

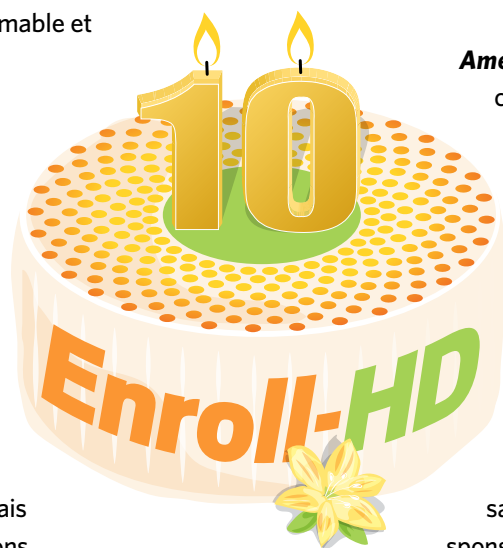
## ENROLL-HD : 10 ANNÉES FORTES !

Ce numéro spécial de *Enroll!* célèbre le 10<sup>e</sup> anniversaire d'Enroll-HD, la grande communauté mondiale qu'elle représente désormais - près de 28 000 participants au sein de 155 centres dans 23 pays sur 4 continents - et les réussites qu'elle permet et qui alimentent la recherche sur la maladie de Huntington. En s'appuyant sur les travaux fondamentaux des précédentes études REGISTRY (Europe) et COHORT (Amérique du Nord), Enroll-HD a établi la norme pour les études sur l'histoire naturelle des maladies rares et est devenue une plateforme de recherche clinique inestimable et fiable pour la communauté MH.

Enroll-HD a transformé le paysage de la recherche clinique et du développement de médicaments dans la MH, et les 10 dernières années ont été remplies de nombreux succès et premières dans le domaine de la MH, dont certains sont mis en valeur dans ce numéro. Bien sûr, il y a aussi eu des difficultés et des déceptions - c'est le caractère frustrant du développement de médicaments - mais en tant que communauté, nous continuons d'aller de l'avant, d'apprendre, de nous adapter et de grandir vers le but ultime de fournir des thérapies qui amélioreront considérablement la vie de ceux qui sont touchés par la MH. Grâce à votre engagement et à votre dévouement, Enroll-HD a fait de grands progrès vers l'accomplissement de ses trois principaux objectifs :

**Soutenir les essais cliniques.** Environ la moitié de l'ensemble des participants aux essais cliniques actuels ou récemment terminés participe également à Enroll-HD, et les centres Enroll-HD représentent près de 90 % des centres cliniques impliqués dans ces essais.

**Améliorer la compréhension de la MH.** La richesse des données et des échantillons biologiques fournis par les participants a conduit à des avancées scientifiques passionnantes, notamment le développement de nouveaux systèmes de classification pour la stadification de la maladie dans la recherche, les progrès de la recherche sur les biomarqueurs, le développement de tests pour quantifier la protéine huntingtine et l'identification de plusieurs modificateurs génétiques de l'apparition des symptômes de la maladie qui pointent vers de nouvelles cibles thérapeutiques importantes.



**Améliorer les soins cliniques.** Les soins cliniques ont été améliorés en encourageant les visites régulières à l'hôpital, en utilisant des outils d'évaluation standardisés, en formant les cliniciens et en entretenant une culture d'excellence.

Ces réalisations et toutes les autres que nous soulignerons tout au long de l'année à venir ne sont possibles que grâce au dévouement, à l'engagement et au travail acharné des professionnels de santé, des défenseurs, des chercheurs, des sponsors, des donateurs et, surtout, des familles MH qui fournissent leurs données et échantillons biologiques à Enroll-HD. Chacun d'entre vous a fait le choix actif d'y consacrer son temps, son énergie et ses connaissances.

Dans cette édition spéciale anniversaire de *Enroll!* nous avons parlé avec quelques-unes des milliers de personnes qui ont contribué à faire d'Enroll-HD ce qu'elle est aujourd'hui. Ces voix - certaines nouvelles, d'autres familières - décrivent ce qu'Enroll-HD signifie pour elles, comment cela a affecté leur vie en créant une connexion et de l'espoir, et comment cela a permis une recherche innovante sur la MH. Nous espérons sincèrement que vous êtes fiers de ce que vous avez accompli.

**A**nne Rosser PhD FRCP est professeure de neurosciences cliniques à l'Université de Cardiff, Royaume-Uni, et présidente du Réseau européen de la maladie de Huntington (EHDN). Elle est impliquée dans Enroll-HD depuis le tout début et est la neurologue principale du centre clinique Enroll-HD qui couvre l'ensemble du sud du Pays de Galles.

### Comment pensez-vous qu'Enroll-HD a affecté les soins que reçoivent les personnes atteintes de MH ?

Au niveau mondial, nous en avons appris beaucoup plus sur le phénotype MH [les caractéristiques cliniques et la présentation de la maladie]. Nous avons maintenant un réseau étendu de neurologues, de psychiatres, de psychologues et d'autres professionnels de santé qui ont maintenant tendance à partager leurs idées plus facilement à propos de ce qu'ils trouvent qui fonctionne et de ce qui ne fonctionne pas, et je pense que cela a été très précieux pour les soins.

Enroll-HD garantit un recueil systématique des données. Lorsque vous utilisez la même évaluation pour chaque personne que vous voyez, il est beaucoup plus facile de suivre quelqu'un et de comprendre comment il évolue cliniquement.

### Quels aspects d'Enroll-HD ressortent en matière de recherche, et comment cela a-t-il permis d'approfondir les recherches ?

Enroll-HD est énorme à bien des égards ! Il y a très peu de maladies pour lesquelles un si grand nombre de participants ont été suivis sur une aussi longue période de temps, avec des échantillons biologiques. Vous pouvez voir la valeur de cela lorsque vous considérez ce que le consortium GeM-HD a réalisé dans l'identification des modificateurs génétiques de l'âge d'apparition des symptômes moteurs (voir l'interview de Jim Gusella). Bien que nous n'ayons pas encore de traitements efficaces, des cibles vraiment intéressantes ont été identifiées qui, je pense, aboutiront à des traitements avec le temps.



Anne Rosser - santé !

Disposer d'un aussi vaste ensemble de données que les chercheurs peuvent exploiter en matière d'émission d'hypothèses - être capable de poser une question et d'interroger les données existantes - fournit une base solide pour les recherches futures et les demandes de subventions. C'est assez incroyable ! Les collègues qui travaillent sur d'autres maladies sont souvent assez jaloux que nous ayons cette énorme étude longitudinale. Et elle continue de se développer avec des études telles que HDClarity et imageClarity, par exemple.

Un autre avantage d'Enroll-HD est qu'avoir de nombreux centres cliniques expérimentés et actifs dans la MH a été fondamental pour pouvoir mener des essais interventionnels, tels que ceux menés récemment par Roche. Et avoir une énorme base de données à partir de laquelle les individus peuvent être invités à participer à d'autres études est un réel avantage - ce sont des personnes que nous connaissons parce que nous les voyons au moins une fois par an, ce qui signifie que nous développons un climat de confiance et un enthousiasme à s'impliquer en tant que communauté. La communauté MH est très ouverte à aider à mieux comprendre la maladie.

*« Il y a eu des changements importants... maintenant, nous examinons des cibles thérapeutiques potentielles passionnantes que nous ne connaissions pas il y a 10 ans »*

### Comment pensez-vous que le paysage de la recherche sur la MH a changé au cours des 10 dernières années ?

Il y a dix ou quinze ans, nous ne savions pas grand-chose sur la MH du point de vue de la pathologie ou du phénotype, et nous n'avions aucun essai clinique modificateur de la maladie. Enroll-HD ne faisait que commencer et depuis, le paysage a changé du tout au tout. Si je repense aux présentations que je faisais à l'époque, il est clair que tout ce travail a beaucoup avancé. Il y a eu des changements importants, en particulier dans le travail sur les modificateurs génétiques, parce que nous n'avions tout simplement pas assez de participants pour mener ce genre d'études. Nous examinons maintenant des cibles thérapeutiques potentielles passionnantes que nous ne connaissions pas il y a 10 ans, et cela est dû en grande partie à Enroll-HD. Enroll-HD a pris ce qui se faisait avec son prédécesseur, REGISTRY, et l'a porté à un tout autre niveau, et ainsi, est devenue le catalyseur des progrès remarquables que nous avons réalisés.



**21 044** +

Participants actuels

### Quelle est la chose la plus impressionnante que vous ayez rencontrée avec Enroll-HD ?

Eh bien, ce n'est pas une seule chose impressionnante, mais je trouve toujours le nombre de patients qui viennent donner de leur temps, même lorsqu'ils traversent eux-mêmes une période très difficile, vraiment incroyable. J'ai eu des participants qui venaient juste de se remettre d'un traitement contre le cancer et d'autres qui sont arrivés quelques semaines seulement après

avoir perdu des membres de leur famille proche. Cela remet tout en perspective. En tant que personne impliquée depuis le début, l'enthousiasme de l'équipe Enroll-HD est également très impressionnant et a maintenu l'ensemble du projet vraiment vivant et dynamique. Dix ans plus tard, Enroll-HD fonctionne toujours sans aucun signe d'essoufflement - une réussite remarquable pour toute la communauté !

**D**aniel Claassen MD MS est professeur de neurologie au Vanderbilt University Medical Center et directeur du Vanderbilt Huntington's Disease Center of Excellence à Nashville, Tennessee, où il est l'investigateur principal d'un grand centre clinique Enroll-HD.

### Parlez-nous de votre centre clinique et de la manière dont Enroll-HD y joue un rôle.

Nous sommes un centre Enroll-HD depuis huit ans environ et comptons maintenant plus de 400 participants. Enroll-HD nous a donné l'opportunité de développer le service ainsi que notre travail de recherche et d'enseignement. Les avantages sont multiples - sans Enroll-HD, nous ne serions pas en mesure de pérenniser nos infirmières de recherche et nos assistantes sociales, par exemple. Et pour les participants, Enroll-HD leur offre l'opportunité de s'engager dans une étude sur la MH plus large à l'échelle mondiale - cette implication fait écho chez nos patients et leurs familles, et ils veulent en faire partie !

