et ses collègues dans le New England Journal of Medicine, qui a utilisé un vecteur AAV5 pour exprimer le facteur VIII. Vous pouvez immédiatement apprécier qu'une seule injection intraveineuse...

...de ce vecteur AAV5-facteur VIII induit une augmentation soutenue et importante de l'activité du facteur VIII atteignant même des valeurs supraphysiologiques. Chez ces patients, ce résultat était compatible avec la diminution importante du nombre de saignements et du nombre de perfusions de facteur VIII. Il s'agit donc d'une avancée très importante qui illustre parfaitement la promesse de la thérapie génique pour l'hémophilie A.

Maintenant, un examen des taux d'expression au fil du temps montre que l'expression semble diminuer un peu. Nous y reviendrons plus tard. En ce qui concerne l'hémophilie B, plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours en parallèle. Ils utilisent tous un vecteur viral adéno-associé contenant différents types de transgènes thérapeutiques. Tout comme dans le cas du facteur VIII,...

...le transgène du facteur IX a subi une optimisation des codons. L'objectif de cette optimisation des codons est d'augmenter la quantité de protéines produites par le vecteur. La plupart des essais cliniques utilisent le transgène du facteur IX Padua, hyperactif, qui contient une mutation gain de fonction permettant d'augmenter le taux d'activité du facteur IX de 5 à 10 fois. Cela signifie que, pour la même quantité de vecteurs, un patient peut obtenir un taux d'activité du facteur IX de 5 à 10 fois plus élevée.

Un autre vecteur développé par Sangamo utilise le paradigme de la manipulation génétique pour exprimer le facteur IX à partir du promoteur endogène de l'albumine. Si vous examinez les promoteurs utilisés pour diriger l'expression du transgène du facteur IX, Padua ou non Padua, ce sont tous des promoteurs spécifiques pour les hépatocytes (HSP). Dans le cas des nucléases à doigt de zinc de Sangamo,...

...un promoteur spécifique pour les hépatocytes a aussi été utilisé. Ainsi, vous pouvez constater que ces différents essais cliniques ont quelques éléments en commun. Les capsides des vecteurs présentent quelques différences subtiles. Des sérotypes différents sont utilisés, et les conséquences de chacun de ces changements moléculaires au niveau des capsides ne sont actuellement pas bien compris.

L'essai clinique mené avec l'AAV-facteur IX a produit une forte activité du facteur IX, et a été rapportée pour la première fois par George et ses collègues dans le New England Journal of Medicine en 2017. Il a été



immédiatement évident qu'une seule injection d'une dose relativement faible de vecteurs, soit de  $5 \times 10^{10}$  à  $5 \times 10^{11}$  vg/kg, produit une augmentation relativement soutenue de l'activité du facteur IX atteignant des taux de l'ordre de 30 à 50 %.

Ce résultat est compatible avec la baisse importante de la moyenne annuelle des taux de saignements et du nombre moyen de perfusions du facteur IX. Ainsi, ces résultats sont très similaires à ceux obtenus dans le cadre des essais cliniques sur l'hémophilie A que je viens tout juste de décrire. Je souhaite également attirer votre attention sur la variation importante entre les patients dans cette étude en particulier. Nous avons également constaté une telle variation dans les autres essais cliniques. Il s'agit d'un élément que nous allons devoir mieux comprendre afin de le corriger.

Pourquoi certains patients ont-ils des taux de facteur VIII ou de facteur IX plus élevés que d'autres patients après thérapie génique? Nous n'avons pas vraiment la réponse à cette question. Mais la bonne nouvelle est que les différents essais cliniques - je n'ai pas le temps de décrire tous ces essais en détails - démontrent que des taux thérapeutiques du facteur VIII et du facteur IX ont été atteints. Et ces taux ont été relativement bien soutenus pendant au moins 1 an.

Des discussions sont toujours en cours concernant la possibilité d'un déclin après 2 ou 3 ans, et nous reviendrons sur ce point plus tard. De plus, ces taux thérapeutiques de facteur VIII et de facteur IX sont associés à une diminution significative des taux annuels de saignements et de l'utilisation des facteurs. Ils sont considérés relativement sécuritaires, sans événements indésirables majeurs. Il y a quelques préoccupations concernant l'hépatotoxicité, et je reviendrai plus tard sur ce point.

La mutation gain de fonction Padua produit aussi une hausse d'activité beaucoup plus importante que les transgènes sans Padua, ce qui est très intéressant, car cela permet d'utiliser, en théorie, une dose de vecteurs plus faible et donc plus sécuritaire. Aucun des patients n'a développé d'inhibiteurs contre le facteur VIII ou contre le facteur IX. Ceci n'est peut-être pas très surprenant, car les patients inscrits dans ces essais cliniques ont été sélectionnés sur l'absence préexistante de tels inhibiteurs.