### Comment Enroll-HD a-t-elle soutenu la recherche ?

Pour commencer, il y a le financement qui a soutenu l'infrastructure, ainsi que la disponibilité d'énormes quantités de données d'Enroll-HD qui peuvent mieux orienter la prise de décision lorsque nous essayons de résoudre des problèmes très difficiles comme « quelle est la taille de l'échantillon dont j'ai besoin ? », et « quel est le critère d'évaluation que je devrais regarder, et comment cette variable change-t-elle au fil du temps ? ».

Il y a aussi l'engagement des patients qui résulte du fait d'avoir Enroll-HD et de savoir que nous allons les voir régulièrement -



Daniel Claassen (deuxième à gauche) et le reste de l'équipe Enroll-HD de Vanderbilt

*« Enroll-HD nous a donné l'opportunité de développer le service ainsi que notre travail de recherche et d'enseignement »*

tous les ans. Cela simplifie les discussions sur la recherche et fournit aux participants un contexte dans lequel comprendre la recherche et les compromis et avantages associés à leur participation.

### Comment participer à Enroll-HD a-t-il contribué à améliorer les soins ?

Souvent, lorsqu'une personne atteinte de MH consulte un neurologue, l'intérêt principal porte sur les symptômes moteurs et il peut y avoir un manque d'attention concernant l'humeur ou les problèmes cognitifs. Les évaluations Enroll-HD nous obligent à évaluer de manière exhaustive et systématique l'éventail complet des symptômes dans notre service et nous pouvons voir les avantages dans nos soins cliniques.

L'un des résultats est que nous avons développé une relation très étroite avec notre équipe de psychiatrie et leurs référents

pour les patients hospitalisés en psychiatrie parce que nous avons vu beaucoup de personnes dépressives et suicidaires. Je pense que nos soins se sont améliorés parce que nous avons eu l'occasion de réfléchir à ce que nous évaluons et aux résultats de ces évaluations. Cette vision holistique centrée sur le patient est au cœur d'Enroll-HD, car les centres doivent tenir compte de tous les aspects de la santé du participant. Cela nous a fait voir à quel point nous devons élargir notre champ d'application clinique.

### Quels aspects d'Enroll-HD vous semblent être la clé de son succès ?

Tout d'abord, il y a l'applicabilité clinique des échelles que nous faisons passer aux participants. Grâce à cela, les chercheurs sur



155 +

Centres cliniques

la MH savent comment les choses changent au fil du temps, quelles sont les choses importantes, comment elles peuvent être mesurées, et les participants peuvent voir comment cela affecte leurs soins cliniques. Deuxièmement, il y a la routine et le sentiment de rester en contact avec la clinique - même s'il ne se passe pas grand-chose pour un participant, nous nous revoyons quand même chaque année. Ce type de communication est vraiment important.

la MH savent comment les choses changent au fil du temps, quelles sont les choses importantes, comment elles peuvent être mesurées, et les participants peuvent voir comment cela affecte leurs soins cliniques. Deuxièmement, il y a la routine et le sentiment de rester en contact avec la clinique - même s'il ne se passe pas grand-chose pour un participant, nous nous revoyons quand même chaque année. Ce type de communication est vraiment important.

*« Cette vision holistique centrée sur le patient est au cœur d'Enroll-HD car les centres doivent tenir compte de tous les aspects de la santé du participant »*

### Comment pensez-vous que le paysage de la recherche sur la MH a changé au cours des 10 dernières années et quel rôle Enroll-HD a-t-elle joué ?

Un grand nombre de critères d'évaluation que nous utilisons maintenant plus généralement dans les soins cliniques et la recherche sont basés sur Enroll-HD. Il y a certainement eu une accélération des essais cliniques que nous n'aurions pas

vue autrement et nous avons de la chance que tant d'entreprises y investissent.

L'une des raisons est que nous comprenons mieux la trajectoire de

la maladie et où les interventions [thérapeutiques] peuvent ou non s'y intégrer. Si vous êtes une entreprise pharmaceutique et que vous pouvez obtenir des conseils de la part d'une fondation comme CHDI qui a suivi près de 28 000 participants à la recherche au fil du temps pour vous permettre de comprendre comment les choses changent et à quelle vitesse, en particulier dans une maladie rare, alors c'est une ressource inestimable. Grâce à Enroll-HD, nous posons maintenant des questions sur ce qui se passe plus tôt dans la maladie et, surtout, si nous pouvons intervenir plus tôt.

## SITE WEB ENROLL-HD - MISE À JOUR !

Nous avons lancé une version mise à jour du site Web Enroll-HD au début de cette année avec des fonctionnalités améliorées, de nouveaux contenus et fonctionnalités, avec une allure et une atmosphère modernes. Une ressource pour l'ensemble de la communauté MH - y compris les familles, les défenseurs, les cliniciens, les chercheurs et toute autre personne ayant un lien ou un intérêt pour la MH - la page d'accueil guide rapidement l'utilisateur vers les sections les plus pertinentes adaptées à des publics spécifiques.

Pour les familles MH, cela peut vous aider à en savoir plus sur l'étude et la plateforme Enroll-HD et sur son fonctionnement, les opportunités de recherche clinique et la manière de s'impliquer, et à mieux comprendre la MH et la recherche sur le développement de nouvelles thérapies. Et la nouvelle page complète Ressources répertorie désormais les réseaux de soutien locaux pour chacun des 23 pays qui font actuellement partie d'Enroll-HD, alimentée par la contribution d'organisations locales de défense MH.

Au cours de l'année à venir, nous allons étendre le site Web pour y intégrer du contenu pertinent pour les promoteurs d'essais cliniques, les centres d'étude et les comités de gouvernance, ainsi que traduire les pages « **For HD Families** » (« pour les familles MH ») en plusieurs langues.

Comme toujours, nous apprécions tous les commentaires et idées sur la façon d'en faire encore nous améliorer.



**Saül Martinez-Horta PhD** est neuropsychologue et chercheur à l'Unité Mouvements Anormaux de l'Hôpital de la Santa Creu i Sant Pau à Barcelone. Ayant précédemment travaillé comme coordinateur linguistique EHDN dans le cadre de REGISTRY, Saul est impliqué dans Enroll-HD depuis sa création.

#### Que signifie pour vous être impliqué dans Enroll-HD ?

Être impliqué dans Enroll-HD depuis le début m'a permis de contribuer à la préparation d'un projet mondial qui est allé bien au-delà de l'idée originale de développer une consultation multidisciplinaire pour la MH ! Cela est particulièrement évident en termes de ressources pour la recherche offertes par Enroll-HD.

#### Comment Enroll-HD a-t-elle facilité la recherche ?

Je suis convaincu qu'en tant que plateforme et structure scientifique, Enroll-HD a joué un rôle central dans la manière dont l'étude scientifique de la MH a évolué à l'échelle mondiale. Cela va bien au-delà de ce que nous faisons dans notre centre. La perspective mondiale et les développements dans les essais cliniques et la recherche que nous avons maintenant sont incroyables, et il existe une association claire entre Enroll-HD et ces développements. Enroll-HD n'est pas seulement une étude observationnelle

- elle fournit

une structure et une cohésion au domaine.

Les études multicentriques comme En-

roll-HD nous permettent de collecter une énorme quantité de données qui nous aident à comprendre la MH, et les participants sont conscients qu'ils font partie de quelque chose de vraiment grand.

Sur le plan pratique, dans un centre comme le nôtre, l'identification de participants potentiels à qui nous pouvons proposer d'entrer dans des essais cliniques peut désormais être déterminée en quelques clics sur un ordinateur. Bien entendu, le recrutement dans les essais cliniques doit être rapide et efficace, et Enroll-HD le garantit !

#### Pensez-vous qu'Enroll-HD a contribué à améliorer les soins ?

Les évaluations que nous effectuons et les suivis auprès des personnes et de leur famille font en sorte que nous passons beaucoup plus de temps à travailler directement avec les personnes. Je me souviens de mon grand-père lors de sa visite chez le neurologue il y a environ 15 ans et c'était du genre « OK,



Saül Martinez-Horta avec son fils, Saül

vous avez la maladie de Huntington. A plus tard, dans deux ans ou n'importe quand.» Cela a complètement changé. Avec Enroll-HD, les gens savent qu'ils viendront régulièrement en consultation et qu'ils auront la possibilité de participer à d'autres choses. En termes de prise en charge des personnes, cela semble unique.

#### Qu'est-ce que vous préférez dans le fait de travailler sur Enroll-HD ?

Il y a beaucoup de choses mais pour moi, une chose vraiment importante est de travailler avec les familles MH. C'est incroyable non seulement d'un point de vue professionnel mais aussi d'un point de vue humain. Vous faites face à des personnes vivant avec une maladie dévastatrice et c'est tellement extraordinaire de comprendre et de voir comment elles gèrent ce type d'expérience. Cela va bien au-delà des aspects médicaux, c'est plus existentiel que cela. Le genre de leçons que j'apprends chaque jour, en travaillant dans le domaine de la MH est incroyable. J'avais l'habitude de dire à mes étudiants que pour comprendre la perspective clinique, il suffit d'écouter les gens et d'écouter ce qu'ils expliquent sur la façon dont ils vivent.

«Enroll-HD a joué un rôle central dans l'évolution de l'étude scientifique de la MH à l'échelle mondiale»

«En termes de prise en charge des personnes, cela semble unique»



**45 990<sup>+</sup>**

Flacons d'échantillons biologiques utilisés

**G. Bernhard Landwehrmeyer MD PhD FRCP** est professeur de neurologie à l'Université d'Ulm en Allemagne, où il dirige également le Huntington Disease Center. Avec une longue expérience professionnelle dans la MH, Bernhard est l'un des membres fondateurs d'Enroll-HD et il est l'investigateur principal d'Enroll-HD.

**Comment pensez-vous que le paysage de la recherche clinique a changé au cours des 30 années pendant lesquelles vous avez travaillé sur la MH ?**

À mon avis, le plus grand changement au cours des 30 dernières années - et cela est dû au moins en partie à Enroll-HD - est un fort esprit de collaboration, un désir des centres cliniques MH de travailler ensemble à travers le monde et de coopérer avec des études multicentriques, en s'appuyant sur une communauté mondiale émergente de familles, de cliniciens et de chercheurs MH.

Le concept original derrière Enroll-HD était de combiner les études observationnelles de l'histoire naturelle existantes pour créer une plate-forme mondiale qui intégrait l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, ainsi que certains pays d'Amérique latine et d'Asie. Il devenait de plus en plus évident que les futures interventions cliniques et les essais contrôlés randomisés seraient des exercices mondiaux, et qu'une communauté de centres d'étude dédiés à la MH fournissant une plate-forme plus unifiée et plus harmonisée serait appropriée pour cette tâche. Bien sûr, la MH est un problème mondial et Enroll-HD n'est pas encore devenue une plate-forme entièrement mondiale, mais cela reste une ambition importante.



G. Bernhard Landwehrmeyer

**Selon vous, quels facteurs ont joué à ce jour un rôle important dans le succès d'Enroll-HD ?**

Je pense que la confiance développée entre toutes les parties concernées - familles, chercheurs, cliniciens et autres professionnels de santé - a été essentielle. Par exemple, la confiance s'est établie entre les centres cliniques et les familles touchées par la MH, elles peuvent compter sur les centres à la fois pour fournir d'excellents soins et offrir des opportunités de recherche. Lorsque la confiance est là, de bonnes choses arrivent. Et c'est ce que nous voyons avec Enroll-HD.

Le financement qu'Enroll-HD fournit aux centres cliniques a apporté de nombreux avantages, notamment en permettant l'emploi et le maintien de personnel expérimenté et qualifié, ainsi qu'un

investissement dans leur formation et leur développement continus. Cette continuité est importante, cela signifie que nous pouvons assurer à la fois des processus d'évaluation de haute qualité qui garantissent l'exactitude des données collectées, et que l'expérience est positive pour les participants.

Un autre facteur est l'ouverture avec laquelle nous partageons les données. Tous les centres cliniques et les chercheurs

*« Quand la confiance est là, de bonnes choses arrivent. Et c'est ce que nous voyons avec Enroll-HD »*

sont conscients que les études concluantes sur les maladies rares nécessitent un nombre suffisant d'observations, ce qui ne peut être réalisé isolément. Enroll-HD

permet au monde de la recherche d'être informé des nombres appropriés de participants et est considérée comme une collaboration unique dans laquelle les contributions des individus à l'ensemble du groupe sont pleinement reconnues.

Je crois que les partenaires de l'industrie pharmaceutique apprécient à quel point la communauté MH est bien organisée et qu'ils apprécient la valeur d'Enroll-HD dans le recrutement, les connaissances acquises dans les centres et les capacités à l'échelle mondiale. C'est vraiment une évidence - grâce à Enroll-HD, il n'y a pas besoin d'études de faisabilité par des partenaires extérieurs car l'équipe opérationnelle d'Enroll-HD est déjà suffisamment experte.

 **61 M<sup>+</sup>**  
Points de données

Ma perception est que le paysage de la recherche et la communauté des soins au cours de cette période ont grandi ensemble, car nous sommes tous

conscients que nous travaillons sur un programme commun, en utilisant une plate-forme partagée dans de nombreux pays et en contribuant tous à un projet, Enroll-HD. Chaque apport de données cliniques et d'échantillons biologiques contribue à améliorer nos connaissances et notre compréhension de la MH, et cela donne des perspectives très, très importantes.

Nous faisons presque exclusivement que des essais concluants - j'entends par là des essais suffisamment puissants pour répondre à la question que nous posons. Même si la réponse que nous obtenons ne soit pas toujours à notre goût, c'est la raison première pour laquelle nous effectuons des essais cliniques. Enroll-HD a apporté une contribution majeure à l'amélioration de la compréhension des biomarqueurs et de leur place dans le développement clinique, ainsi qu'au soutien de la recherche clinique de manière plus générale.

**Et dans les 10 prochaines années ?  
Que voyez-vous à l'horizon pour  
Enroll-HD ?**

J'aimerais voir plus de recherches sur les biomarqueurs, les critères et les échelles d'évaluation que nous utilisons dans la recherche clinique sur la MH, et je pense qu'Enroll-HD est la plate-forme idéale pour accélérer leur développement et leur validation au cours des 10 prochaines années. Mais surtout, j'espère voir Enroll-HD concrétiser l'espoir qu'avec une collaboration mondiale et la validation accélérée d'outils et de critères d'évaluation appropriés, nous réussirons à identifier correctement le potentiel de nouvelles entités chimiques ou d'autres nouvelles interventions. Nous ne pouvons jamais savoir avec certitude si

*« L'une des choses vraiment impressionnantes... est la générosité et l'état d'esprit des familles qui participent à Enroll-HD »*

les interventions que nous explorons dans les essais cliniques seront à la hauteur des grands espoirs que nous plaçons en elles - les résultats positifs ne sont pas garantis. Mais ce que nous pouvons garantir, c'est qu'en améliorant l'efficacité des processus dans lesquels nous générons des preuves, nous pouvons obtenir des résultats d'essais cliniques solides et robustes sur lesquels nous pouvons compter.

**Enfin, quelle est la chose la plus impressionnante que vous ayez rencontrée en travaillant sur Enroll-HD ?**

L'une des choses vraiment impressionnantes que j'ai vécues plusieurs fois en personne est la générosité et l'état d'esprit des familles qui parti-

cipent à Enroll-HD. Cet état d'esprit est « je ne le fais pas pour moi, je le fais pour un avenir meilleur pour mes enfants et les autres personnes concernées au sein de la communauté MH ». Et c'est un état d'esprit dans lequel la première question n'est pas « qu'est-ce que ça m'apporte ? » mais « qu'est-ce que cela apporte à la communauté ? » Pour moi, c'est la chose la plus impressionnante à propos d'Enroll-HD et je crois que c'est le bon état d'esprit avec lequel contribuer à la recherche et, finalement, vaincre cette maladie dévastatrice.

**Greg Witkowski MD PhD**— investigateur principal du centre Enroll-HD de l'Institut de Psychiatrie et de Neurologie de Varsovie—et **Danuta Lis**—présidente de *Polskie Stowarzyszenie Choroby Huntingtona*, la principale association MH en Pologne—parlent de la façon dont Enroll-HD a affecté les soins cliniques, la recherche et les expériences des familles MH en Pologne.



Greg Witkowski

**Que signifie faire partie d'Enroll-HD pour vous et pour les familles MH en Pologne ?**

**Greg :** Nous sommes ravis d'être intégrés dans Enroll-HD pour de nombreuses raisons, y compris les avantages qu'elle apporte aux soins. Les visites Enroll-HD sont beaucoup plus longues que les consultations externes de routine pour les personnes atteintes de MH, et les évaluations sont menées de manière beaucoup plus systématique et détaillée. Dans

le cadre d'Enroll-HD, nous évaluons les symptômes moteurs, l'état psychiatrique, ainsi que les capacités cognitives pour mieux comprendre chaque individu, et ces évaluations sont répétées chaque année. Cela signifie que les individus et leurs familles savent où ils en sont quant à la progression de la maladie et à quoi ils peuvent s'attendre dans l'avenir.



Danuta Lis

Jusqu'à 99% des personnes qui viennent à notre consultation font également partie d'Enroll-HD, et beaucoup ont commencé dès 2014, ce qui signifie que nous avons des données sur les huit dernières années, ce qui est vraiment précieux. Je pense que nous gérons aussi plus efficacement les soins cliniques des participants parce qu'ils ont été évalués de manière multimodale. Nous ne connaissons pas seulement l'état clinique d'un

individu, mais également sa condition particulière concernant les aidants et leurs situations sociales. Cela nous permet de répondre plus efficacement aux besoins de chaque individu, de déterminer si l'aide existante est appropriée et suffisante, et de leur adresser un soutien supplémentaire si nécessaire. À mon avis, Enroll-HD a rendu le travail quotidien des cliniciens beaucoup plus efficace.

**Danuta :** Je représente les familles MH en Pologne depuis 2005 et j'ai vu des changements significatifs. Un changement positif est la participation à Enroll-HD, avec de nombreuses personnes impliquées dès le début - c'est une chance de participer à quelque chose d'important qui leur sera bénéfique ainsi qu'à leurs enfants, et savoir qu'ils font partie du grand groupe de familles et de professionnels MH qui recherchent un remède contre la MH leur donne de l'espoir. Je participe à des réunions avec le ministère de la Santé dans des comités pour les patients atteints de maladies rares, et je sais que de nombreuses maladies rares n'ont pas la base d'information d'Enroll-HD et donc rien n'avance.

#### **Selon vous, qu'est-ce qu'Enroll-HD offre d'autre aux familles ?**

**Danuta :** Enroll-HD offre aux familles une opportunité importante de rencontrer des professionnels et des cliniciens et de parler de leurs expériences, de poser des questions, de discuter de l'avenir et aussi de parler de la stigmatisation qu'ils peuvent ressentir. La transparence et l'acceptation sont accrues suite à la participation à la recherche, et également le sentiment de communauté grâce à Enroll-HD. Lorsque je parle aux individus et aux familles, j'entends dire qu'ils se sentent beaucoup plus forts et mieux informés sur la maladie qu'avant Enroll-HD.

**Greg :** À la clinique, nous avons également constaté une augmentation de la transparence. Il est très important que les familles soient conscientes qu'elles participent à quelque chose qui n'est pas seulement basée dans un centre ou un hôpital, mais qu'elles font partie d'un projet qui se déroule partout dans le monde. Je pense que les participants se sentent moins seuls en participant à Enroll-HD, car il s'agit d'une étude énorme et cela donne un sentiment de communauté. J'entends fréquemment des participants parler de sentiment de désespoir face à une terrible maladie, mais Enroll-HD aide à réduire ce désespoir. La composante éducative d'Enroll-HD mérite également

*« Grâce à Enroll-HD, les familles HD en Pologne peuvent être sûres qu'il y a une très bonne raison d'espérer ! »*

*« Je pense que les participants se sentent moins seuls en participant à Enroll-HD parce que... cela donne un sentiment de communauté »*

d'être mentionnée car elle ouvre des conversations importantes et les personnes échangent des informations à la fois au sein des familles et entre elles.