Les études de suivi à long terme dans des modèles précliniques sont plus longues que les suivis réalisés jusqu'à présent chez des patients. Mais il est encourageant de constater que, dans le modèle canin de l'hémophilie, une expression de l'ordre de 5 à 10 % a été démontrée après plus de 12 ans déjà. Dans le cadre des études menées sur des primates non humains, les suivis ne sont pas aussi longs pour l'instant, mais ici aussi une expression a été démontrée pendant plus de 6 ans.



Si on évalue la comparaison de l'efficacité et de l'innocuité de ces différents essais cliniques en thérapie génique, il y a plusieurs questions que j'aimerais vous soumettre. Quelle est réponse correcte à votre avis ? Les comparaisons sont possibles car des doses similaires d'AAV sont utilisées. Les comparaisons sont possibles car les vecteurs AAV pour les essais en hémophilie sont fabriqués de la même manière. Les comparaisons sont difficiles en raison des méthodes de fabrication différentes des vecteurs

des doses différentes utilisées et d'une fonctionnalité différentes entre les vecteurs dans les différentes études. Ou alors, option D, je ne suis pas sûr(e). Alors effectivement il est très compliqué de comparer l'efficacité et l'innocuité de ces différentes essais cliniques. Par exemple, l'essai clinique mené par BioMarin et UniQure a utilisé de plus fortes doses de vecteurs, soient de  $10^{10}$  à  $10^{13}$  génomes de vecteur par kilogramme, que les essais cliniques menés par Freeline et Spark,...

...utilisant des doses de  $2 \times 10^{12}$  vg/kg ou moins. Cependant, ces doses ne peuvent pas vraiment être comparées en raison de l'absence de normes pour les doses de vecteurs. Il existe également des différences dans la méthode de fabrication et la fonctionnalité des vecteurs, ce qui signifie que le ratio des particules vides sur les particules pleines peut varier d'un essai à l'autre.

De plus, ces essais cliniques pourraient utiliser différentes stratégies pour le titrage de ces vecteurs. Et il ne faut pas ignorer la possibilité que les sujets des essais cliniques pourraient présenter des différences, par exemple, dans l'incidence des anticorps anti-AAV préexistants. Des tests ont été développés pour déterminer le titre de ces anticorps anti-AAV....

...mais ces tests ne sont pas standardisés et ils présentent des sensibilités et des seuils différents. Ce qui implique qu'en absence de standard, nous comparons des pommes et des oranges. Par conséquent, nous devons attaquer ce problème et nous efforcer de développer continuellement des normes qui pourraient être utilisées pour répondre à ces questions. L'une des questions clés de la thérapie génique est...

...de savoir si elle maintiendra l'expression du gène thérapeutique de manière permanente ou peut-être seulement pendant quelques années avant d'observer un déclin. Ceci est littéralement et figurativement la question à un million de dollars. Il est encourageant de constater que l'expression persiste au moins 12 ans chez les chiens et au moins 6 ans chez les primates non humains, et qu'elle est permanente chez les souris.

Les essais cliniques sur l'expression du facteur IX dans le foie qui ont débuté il y a plus de 8 ans démontrent une expression soutenue du facteur IX, ce qui est très encourageant. Et si on prend en compte un des essais cliniques précoces ciblant les muscles, il semble y avoir une expression maintenue



pendant 10 ans. Si nous évaluons de façon critique les taux d'expression du facteur VIII rapportés pour l'essai clinique sur le vecteur AAV-facteur VIII par BioMarin, nous constatons que les taux ne sont pas réellement stables.

En effet, si nous examinons l'évolution des taux d'expression du facteur VIII sur une plus longue période, nous constatons que les taux médians de facteur VIII ont diminué d'une valeur initiale supérieure à 150 % jusqu'à une valeur inférieure à 50 %. Nous ne comprenons pas vraiment les raisons de cette cinétique, et c'est réellement un aspect que nous devons mieux comprendre. La question est désormais de savoir si l'expression sera maintenue après cette période de 2 ans. Ces taux devront être suivis de près.

Les hépatocytes se multiplient lentement chez les adultes, ce qui peut avoir un impact sur la stabilité de l'expression. Les génomes du vecteur AAV qui expriment le facteur VIII ou le facteur IX seront dilués, voire même dégradés, après la division cellulaire. Par conséquent, l'expression du facteur VIII ou du facteur IX diminuera après chaque division cellulaire.