#### **Comment pensez-vous qu'Enroll-HD a facilité la recherche clinique plus généralement ?**

**Greg :** La très grande majorité de nos participants est également impliquée dans différents projets et essais liés à la MH, dont DOMINO-HD, un grand projet européen multicentrique sur les biomarqueurs numériques. La coopération internationale dans la recherche est très importante et en Pologne, nous menons des recherches qui dépendent totalement d'Enroll-HD. Avoir un accès rapide et efficace à l'énorme base de données d'individus très bien caractérisés Enroll-HD est l'outil parfait pour maximiser les efforts de recherche, ce qui attire en Pologne les entreprises pharmaceutiques intéressées par la MH pour mener leurs recherches. Il y aurait beaucoup moins de recherches en Pologne s'il n'y avait pas Enroll-HD.

En général, je pense que les gens sont très désireux de participer à l'investigation visant à approfondir notre compréhension de la MH. Il existe d'autres maladies, comme la maladie de Parkinson, où, malheureusement, les types d'opportunités offertes par Enroll-HD ne sont tout simplement pas disponibles.

#### **Comment pensez-vous que le paysage MH a changé au cours des 10 dernières années ?**

**Greg :** J'ai commencé à travailler dans la recherche sur la MH en 2007 et nous avons surtout de très petites études menées dans différentes institutions avec des petits nombres de participants. Cela a complètement changé parce que nous avons

maintenant de grandes études multinationales et multicentriques, y compris Enroll-HD et des essais cliniques. Parce que nous avons développé une infrastructure et des ca-

pacités techniques dans notre centre, nous pouvons recruter plus de participants et organiser tout cela beaucoup plus efficacement. Enroll-HD a apporté d'énormes contributions à tout cela.

**Danuta :** Le paysage a beaucoup changé au cours des 10 dernières années. Nous en savons beaucoup plus sur la maladie et, grâce à Enroll-HD, les familles MH en Pologne peuvent être sûres qu'il existe une très bonne raison d'espérer !





Louise Vetter avec sa famille

**Louise Vetter est présidente-directrice générale de la Huntington's Disease Society of America (HDSA). Enroll-HD est le seul projet de recherche à avoir été officiellement approuvé par la HDSA.**

#### En quoi Enroll-HD a-t-il conduit à son approbation par la HDSA ?

L'idée d'une plate-forme mondiale de recherche sur la MH a vraiment obligé le conseil d'administration de HDSA à considérer Enroll-HD comme quelque chose de différent. Enroll-HD n'était pas seulement une étude, ce n'était pas seulement une initiative de recherche, c'était une initiative mondiale véritablement nouvelle pour accélérer non seulement le développement thérapeutique mais aussi, potentiellement, la trajectoire vers des soins plus significatifs. Ensemble, ces éléments ont permis à HDSA de dire très facilement qu'Enroll-HD méritait tout son soutien. Le fait qu'Enroll-HD n'était pas seulement destinée aux personnes à un certain stade de la maladie, mais qu'elle s'adressait à tout membre d'une famille affectée par la MH, offrait une invitation complètement différente à la participation de la communauté par rapport à ce qui était disponible à ce moment-là, et cela, je pense, était très fort et motivant.

#### Comment pensez-vous qu'Enroll-HD a changé le paysage de la recherche clinique depuis cette époque ?

En y repensant, le paysage de la recherche clinique sur la MH était en fait assez segmenté et fracturé il y a 10 à 12 ans. Bien qu'il y ait eu plusieurs études observationnelles et cliniques différentes, la science clinique et les travaux en cours avec les différents partenaires de l'industrie pharmaceutique n'étaient

pas aussi sophistiqués que ceux que nous voyons aujourd'hui.

Ce qui est révolutionnaire avec Enroll-HD, telle qu'elle a été conçue et continue de l'être, c'est qu'il s'agit vraiment d'une force unificatrice. Enroll-HD a aidé à rassembler des familles - à l'échelle mondiale - pour participer au développement de nouvelles thérapies pour la MH et également à améliorer notre façon de penser les soins dans la MH.

Plus généralement, Enroll-HD a normalisé notre façon de penser sur la participation à la science clinique - et c'est énorme. Enroll-HD est devenue une étude passerelle pour la communauté MH, abaissant le seuil pour la participation à la recherche. Chez HDSA, nous en avons tiré parti pour mieux comprendre la participation aux essais cliniques et, par conséquent, les essais cliniques sont en mesure de recruter plus efficacement afin que nous puissions obtenir des réponses scientifiques plus rapidement.

#### Pouvez-vous nous dire comment, selon vous, Enroll-HD a amélioré les soins cliniques ?

Enroll-HD fait partie intégrante de la culture des soins MH aux États-Unis. Le programme de Centres d'Excellence HDSA permet des soins multidisciplinaires dans 62 cliniques américaines dotées d'une expertise concrète dans la MH, et la plupart d'entre elles sont des centres Enroll-HD. Cela reflète notre attente délibérée et spécifique que la recherche clinique soit intégrée dans les soins cliniques, et c'est sur cela que porte Enroll-HD. Avec la plupart des Centres d'Excellence HDSA dans les principaux centres médicaux universitaires étant également des centres Enroll-HD, les familles entendent parler d'Enroll-HD tout le temps. Cela a réduit les obstacles potentiels à la participation à la recherche en offrant une expérience préliminaire positive qui ouvre la voie à une future participation à la recherche clinique. Chez HDSA, nous croyons fermement qu'Enroll-HD a contribué à façonner le domaine des sciences pour faire progresser la qualité des soins.



**88 642<sup>+</sup>**

Visites effectuées

La MH est une maladie compliquée et, fort heureusement, nous avons maintenant dépassé le stade de l'idée que la MH n'est qu'un « simple » trouble du mouvement. Il y a maintenant une appréciation accrue de la complexité des incidences cognitives,

psychologiques et mentales de la maladie. Enroll-HD et tout ce qu'elle implique a contribué à cette prise de conscience et à cette compréhension.

### Selon vous, quels facteurs ont été primordiaux dans le succès d'Enroll-HD ?

Le fait qu'Enroll-HD soit ouverte à toute la famille est un élément essentiel de son succès. Elle a été lancée à une époque où nous élargissions notre vocabulaire au-delà du concept d'« individus atteints de MH » pour parler beaucoup plus de « familles MH ». De plus, Enroll-HD est passionnante pour les familles car elle permet aux gens de faire partie de la science MH sans le poids ou le risque de prendre un médicament expérimental.

*« La recherche clinique devrait être intégrée aux soins cliniques, et c'est sur cela que porte Enroll-HD »*

Pour les familles, faire partie de quelque chose de grand comme Enroll-HD est très motivant. Mais à l'échelle de la communauté, l'attraction gravitationnelle qu'Enroll-HD exerce sur l'industrie pharmaceutique est peut-être encore plus enthousiasmante. Il y a tellement plus d'entreprises de types et de tailles variés qui s'intéressent maintenant au développement de thérapeutiques

dans la MH. Dans une large mesure, cela est dû à l'investissement délibéré dans la communauté et aux ressources qui peuvent soutenir le développement clinique rendu possible par Enroll-HD.

**L**a Huntington's Disease Coalition for Patient Engagement (HD-COPE) est une initiative mondiale organisée par les principales organisations de défense des patients MH qui donne aux familles MH la possibilité de faire part de leur expérience de communauté MH aux régulateurs, à l'industrie et aux chercheurs travaillant dans le développement thérapeutique MH. Nous avons demandé à certains membres de HD-COPE de nous raconter ce qu'Enroll-HD signifie pour eux.

### Jenna Shea

Enroll-HD m'a permis, en tant qu'individu, de sentir que je faisais bouger les choses dans la communauté MH. Cela a été pour moi l'occasion de participer facilement à une étude observationnelle longitudinale, permettant aux chercheurs de continuer à apprendre et à développer des moyens efficaces de traiter la MH. Dans le cadre d'Enroll-HD, j'en suis venue à comprendre et à apprécier que les données recueillies ont amélioré notre compréhension de la maladie, la façon dont les essais cliniques sont conçus et menés, la façon dont les patients sont soignés au quotidien, et que mon implication apparemment insignifiante a joué un rôle dans la découverte de cette information. Mon implication dans Enroll-HD s'est transformée en participation à d'autres études observationnelles et a conduit à mon implication finale dans la défense des intérêts des patients par le biais de HD-COPE et d'autres organisations. Cela a souligné l'importance d'être activement impliquée dans les processus de soins de santé et m'a appris que mon expérience vécue au jour le jour et la façon dont la maladie impacte la vie de mes proches sont précieuses et peuvent faire une différence. Avec cet apprentissage est

venue une immense quantité d'espoir et de confiance dans le fait qu'un jour, une thérapie efficace sera disponible et accessible dans le monde entier.

### Tim Irwin

Je suis très honoré et touché de participer à l'extraordinaire étude Enroll-HD ; je ne suis pas sûr, mais c'est peut-être ma 15e année de contribution à cette étude et à celles lui précédant. Je ne saurais donc assez remercier tout le monde à CHDI, l'incroyable réseau de chercheurs, de cliniciens sur la MH et tous ceux qui ont contribué à travailler avec acharnement pour Enroll-HD pour avoir continué à développer leur réseau et à augmenter le nombre de participants, ainsi que pour toute l'incroyable connaissance apportée par cette grande quantité de données. Enroll-HD a considérablement amélioré ma vision de la MH, ainsi que ma vision de la perspective d'une thérapie efficace. J'ai hâte de découvrir ce qu'Enroll-HD va encore nous permettre d'apprendre...

### Robert Laycock

Participer à Enroll-HD, et à PREDICT-HD avant lui, a été une partie essentielle de ma vie pendant des années. Je me sentais démuné sans cette connexion. C'est un moyen tellement facile de sentir que vous contribuez d'une manière ou d'une autre, pas seulement en ajoutant des données, mais à terme en participant à la recherche d'un remède. Cela me donne de l'espoir. Et comme point de départ possible pour participer à des essais cliniques, elle montre du doigt ces thérapeutiques efficaces déjà en préparation et encore à venir. C'est la population de participants potentiels pour les futurs essais cliniques. Tous ceux qui le peuvent devraient faire partie d'Enroll-HD.

**M**ichaela Winkelmann est une défenseuse MH depuis de nombreuses années et, depuis 2017, présidente de Deutsche Huntington-Hilfe, la principale association MH en Allemagne. Elle partage ses points de vue sur Enroll-HD et son importance pour les participants et leurs familles.



Michaela Winkelmann

### Que signifie Enroll-HD pour les participants et les familles avec lesquels vous travaillez ?

Enroll-HD aide vraiment les gens à se connecter avec les autres et à faire partie de la perspective mondiale. Des familles entières, y compris des jeunes, connaissent Enroll-HD en Allemagne et les visites font partie intégrante de la vie normale. Nous avons environ 1 700 membres dans notre association, et souvent, lorsque je parle aux gens, ils mentionnent la date de leur prochaine visite Enroll-HD. Je vois régulièrement des gens partager leurs expériences de visites non seulement au sein de la communauté MH mais au-delà avec des publications sur Facebook et d'autres formes de réseau social. C'est quelque chose qui augmente la prise de conscience de ce que fait Enroll-HD et les gens comprennent de plus en plus l'importance de participer à la recherche même s'ils ne sont pas malades. Je pense que c'est une question très importante dont nous devons parler et pour laquelle nous devons faire preuve d'ouverture au sein de la communauté MH, en particulier en termes de réduction de la stigmatisation et d'augmentation de l'acceptation.

Une chose qui ressort vraiment à propos d'Enroll-HD est qu'il n'y a pas de limite d'âge et que les gens n'ont pas à avoir de symptômes. Tout le monde est invité à participer et à contribuer à quelque chose de vraiment significatif. Pour nos familles, c'est vraiment important de pouvoir faire ça, et je pense que c'est pour ça que tant de jeunes s'impliquent. Et grâce à Enroll-HD, les gens sont beaucoup plus au courant des autres activités de recherche auxquelles ils peuvent participer, et c'est quelque chose dont souvent ils souhaitent en savoir plus.

*« La perspective familiale adoptée par Enroll-HD signifie que toute la famille peut venir pour des visites, ce qui peut permettre d'ouvrir des conversations importantes, non seulement à la clinique mais aussi à la maison »*

### Que pensez-vous qu'Enroll-HD offre d'autre aux participants ?

En plus d'avoir l'occasion de faire quelque chose de vraiment significatif, les participants peuvent s'asseoir avec des cliniciens et parler face à face de leurs expériences personnelles. Je pense que c'est très utile. La perspective familiale adoptée par Enroll-HD signifie que toute la famille peut venir pour des visites, ce qui peut permettre d'ouvrir des conversations importantes, non seulement à la clinique mais aussi à la maison.

Chez Deutsche Huntington-Hilfe, nous tenons à aider les gens à soutenir la recherche ! Nous faisons donc la promo-

tion d'Enroll-HD dans nos réunions, dans nos newsletters, etc. Pour de nombreuses personnes, participer à Enroll-HD est le début de la participation à d'autres essais et études de recherche.

### Comment pensez-vous que le paysage de la recherche et l'état d'esprit envers la participation à la recherche ont changé au cours des dix dernières années ?

Il y a dix ans, seul un nombre limité d'essais avaient lieu, et ceux-ci se concentraient uniquement sur des symptômes spécifiques. Maintenant,

nous avons des essais visant à réduire la protéine huntingtine et à ralentir efficacement la progression, ou peut-être même à retarder ou à prévenir l'apparition de la MH. Je pense que les gens sont vraiment enthousiastes à ce sujet. Les gens avec des enfants, par exemple, me disent qu'ils veulent non seulement faire quelque chose pour eux et leurs enfants, mais pour la génération suivante.

Pour que cela se produise, il est essentiel d'avoir des études en cours comme Enroll-HD. Il y a beaucoup d'espoir au sein de la communauté MH et tout le monde est prêt à contribuer à l'objectif global de trouver un traitement pour cette maladie familiale.



42<sup>+</sup>

Études et essais soutenus



**M**att Ellison est le fondateur de la Huntington's Disease Youth Organization (HDYO) qui offre un soutien et une pédagogie aux jeunes touchés par la MH à travers le monde. Il parle de ses propres expériences en tant que participant à Enroll-HD et de ce qu'Enroll-HD offre aux jeunes.

### Parlez-nous de vos propres expériences en tant que participant à Enroll-HD.

J'ai commencé par participer à REGISTRY et je fais des visites Enroll-HD dans ma clinique locale depuis environ 10 ans maintenant, donc depuis le début ! C'est une expérience vraiment positive et agréable. En tant que personne MH positive, parler avec l'équipe Enroll-HD que je connais bien et avec qui je m'entends bien est agréable. Ils veulent vraiment passer du temps avec vous et en fournissant des données, des informations et des échantillons biologiques pour de futures recherches, vous avez l'impression de ressortir personnellement quelque chose de la visite de ce jour-là.

L'isolement pour les jeunes atteints de MH peut être un gros problème et c'est quelque chose dont bien sûr j'avais pleinement conscience en grandissant en tant que jeune dans une famille MH. Pour moi, participer à Enroll-HD aide vraiment à développer un sens de la communauté et offre la possibilité de créer des liens.

### Selon vous, qu'est-ce qu'Enroll-HD offre d'autre aux jeunes ?

Grâce à notre travail à HDYO, nous avons réalisé que de nombreux jeunes ne sont même pas au courant de la possibilité de participer à la recherche. Nous expliquons donc que tout n'est pas sombre dans la MH, il y a des opportunités et un véritable espoir. Il n'y a peut-être pas toujours des succès, mais il se passe beaucoup de choses et c'est vraiment enthousiasmant ! Nous expliquons qu'Enroll-HD est une étude mondiale, c'est facile à faire et cela ne prend pas beaucoup de temps.

Parler de l'intérêt de participer à la recherche est un message clé chez HDYO, ainsi que pour moi personnellement. En-

*« Pour moi, participer à Enroll-HD aide vraiment à développer un sens de la communauté et offre la possibilité de créer des liens »*



**14 815** +

Participants actifs

viron 7 000 personnes dans plus de 100 pays sont passées par HDYO au cours des 10 dernières années,

et bien que toutes ces personnes ne fassent pas partie d'En-



Matt Ellison avec sa famille

roll-HD, tous ces efforts contribuent à faire participer davantage de personnes et à comprendre pourquoi c'est important.

Même si nous ne profitons pas directement de notre participation, les fruits sont plus largement récoltés par la communauté MH. Il n'y a pas beaucoup de recherches auxquelles les jeunes peuvent participer, mais Enroll-HD offre aux jeunes la possibilité de faire quelque chose d'extrêmement significatif.

L'une des choses que nous tentons d'attaquer de front chez HDYO est la stigmatisation, et bien que les choses aient progressé, en particulier dans les pays occidentaux, c'est toujours un gros problème et il reste encore beaucoup de travail à faire. Démystifier la recherche fait partie de la lutte contre la stigmatisation, et nous pouvons voir les divers efforts d'HDYO, d'Enroll-HD, et d'autres organisations comme

HD-Buzz, toutes unies pour soutenir cela.

*« Enroll-HD offre aux jeunes la possibilité de faire quelque chose d'extrêmement significatif »*

**Comment pensez-vous que le**

**paysage de la recherche sur la MH a changé au cours des 10 dernières années et comment Enroll-HD a-t-elle joué un rôle ?**

Je pense que les progrès de la recherche sur la MH au cours des 10-15 dernières années ont été assez incroyables ! Et CHDI en a été le catalyseur. De toute évidence, Enroll-HD a joué un rôle particulièrement important dans le recueil d'une telle



quantité de données - auprès de quasiment 28 000 participants à travers le monde ! Cela rend le travail des chercheurs et des entreprises pharmaceutiques tellement plus facile et cela a permis les progrès que nous avons vus jusqu'à présent.

Autant trouver le gène MH était réellement vital, en ce moment CHDI pousse vraiment les choses à un tout autre niveau avec Enroll-HD et donne de l'espoir aux gens - des gens qui n'auraient peut-être pas eu d'espoir autrement.

**L**auren Boak PhD est responsable du développement mondial chez le géant pharmaceutique Roche pour le programme d'oligonucléotides antisens tominersen (ASO) dans la MH. Elle a travaillé en étroite collaboration avec Enroll-HD tout au long du développement du programme tominersen.

#### **Pourriez-vous commencer par nous donner un aperçu du programme Roche tominersen ?**

Roche s'est associée à Ionis Pharmaceuticals lors de l'essai initial de phase I/IIa, et le programme s'est ensuite développé avec GENERATION HD1, l'essai de phase III de tominersen. Deux schémas posologiques différents de tominersen ont été comparés à un placebo, ce qui nous a permis d'examiner à la fois l'innocuité et l'efficacité. Enroll-HD a joué un très grand rôle dans la planification de cet essai et, en même temps, d'un certain nombre d'autres études connexes que nous menions.

À la suite d'un examen par le comité indépendant de surveillance des données [un groupe d'experts MH et de statisticiens indépendants qui examinent régulièrement les données de l'essai], l'administration du traitement dans l'essai GENERATION HD1 a été arrêtée plus tôt que prévu [en mars 2021].

Le souci était que le groupe recevant des doses de 120 mg de tominersen toutes les 8 semaines semblait aller moins bien que le groupe placebo qui n'avait reçu aucun médicament. Ce fut un moment dévastateur pour nous tous dans la communauté MH, mais l'important est d'en tirer des leçons et d'aller de l'avant. Et donc depuis, nous avons examiné de près les données de GENERATION HD1, GEN-EXTEND, GEN-PEAK et l'étude d'histoire naturelle pour mieux comprendre pourquoi nous n'avons pas vu ce que nous espérions avec tominersen.



*Lauren Boak avec sa fille, Aria, et son chiot, Nala*

#### **Alors pourquoi pensez-vous que nous n'avons pas vu ce que nous espérions, et quelles sont les prochaines étapes ?**

Ce que nous pouvons dire maintenant, à la suite de nos analyses post hoc qui n'étaient pas prévues au début de l'étude, c'est que les personnes plus jeunes avec un fardeau de maladie plus faible avaient tendance à mieux s'en sortir que les personnes plus âgées avec une maladie plus évoluée. De plus, nous émettons l'hypothèse que les résultats négatifs que nous avons observés étaient dus à une exposition trop élevée au tominersen. Nous allons donc maintenant mener un nouvel essai de phase II évaluant deux doses plus faibles pour nous permettre de mieux comprendre

s'il existe une fenêtre d'opportunité dans laquelle le tominersen a des effets bénéfiques dans ce groupe spécifique de personnes plus jeunes atteintes d'une maladie moins avancée.