Si une cellule ne se divisait pas, nous pourrions assumer que l'expression du facteur VIII ou du facteur IX serait relativement stable. Chez les enfants, le taux de prolifération des hépatocytes est élevé et donc en l'absence d'une intégration stable des gènes thérapeutiques du facteur VIII ou du facteur IX dans le génome cellulaire des hépatocytes,...

...les gènes seront dilués et leur expression devrait donc être temporaire. Il existe des modèles animaux précliniques qui soutiennent cette hypothèse, et la conséquence est que les enfants atteints d'hémophilie ne sont pour l'instant pas traités par thérapie génique. Cependant, si le vecteur s'intégrait de manière stable dans le génome des cellules cibles, l'expression devrait être stable parce que le gène thérapeutique ne sera pas dilué dans ce contexte particulier.

Maintenant, les risques à long terme associés à la thérapie génique ne sont pas bien compris. Cela fait partie de la catégorie des inconnus inconnus ou peut-être même des inconnus connues. Ce que nous savons et nous ignorons. Quel est le risque de cancer du foie ? En fait, l'intégration d'un gène thérapeutique dans le génome de la cellule cible est une arme à double tranchant.

D'une part, nous savons que l'intégration garantira probablement l'expression du gène d'intérêt de manière permanente ou à long terme, et ainsi offrir un effet thérapeutique permanent. D'autre part, nous ne contrôlons pas vraiment le site d'intégration du gène dans le génome. Si l'intégration devait se produire près d'un oncogène,...

...il y a un risque, du moins en théorie, que cela induise la formation de tumeurs par oncogénèse insertionnelle. Ce phénomène est totalement aléatoire. Nous ne contrôlons pas le site d'intégration du vecteur, et cela peut comporter un risque pour au niveau de la sécurité. La raison biologique est que l'intégration du gène d'intérêt...

...près d'un oncogène pourrait conférer un avantage prolifératif aux cellules génétiquement modifiées, par l'activation de l'oncogène et l'induction de la prolifération cellulaire des hépatocytes. S'il n'y a aucun avantage pour la survie ou la prolifération, alors rien ne se produira. C'est pourquoi nous devons envisager cette possibilité. Cependant, nous devons examiner les données. Quelles sont les données des modèles précliniques qui évaluent cette innocuité à long terme ?

Il est rassurant de constater qu'il n'existe aucune preuve de l'augmentation de la malignité dans les études précliniques de thérapie génique pour l'hémophilie A ou B chez les souris normales, les souris hémophiles déficientes en facteur IX ou en facteur VIII, les chiens hémophiles déficients en facteur IX ou en facteur VIII ou les primates non humains. Ainsi, même si nous ne pouvons pas formellement exclure...

...la possibilité que cela se produise, l'absence de preuve préclinique est très forte. Et il n'existe actuellement aucune preuve que les vecteurs de thérapie génique en cours d'évaluation dans les essais cliniques augmentent la malignité dans ces modèles. Pour en revenir à l'innocuité, nous savons que l'administration des vecteurs AAV-facteur VIII ou AAV-facteur IX peut entraîner une toxicité hépatique aiguë.

Donc, il s'agit d'un aspect connu connu. Par exemple, examinons les données publiées par George et ses collègues. Chez ces patients, les taux de facteur IX (indiqués en vert) augmentent mais en parallèle il y a aussi une augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang des patients. Ces figures présentent les données de deux patients dont l'augmentation des taux d'enzymes hépatiques était détectable dans le sang.

Et pour le deuxième patient, cette augmentation semble coïncider avec une baisse de l'activité du facteur IX. Il est possible que la transaminite détectée dans le sang soit un signe de toxicité hépatique et d'inflammation hépatique, entraînant la clairance des cellules génétiquement modifiées et la perte concomitante d'expression du facteur IX. Ces effets indésirables peuvent être contrôlés au moins partiellement par l'administration de prednisone,...

...donc un traitement oral par corticostéroïdes. Nous avons observé cette réponse dans la plupart des essais cliniques, même si le mécanisme n'est pas bien compris. On pense que la réponse spécifique des lymphocytes T contre les AAV joue un rôle dans au moins chez certains des patients, mais



ce n'est peut-être pas toute l'histoire. D'autres mécanismes immunitaires pourraient aussi expliquer la baisse d'expression et/ou la hausse des taux d'enzymes hépatiques indiquant une transaminite.

Mais l'une des hypothèses confirmées en partie par les modèles précliniques, et pouvant expliquer la réponse d'au moins certains des patients, est que des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ spécifiques pour l'AAV peuvent reconnaître des peptides de la capsid dérivés de l'AAV qui sont présentées en association avec le CMH de classe 1 au système immunitaire des patients,...

...ce qui causerait la clairance de ces cellules et la perte d'expression. Mais une suppression transitoire du système immunitaire par des corticostéroïdes pourrait réduire cette réaction immunitaire non désirée et permettre une expression stable. Nous savons maintenant que ce n'est pas la seule explication et que d'autres mécanismes immunitaires peuvent expliquer la transaminite,...

...car certains patients développent une transaminite sans qu'il y ait de réponse des lymphocytes T spécifiques contre les AAV. Il s'agit donc d'un effet secondaire commun dans les essais cliniques sur l'hémophilie A. Il a été observé dans tous les essais cliniques. En fait, il a également été observé dans des essais ne portant pas sur l'hémophilie, surtout lorsque de fortes doses de vecteurs ont été utilisées pour traiter les patients. Des cas de transaminite ont également été signalés dans les essais cliniques sur l'hémophilie B.

C'est la raison pour laquelle des stéroïdes sont administrés aux patients afin d'éviter que cela ne se produise. Mais l'administration de corticostéroïdes par voie orale n'est pas toujours suffisante pour prévenir une transaminite. Dans l'un des essais cliniques, une perte d'expression du facteur VIII s'est produite malgré l'utilisation de corticostéroïdes oraux. Dans certains essais cliniques sur l'hémophilie utilisant des AAV, des cas de toxicité hépatique sévère ont été signalés et ces essais ont été abandonnés.

Il y a actuellement énormément de discussions sur l'administration de traitements prophylactiques par corticostéroïdes pour prévenir une transaminite. Finalement, il y a le problème des inhibiteurs contre le facteur VIII ou contre le facteur IX. Ce qui est particulièrement intéressant est que beaucoup d'études de thérapie génique pour le facteur VIII ou le facteur IX ont rapporté une induction de la tolérance immunitaire.

Dans certains cas, les anticorps contre le facteur VIII ou le facteur IX ont même pu être éradiqués après thérapie génique. Je souhaite attirer votre attention sur une étude publiée par le groupe du Dr. Arruda et ses collègues, mais plusieurs autres études appuient également cette hypothèse. Par



exemple, des études antérieures ont démontré que l'inoculation de souris avec du facteur VIII ou du facteur IX, ceci induit la production d'anticorps contre le facteur VIII ou le facteur IX. Mais le traitement de ces animaux par thérapie génique...

...ne conduit pas à la production d'anticorps contre le facteur VIII ou le facteur IX, possiblement par l'induction des lymphocytes T régulateurs. Dr. Arruda et ses collègues ont démontré que dans un modèle animal de grande taille, les anticorps contre le facteur VIII pouvaient être éradiqués. Cet exemple montre clairement que les anticorps neutralisants qui inhibent le facteur VIII peuvent être éradiqués après la thérapie génique,...

...ce qui est un aspect très intéressant de ce problème. Un certain nombre de questions clés ont été adressées par la thérapie génique, alors que d'autres questions sont toujours en cours d'évaluation. La thérapie génique est-elle efficace ? Oui, certainement pour l'hémophilie, mais aussi pour d'autres maladies génétiques et même le cancer. L'AEM et la FDA ont approuvé un certain nombre de produits de thérapie génique pour d'autres maladies que l'hémophilie.

Ce n'est donc qu'une question de temps avant que le premier produit de thérapie génique soit approuvé pour l'hémophilie. Quelle est la durée prévue de l'effet de la thérapie génique ? Nous ignorons si l'effet durera plusieurs années ou sera permanent. Mais pour l'instant, les données suggèrent que l'expression durera au moins 8 ans. Quelles sont les principales préoccupations relatives à l'innocuité ? Les principales préoccupations relatives à l'innocuité sont liées au risque d'hépatite et d'inflammation.

Mais ces effets peuvent être contrôlés par l'administration transitoire de cortisone. Un autre risque pour l'innocuité à long terme est lié à l'intégration aléatoire du vecteur, ... même si des études précliniques ont démontré que le risque d'oncogenèse insertionnelle est très faible dans les modèles d'hémophilie, et dans d'autres modèles précliniques basés sur des vecteurs de thérapie génique qui ont été utilisés par la suite dans des essais cliniques.

Les patients peuvent-ils recevoir plus d'une dose ? Pour le moment, ce n'est pas possible. La raison est que ces patients traités par thérapie génique développeront des anticorps contre le vecteur, ce qui empêche la ré-administration du vecteur. Ainsi, ils ne peuvent pas recevoir une autre dose du même vecteur qu'ils ont reçu auparavant. Mais certains développements dans des modèles précliniques suggèrent des façons de contourner ce problème. Alors, ce n'est peut-être qu'une question de temps...