Il est important de noter que le tominersen réduit à la fois la « mauvaise » huntingtine mutante et la « bonne » huntingtine normale, donc l'une des choses que nous devons déterminer est de savoir si les effets décevants que nous avons vus dans GENERATION HD1 étaient dus soit à la baisse de la bonne huntingtine, ou bien au médicament lui-même. Ces découvertes seront importantes non seulement pour le programme tominersen, mais pour toutes les approches de réduction de la huntingtine actuellement à l'étude, y compris les thérapies géniques.

#### **Comment Enroll-HD a-t-il aidé le programme Roche ?**

Enroll-HD a eu une influence extraordinaire dans tout cela. La MH est, bien sûr, rare, mais le domaine a énormément bénéficié de la base de données remarquablement robuste et riche qui a émergé d'Enroll-HD. Lorsque des entreprises comme Roche découvrent la MH, Enroll-HD fournit une ressource inestimable et un outil formidable. Ainsi, lorsque nous voulons évaluer quelque chose comme le tominersen, nous voulons savoir comment concevoir au mieux ces essais et comment

**« Enroll-HD offre une infrastructure et une plate-forme qui facilitent pour les entreprises leurs recherches et essais cliniques »**

évaluer les individus atteints de la MH. L'une des principales façons dont Enroll-HD a eu un impact énorme a été celle de nous éclairer sur la sélection des critères d'évaluation des essais cliniques - comment évaluez-vous si un nouveau médicament fonctionne ou non ? Enroll-HD, et le domaine plus large de la MH en général, est unique dans son ouverture au partage de données et d'idées, et être informé sur les biomarqueurs et les critères d'évaluation a été absolument vital pour notre travail.

Un autre bon exemple spécifique est la façon dont nous nous sommes associés à Enroll-HD pour recenser les centres d'étude et les participants. Enroll-HD offre une infrastructure et une

*« Bien sûr, il faut reconnaître aux participants eux-mêmes ce mérite pour avoir fait un travail aussi fantastique ! »*

plate-forme qui facilitent pour les entreprises leurs recherches et essais cliniques, et elle continue de croître et d'étendre sa portée mondiale. C'est important parce que nous voulons être en mesure de mener des essais cliniques MH non seulement aux États-Unis et en Europe, mais au-delà.

Nous devons également pouvoir accéder à un grand nombre de participants potentiels, ce qu'Enroll-HD peut offrir. Bien sûr, il faut reconnaître aux participants eux-mêmes ce mérite pour avoir fait un travail aussi fantastique ! Il est clair que dans la communauté MH, les participants et leurs familles se sont tous unis et que ce travail ne concerne pas qu'une seule entreprise et un seul essai, il s'agit du réseau de soutien et de tout le monde qui s'implique, et c'est une force qui continue de grandir !

**M**ike Panzara MD MPH est responsable de la découverte et du développement thérapeutiques chez Wave Life Sciences. Il a collaboré étroitement avec Enroll-HD pendant le développement continu de leur programme ASO.

#### Parlez-nous du programme de développement de médicaments sur la MH chez Wave.

La MH est causée par une mutation du gène huntingtine qui conduit à la production d'une forme mutante toxique de la protéine huntingtine. Étant donné que les personnes atteintes de MH ont également un gène qui produit une protéine huntingtine saine, notre objectif a été d'essayer de réduire spécifiquement la forme toxique de la huntingtine tout en permettant à la protéine utile de rester pour faire son travail, qui est de maintenir l'homéostasie [balance, ou équilibre] dans le système nerveux central.

Nous ciblons un point spécifique sur ce qu'on appelle « la transcription mutante » qui se trouverait chez un peu plus d'un tiers des personnes atteintes de MH. Notre approche utilise des oligonucléotides [courts brins d'ADN ou d'ARN] pour réduire sélectivement la protéine mutante au fur et à mesure de sa production dans l'organisme.

Nos deux premiers essais ont échoué parce que nous ne pouvions tout simplement pas avoir assez de traitement expérimental dans le cerveau des participants où la protéine mutante est produite. Nous sommes donc retournés à la case départ et avons maintenant développé une nouvelle façon de concevoir



Mike Panzara

nos composés chimiques pour potentiellement augmenter la quantité qui pourra pénétrer et atteindre le cerveau et, espérons-le, réduire la huntingtine mutante. Nous sommes au milieu d'un essai clinique de phase I/II appelé SELECT-HD testant cette hypothèse et cela progresse très bien, et nous espérons avoir des données plus tard cette année pour guider nos prochaines étapes. C'est ce que nous appelons un essai adaptatif, ce qui signifie que nous avons un comité indépendant de surveillance des données de sécurité pour examiner régulièrement les données et nous conseiller sur la posologie et le

rythme d'administration du traitement aux participants. Nous espérons que cela réduira le nombre de personnes que nous devons recruter pour répondre aux questions clés sur l'innocuité et l'efficacité.

#### Comment Enroll-HD a-t-elle joué un rôle à cet égard ?

Un élément essentiel de ces essais a été d'identifier les individus que nous pouvons sélectionner pour le traitement - un peu plus d'un tiers

*« Le travail de Wave avec Enroll-HD a été une merveilleuse collaboration dès le début »*

des personnes atteintes de MH auraient le polymorphisme mononucléotidique [SNP] que notre composé chimique cible dans leur gène huntingtine, donc malheureusement tout le monde ne peut pas participer, du moins pour l'instant. Lorsque nous trouvons quelque chose qui fonctionne dans un sous-ensemble de personnes, nous pouvons, espérons-le, étendre

cette approche à d'autres groupes de personnes. Enroll-HD est l'une des principales sources d'informations que nous avons utilisées pour identifier les personnes éligibles. Les individus sont sélectionnés et informés afin qu'ils puissent décider s'ils souhaitent participer - nous ne contactons pas les personnes directement et n'avons pas accès à leurs données.

*« Je pense que nous sommes à un point de bascule dans lequel nous allons voir de nombreuses thérapies émerger dans un avenir pas trop lointain. C'est une période extrêmement passionnante pour travailler dans le développement de médicaments dans la MH »*

Les données d'Enroll-HD ont été un outil extrêmement utile et le travail de Wave avec Enroll-HD a été une merveilleuse collaboration dès le début. Enroll-HD nous permet d'évaluer des thérapies expérimentales qui, nous l'espérons, se traduiront un jour en traitements efficaces pour la MH. Cette approche collaborative de la recherche et l'urgence dans la recherche de traitements efficaces,

comme nous pouvons le voir si facilement dans le domaine de la MH, sont uniques en médecine clinique, je pense.

### Quels développements dans le paysage de la recherche

**sur la MH au cours des 10 dernières années vous semblent particulièrement importants ?**

Nous ne devons certainement pas sous-estimer le chemin parcouru. Selon moi l'innovation et les progrès significatifs que nous avons réalisés dans le développement de biomarqueurs dans la MH se démarquent. Le développement de biomarqueurs dans

d'autres domaines neurologiques a considérablement accéléré le développement de traitements. Je pense que nous sommes à un point de bascule dans lequel nous allons voir de nombreuses thérapies émerger dans un avenir pas trop lointain. C'est une période extrêmement passionnante pour travailler dans le développement de médicaments dans la MH.

**Jim Gusella PhD est professeur de neurogénétique au Massachusetts General Hospital et à la Harvard Medical School. Il était une figure de proue des groupes de collaboration qui ont situé le gène huntingtine sur le chromosome 4 en 1983 et qui ont établi la définition résultante de la mutation responsable de chaque cas de MH en 1993. Il joue maintenant un rôle moteur au sein du consortium sur les modificateurs génétiques de la maladie de Huntington (GeM-HD) qui a utilisé plusieurs milliers d'échantillons d'ADN de participants à Enroll-HD et leurs données cliniques associées pour mener des études d'associations pangénomiques et identifier les « gènes modificateurs » qui peuvent affecter l'âge auquel les mouvements involontaires apparaissent chez les personnes atteintes de la MH.**



Jim Gusella

qui ont un impact sur l'évolution de la maladie. Nous examinons ceux qui ont un impact sur le moment de la première apparition des symptômes et sur leur vitesse de variation - nous les appelons « modificateurs génétiques » - et ce travail est essentiel pour le développement de nouveaux traitements.

### Comment Enroll-HD a-t-elle contribué à la recherche de modificateurs génétiques dans la MH ?

Lorsque vous travaillez en génétique humaine, vous avez besoin de deux choses. Premièrement, pour comprendre ce qui se passe normalement avec les gènes dans la population générale, et il y a des efforts dans le monde entier pour définir cette variation génétique normale. Deuxièmement,

si vous voulez comprendre ces processus dans une maladie spécifique, telle que la MH, vous devez être en mesure de les examiner dans une population atteinte de cette maladie. Dans la MH, nous avons besoin d'un très grand nombre de personnes si nous voulons voir les effets des modificateurs génétiques. Aucune institution ou groupe de recherche ne verra jamais suffisamment de personnes atteintes de la MH pour pouvoir le faire.

En étant capable de fournir des données provenant d'un très grand nombre d'individus, caractérisés et définis par des



23+

Pays participants



investigateurs cliniques experts qui comprennent très bien la maladie, Enroll-HD a réuni ce qui est nécessaire pour soutenir la recherche. En rassemblant de telles quantités de données et en

répondant aux exigences de ce dont GeM-HD a besoin, nous avons pu identifier un certain nombre de gènes modificateurs différents au cours de la dernière décennie. Enroll-HD a eu un impact énorme. La combinaison du nombre de participants et de l'utilisation d'évaluations standardisées permet des analyses statistiques puissantes sur de grands groupes d'individus.

#### Quel avenir pour le consortium GeM-HD et Enroll-HD ?

En travaillant avec Enroll-HD, notre objectif est maintenant de découvrir puis de caractériser comment différents modificateurs génétiques peuvent affecter les différents signes et symptômes de la MH. Nous voulons également étendre notre travail au-delà des populations européennes [ce qui inclut les Nord-Américains d'origine européenne], et encore une fois, Enroll-HD fournira des données.