...avant la découverte de méthodes qui permettront de traiter à nouveau les patients si l'expression diminue après la thérapie génique. Peut-on traiter les patients avec inhibiteurs ? Pour le moment, les patients qui ont développé



inhibiteurs ne sont pas inclus dans les essais cliniques. Même les patients qui n'ont actuellement pas d'inhibiteurs, mais qui en ont déjà eu, n'ont pas encore été traités. Il est probable que ces patients qui n'ont actuellement pas d'inhibiteurs, mais qui en ont déjà eu,...

...pourront éventuellement être inclus dans de futurs essais cliniques sur l'hémophilie. Il est encourageant que les études sur les animaux aient montré l'induction d'une tolérance après la thérapie génique, ou même la disparition ou l'éradication d'inhibiteurs préexistants contre le facteur IX ou contre le facteur VIII. Il est donc très possible que le risque de développement d'inhibiteurs après thérapie génique soit plus faible que celui attendu dans le cadre d'une thérapie de substitution traditionnelle avec des protéines.

Mais ce sujet doit être étudié davantage. Alors, quel est le risque de développer des inhibiteurs après une thérapie génique ? Nous ne pouvons pas vraiment répondre en nous basant sur les essais cliniques actuels, car tous les patients ont été sélectionnés pour l'absence d'inhibiteurs. Mais comme mentionné plus tôt, les études précliniques suggèrent que le risque de développer des inhibiteurs pourrait être plus faible après thérapie génique. Pourrons-nous éventuellement traiter les enfants par thérapie génique, idéalement avant le début des atteintes articulaires ?

Pour ce faire, nous avons besoin d'un facteur d'intégration. Mais cela soulève des préoccupations concernant le risque associé à l'intégration aléatoire dans le génome. Autrement, nous pourrions utiliser la manipulation génétique pour modifier le génome spécifiquement à un emplacement très précis. Une autre option serait la possibilité de ré-administration des vecteurs AAV. Mais pour ce faire, nous devons développer des approches pour se débarrasser des anticorps dont...

...la production est induite par l'injection des vecteurs AAV. Encore une fois, ce n'est peut-être qu'une question de temps avant que des études précliniques ne montrent comment appliquer ces résultats en milieu clinique. En conclusion, la bonne nouvelle est que la thérapie génique permet d'obtenir des taux d'expression soutenus du facteur VIII et du facteur IX. Jusqu'à présent, les plus hauts taux d'activité pour le facteur IX sont de 30 à 40 %.

L'un des essais cliniques précoces suggère que l'expression peut être soutenue pendant au moins 8 ans dans la plage de 2 à 5 %. Bien sûr, il sera très intéressant de voir comment ces taux de 30 à 40 % évolueront au fil du temps dans ces récentes cohortes de patients. Dans le cas du facteur VIII, les taux sont actuellement autour de 50 % deux ans après la thérapie génique. Ces hausses des taux de facteur VIII et de facteur IX sont en adéquation avec la correction significative du phénotype hémorragique...



...et l'arrêt de la prophylaxie qui a été observée. Une diminution de l'utilisation de facteurs a également été notée ainsi que l'absence d'inhibiteurs contre le facteur IX ou contre le facteur VIII. Les résultats des modèles précliniques suggèrent même l'induction d'une tolérance immunitaire envers le facteur VIII ou le facteur IX, ce qui est très encourageant. Maintenant, la thérapie génique n'est pas un remède magique. Il y a encore beaucoup d'inconnus ou d'autres paramètres à prendre en considération.

Il y a des problèmes d'innocuité à court terme, que ce soit la réponse immunitaire au vecteur et aux cellules génétiquement modifiées, la toxicité hépatique qui requiert l'utilisation de corticostéroïdes, mais aussi des problèmes d'innocuité à long terme ainsi que variabilité entre les patients. Il reste donc actuellement une part de chance dans la réussite ou non de la thérapie génique. Certains patients peuvent atteindre des taux normaux et d'autres des taux inférieurs à 10 %. Et nous ne comprenons pas vraiment la raison de cette variabilité entre les patients.

La morale de cette histoire est que nous devons être prudemment optimistes. J'aimerais citer Winston Churchill à cet égard. « Maintenant, ce n'est pas la fin. Ce n'est même pas le début de la fin. Mais c'est peut-être la fin du début. » Je vous remercie beaucoup.