La communauté MH est vraiment exceptionnelle en ce qui concerne sa participation à la recherche et sa contribution à trouver la solution définitive à la maladie. Enroll-HD est essen-

*«Enroll-HD a eu un impact énorme... un grand nombre de participants et... des évaluations standardisées qui permettent des analyses statistiques puissantes sur de grands groupes d'individus»*

*«Enroll-HD est essentiel pour le développement futur des traitements de la MH»*

tiel pour le développement futur des traitements de la MH.

#### Comment pensez-vous qu'Enroll-HD a fait avancer la recherche plus généralement dans le domaine ?

Les succès que nous avons vus dans

la MH au fil des ans ont, à l'origine, déclenché un torrent d'études qui ont finalement conduit au Projet Génome Humain, dont l'idée était de cartographier tous les gènes de la maladie et la variation génétique dans tout le génome. La recherche sur la MH est toujours à l'avant-garde en ce qui concerne la modification génétique et l'interaction génétique qui sont vraiment mises en évidence lorsqu'il y a quelque chose de significatif à rechercher, c'est-à-dire quelque chose

qui modifie l'évolution de la maladie. Je pense que l'avenir de la génétique des maladies courantes sera de définir les interactions et les sous-groupes comme nous le faisons actuellement avec la MH.

Le succès d'Enroll-HD à fournir une ressource combinée pour la MH et les succès de la recherche de ces dernières années mettent en évidence la valeur de cette approche pour différentes organisations de lutte contre la maladie. Il a fallu accumuler les succès pour convaincre les gens - mais je pense que cela en valait la peine.

**D**arren Monckton BSc PhD est professeur de génétique humaine à l'Université de Glasgow, Royaume-Uni, et membre du consortium GeM-HD. Ses recherches portent sur la génétique de la MH et d'autres maladies rares héréditaires, elles ont largement utilisé les données cliniques et la collection d'échantillons biologiques d'Enroll-HD.

#### Parlez-nous de vos recherches.

Nous essayons de comprendre le fondement génétique qui explique pourquoi le début de la maladie et les symptômes varient entre les individus atteints de MH. Nous savons que la première cause de la maladie est l'expansion de la répétition CAG dans le gène huntingtine - et que, globalement, plus une personne hérite de répétitions CAG, plus son âge d'apparition des symptômes est précoce et plus ses symptômes sont graves. Mais il y a encore beaucoup de variations entre les individus, et deux individus héritant du même nombre de répétitions ne débiteront pas nécessairement la maladie en même temps. L'idée générale est que la compréhension de ces différences génétiques chez les individus peut aider à révéler de nouvelles pistes d'intervention thérapeutique.



*Darren Monckton et sa prise du jour !*

#### Quelles ont été vos principales découvertes au cours des 10 dernières années ?

Nous savons depuis longtemps que le nombre de répétitions CAG change d'une génération à l'autre et que l'héritage de



plus de répétitions entraîne généralement un âge de début plus précoce. Ils peuvent également changer tout au long de la vie de l'individu, grossissant fréquemment, et on pensait généralement que ce processus pouvait contribuer à aggraver la maladie avec le temps.

Au cours des 10 dernières années, nous sommes passés de l'hypothèse que ces changements dans le nombre de répétitions CAG aggravent probablement l'évolution de la MH à la possibilité d'être en mesure de le confirmer avec des données directes. Cela a été un énorme pas en avant dans la compréhension du processus pathologique, et les études humaines qui ont été facilitées par Enroll-HD nous ont permis d'en arriver là.

### **Pourriez-vous expliquer un peu plus comment Enroll-HD a joué un rôle ?**

Les modèles animaux ont été essentiels à notre compréhension de la biologie de la MH et de ce qui pourrait être important chez l'Homme. Mais pour répondre à ce qui est vraiment important chez l'Homme, nous devons analyser les humains. Grâce à Enroll-HD, nous avons un très grand nombre de personnes atteintes de MH qui ont été bien caractérisées cliniquement et qui ont fourni des échantillons biologiques, y compris de l'ADN. Soutenu par les développements technologiques, l'immense base de données Enroll-HD nous permet de mener des études qui ne seraient pas possibles autrement.

Nous savons que l'expansion des répétitions CAG provoque la MH, et les modificateurs génétiques affectent alors la gravité de la maladie (voir l'interview de Jim Gusella). Donc, si quelqu'un hérite, disons, de 45 répétitions CAG, dans le cerveau cela va augmenter lentement à un rythme qui est modifié par la variation génétique des gènes dits de réparation de l'ADN [qui se sont avérés être des gènes modificateurs].

Nous ne pouvons pas facilement étudier cela directement dans le cerveau car cela ne peut être fait que post-mortem. Ainsi, en utilisant les données d'individus dans Enroll-HD, nous avons pu mesurer la rapidité avec laquelle le nombre de répétitions CAG augmente dans les cellules sanguines tout au long de la vie. L'effet dans les cellules sanguines est relativement subtil par rapport à la façon dont il change dans le cerveau. Néanmoins, nous avons pu montrer que

*« Pour répondre à ce qui est vraiment important chez l'Homme, nous devons analyser les humains »*

*« Il s'agit, sans aucun doute, d'un effort d'équipe qui comprend des familles MH, des scientifiques fundamentalistes et des cliniciens, ainsi que ceux qui travaillent dans les domaines pharmaceutique et biotechnologique »*

le degré d'expansion des CAG était essentiellement proportionnel à l'âge d'un individu et au nombre de répétitions avec lesquelles il a commencé. Nous pensons que ce que nous voyons dans le sang reflète ce qui se passe dans le cerveau, et d'autres données d'Enroll-HD nous montrent que les mêmes variantes génétiques dans les gènes de réparation de l'ADN associées à des symptômes cliniques plus graves sont également associées à une plus grande expansion de répétitions CAG.

La réparation de l'ADN est désormais fermement dans le viseur des entreprises de développement de médicaments en tant que cible d'intervention thérapeutique - il s'agit d'une avancée spectaculaire par rapport à où nous en étions il y a 10 ans.

### **Que pensez-vous que l'avenir pourrait réserver à la recherche sur la MH ?**

Je pense qu'il sera essentiel de mieux comprendre l'histoire naturelle de la MH. Du point de vue de la recherche, nous devons mener des essais cliniques avec des personnes qui ne présentent pas nécessairement les symptômes manifestes que nous voyons aux derniers stades de la maladie. Enroll-HD sera vraiment important pour faire avancer cela, étant donné que la possibilité de participer est ouverte à tous, qu'ils soient atteints ou à risque de MH.



**106** +

Articles scientifiques publiés

### **Qu'est-ce qui vous semble le plus important à propos d'Enroll-HD ?**

En tant que généticien en génétique humaine, pouvoir accéder aux riches données génétiques de milliers d'individus fournies par Enroll-HD est incroyable. Cela nous permet de poser des questions que nous ne pourrions tout simplement pas poser autrement. Cela peut sembler un peu geek, mais le simple fait d'avoir ce nombre de participants et des graphiques avec des milliers de points est sans précédent d'un point de vue analytique, et c'est également sans égal dans d'autres maladies rares.

Notre capacité à générer des données génétiques a rapidement augmenté ces dernières années, et les données cliniques d'Enroll-HD nous permettent de rassembler tout cela d'une manière vraiment efficace. C'est vraiment passionnant en tant que scientifique de pouvoir utiliser ces données. Espérons

que ce travail améliorera la vie des personnes atteintes de la MH grâce au développement de nouvelles thérapies. C'est un honneur d'avoir accès à des données qui peuvent en faire une possibilité très réelle.

Je pense que l'idée que des milliers de familles MH sont prêtes à contribuer à Enroll-HD est vraiment exaltant pour nous en

tant que scientifiques. Il s'agit, sans aucun doute, d'un effort d'équipe qui comprend des familles MH, des scientifiques fondamentalistes et des cliniciens, ainsi que ceux qui travaillent dans les domaines pharmaceutique et biotechnologique. Ce que nous avons avec Enroll-HD est une ressource unique incroyable pour faire avancer la recherche indispensable dans ce domaine.

En tant que plateforme de recherche clinique, Enroll-HD soutient des programmes de recherche supplémentaires. Celles-ci incluent des études imbriquées telles que PACE-HD, DOMINO-HD et HDClarity qui se conjuguent avec les visites annuelles Enroll-HD ; cela réduit la charge pour les participants tout en maintenant le recueil de données de haute qualité et les avantages logistiques d'Enroll-HD.

**M**onica Busse PhD est professeure au Centre for Trials Research de l'Université de Cardiff, au Royaume-Uni, et kinésithérapeute agréée. Elle a dirigé plusieurs études observationnelles et interventionnelles multicentriques liées à l'activité physique, à l'entraînement cognitif et à la mobilité dans la MH, dont beaucoup ont façonné les directives cliniques internationales de kinésithérapie et d'ergothérapie fondées sur des preuves.

#### Comment avez-vous été impliquée dans Enroll-HD ?

Nos études PACE-HD et DOMINO-HD ont toutes deux été imbriquées dans Enroll-HD. PACE-HD est maintenant terminée et constituait notre première tentative d'intégration d'une étude en liant les données de nos interventions et de nos évaluations fonctionnelles aux données d'Enroll-HD. DOMINO-HD est toujours en cours et c'est une étude purement observationnelle portant sur une gamme de facteurs liés au mode de vie, notamment l'activité physique, le sommeil et la nutrition.



**27 899** +

Participants déjà inclus

Il y a de très bonnes raisons de vouloir intégrer des études sur le mode de vie dans

la plateforme Enroll-HD. Les gens savent que rester actif, avoir une alimentation équilibrée et dormir suffisamment est probablement bon pour eux. Cela rend plus difficile pour les chercheurs la conduite d'études contrôlées et au cours des 10



Monica Busse avec ses enfants, Kate et Max

dernières années, nous avons compris l'importance d'essayer de trouver de meilleures façons d'évaluer l'impact des facteurs liés au mode de vie dans la MH. Dans PACE-HD, nous avons proposé à un sous-groupe de participants une intervention de coaching d'activité physique sur mesure pendant que d'autres continuaient leurs activités habituelles. Nous voulions savoir comment utiliser au mieux une plateforme comme Enroll-HD pour évaluer ce type d'intervention. Cela a très bien fonctionné avec des résultats vraiment intéressants.

#### De quelle manière Enroll-HD a-t-elle été bénéfique pour votre recherche ?

Grâce à Enroll-HD, nous avons pu recruter plus rapidement et plus efficace-

ment en disposant à l'avance d'informations sur les participants potentiels et en accédant à des données dont nous savions qu'elles avaient été collectées conformément aux directives internationales. De plus, le sens de la communauté qui fait partie d'Enroll-HD signifiait que nous pouvions promouvoir l'étude plus largement et l'équipe d'Enroll-HD nous a aidés à vérifier les données d'une manière que nous n'aurions pas pu faire nous-mêmes. Il est fantastique de travailler avec l'équipe Enroll-HD et l'infrastructure a déjà fait ses preuves.

La robustesse autour des processus de recherche est essentielle pour moi. Prenons, par exemple, les normes requises pour les évaluations réalisées - c'est vraiment important, en particulier avec une évaluation qui porte sur les mouvements involontaires ou qui est sujette à interprétation. Enroll-HD fournit des normes et une certification établies pour la manière dont les

évaluations sont menées afin de garantir que les données soient aussi valides que possible.

Compte tenu de la confiance que les familles MH nous accordent en termes de temps et de contribution, nous avons l'obligation de leur rendre en retour. Une partie très importante de ce qu'Enroll-HD nous a permis de faire est de partager nos données avec la communauté scientifique.

### Comment pensez-vous qu'Enroll-HD a changé le paysage de la recherche sur la MH au cours des 10 dernières années ?

Je pense qu'Enroll-HD a complètement transformé la manière dont la recherche sur la MH est menée. Les investigateurs comme moi peuvent se présenter et l'équipe Enroll-HD qui écoute et suggère des moyens d'aider. Ils travaillent très dur pour rendre la recherche possible avec le soutien de l'infrastructure Enroll-HD. Enroll-HD a été le ciment qui nous a tous unis grâce à son réseau, ainsi qu'à travers la communication et la sensibilisation.

*« Enroll-HD a été le ciment qui nous a tous unis grâce à son réseau, ainsi qu'à travers la communication et la sensibilisation »*

*« Enroll-HD a créé une communauté de familles, de chercheurs, de cliniciens et d'autres professionnels de santé qui travaillent tous ensemble »*

Je ne pense pas que vous puissiez sous-estimer la valeur d'Enroll-HD, et en particulier la disponibilité des données sur l'histoire naturelle, pour permettre aux entreprises pharmaceutiques d'étudier les trajectoires de la maladie au fil du temps. Enroll-HD est

utile aux personnes atteintes de MH pour soutenir leur participation aux essais cliniques, ainsi qu'aux entreprises pharmaceutiques pour recruter les personnes appropriées pour leurs études spécifiques.

### Qu'est-ce qui vous a le plus impressionnée dans votre travail avec Enroll-HD ?

Pour moi, les moments les plus impressionnants sont lorsque que nous voyons les familles, les scientifiques et tout le monde ensemble lors des réunions plénières. Je pense que pour les personnes travaillant dans d'autres maladies, Enroll-HD établit une norme. Enroll-HD a créé une communauté de familles, de chercheurs, de cliniciens et d'autres professionnels de santé qui travaillent tous ensemble. Tout le monde est accueilli, valorisé et a un rôle à jouer. Je me sens incroyablement chanceuse d'avoir fait partie du monde MH ces 15 dernières années !

**Ed Wild MA MB BChir FRCP PhD** est professeur de neurologie à l'University College de Londres, neurologue consultant au National Hospital for Neurology and Neurosurgery de Queen Square à Londres, directeur associé du Huntington's Disease Centre de l'UCL et l'investigateur principal d'HDClarity.

### Qu'est-ce qu'HDClarity et pourquoi est-ce important ?

HDClarity est la première collection multinationale et multicentrique de liquide céphalo-rachidien (LCR) dans la MH. Le LCR est le liquide transparent qui entoure et soutient le cerveau et la moelle épinière, et, par conséquent, c'est une source d'informations vraiment précieuse sur la MH que nous ne pouvons pas obtenir de personnes vivantes par d'autres moyens.

Les échantillons de LCR nous ont permis de montrer que le médicament tominersen fait ce que nous voulons qu'il fasse - c'est-à-dire réduire la huntingtine - et ils ont façonné le développement des premiers essais dans lesquels le tominersen a été



Ed Wild

administré à des personnes atteintes de MH. Le LCR est donc très important pour l'étude des biomarqueurs, qui sont des éléments que nous pouvons mesurer et qui nous renseignent sur le corps humain ou sur une maladie, ou sur la manière dont un médicament affecte le corps. Les biomarqueurs de la MH peuvent vraiment nous aider à avancer plus rapidement vers des traitements efficaces.

### Alors, comment Enroll-HD et HDClarity sont-elles liées ?

HDClarity est l'une des plus grandes études imbriquées utilisant Enroll-HD comme base, elle compte actuellement 28 sites actifs et nous avons déjà collecté plus de 700 échantillons de LCR. Les évaluations de base pour HDClarity passent par Enroll-HD, et nous utilisons le même portail internet pour enregistrer nos données HDClarity, donc tout est cohérent et sécurisé.

Même si la MH est une maladie rare, il ne nous a fallu que cinq ans pour passer de zéro à environ 700 échantillons, et une

grande partie de ce succès est due à la taille et à la portée de la plateforme Enroll-HD. Par exemple, un gros travail est la traduction des informations et du matériel HDClarity dans de nouvelles langues, et la plate-forme Enroll-HD est automatiquement accompagnée d'une grande partie de cette traduction déjà intégrée. Enroll-HD offre également beaucoup plus avec tout ce qu'il y a derrière comme les équipes techniques et de monitoring, et les coordinateurs des zones linguistiques qui nous aident pour des choses comme les discussions avec les comités d'éthique et les questions culturelles sur des centres spécifiques.

*«Enroll-HD et tout ce qu'elle offre font envie aux chercheurs sur les maladies rares du monde entier en raison de sa taille, de sa cohérence et de l'ampleur de sa participation»*

Dans le domaine de la recherche, la MH est souvent considérée comme pionnière en matière de réseaux et de collaborations mondiales. Naturellement, Enroll-HD et tout ce qu'elle offre font envie aux chercheurs sur les maladies rares du monde entier en raison de sa taille, de sa cohérence et de l'ampleur de sa participation.

#### Comment pensez-vous que les soins ont été affectés par Enroll-HD ?

La recherche et les soins cliniques sont étroitement intégrés dans Enroll-HD - les personnes peuvent ne pas être systématiquement évaluées pour des problèmes de santé mentale ou cognitifs dans une consultation MH, mais elles le sont dans le cadre d'Enroll-HD. Si quelque chose sur les tests d'Enroll-HD signale un problème potentiel, cela peut constituer une base de discussion utile entre le participant et l'équipe clinique. Pour les personnes participant sans symptôme moteur, des problèmes qui n'auraient peut-être pas été remarqués ou discutés autrement peuvent être portés à l'attention de l'équipe clinique, et c'est l'occasion pour nous de prodiguer des soins, des conseils ou des informations à des personnes qui habituellement peuvent laisser passer plusieurs années entre les visites ou n'ont peut-être pas cherché à être adressées à une consultation MH.

*«Le développement de médicaments pour les maladies rares sera toujours difficile, mais l'énorme base de données Enroll-HD... attire vraiment les entreprises pharmaceutiques vers la MH»*

#### Comment pensez-vous que le paysage de la recherche sur la MH a changé au cours des 10 dernières années ?

L'un des principaux changements, je pense, est que nous sommes devenus beaucoup plus organisés, non seulement dans

la façon dont nous menons la recherche à l'échelle mondiale, mais aussi dans notre hiérarchisation. De toute évidence, le plus grand exemple de cela est l'avènement des thérapies réduisant la huntingtine.

J'ai eu l'honneur d'administrer la première dose de tominersen à un participant à la recherche en 2015, et c'était le résultat d'au moins une décennie de développement de ce médicament, du laboratoire à l'expérimentation animale, jusqu'au premier essai sur l'homme. Bien que l'essai de phase III de tominersen, GENERATION HD1, ne s'est pas terminé comme nous l'avions espéré (voir l'article de Lauren Boak), il s'agissait du plus grand essai jamais réalisé dans la MH; et l'accomplissement le plus spectaculaire et remarquable a été la rapidité avec laquelle nous avons été capable d'inclure 800 participants. Cela est dû en grande partie à l'organisation et à l'infrastructure d'Enroll-HD.

Le développement de médicaments pour les maladies rares sera toujours difficile, mais l'énorme base de données Enroll-HD qui peut montrer combien de personnes sont potentiellement disponibles pour participer à des essais dans chaque centre, ainsi que leurs données cliniques associées, attire vraiment les entreprises pharmaceutiques vers la MH. Chaque effort qui est fait apporte un tout petit peu de munitions à notre lutte contre la MH - et nous savons que cela fonctionne, que cela produit d'énormes bénéfices scientifiques, nous rapprochant un peu plus du jour où nous pourrons célébrer que la MH devient une maladie traitable.

**Enroll!** est une publication de CHDI Foundation, Inc., une organisation de recherche biomédicale à but non lucratif exclusivement dédiée au développement collaboratif de thérapies qui bénéficieront considérablement aux personnes touchées par la maladie de Huntington. Dans le cadre de cette mission, la Fondation CHDI finance et gère Enroll-HD. Plus d'informations peuvent être trouvées sur : [www.chdifoundation.org](http://www.chdifoundation.org)

**Editeur: Simon Noble, PhD**

**Rédactrice scientifique principale : Catherine Deeprose**

**Traducteurs : Eric Decorte et Laurent Paterski**

**Mise en page : Gabriele Stautner, artifox.com**

**Enroll!** est sous licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0



Unported License. Cela signifie que tout le monde peut prendre le contenu de **Enroll!** et le réutiliser partout, tant qu'ils mentionnent **Enroll!** et fournissent un lien vers [www.enroll-hd.org](http://www.enroll-hd.org)