



RÉVOLUTION (S)

Conférence de presse scientifique Téléthon 2019

DOSSIER DE PRESSE

Contacts Presse :

Stéphanie Bardon – Marion Delbouis - 01 69 47 12 78 / 01 69 47 29 01
sbardon@afm-telethon.fr / mdelbouis@afm-telethon.fr

THÉRAPIE GÉNIQUE :

UNE VÉRITABLE RÉVOLUTION MÉDICALE EST NÉE

2019 marque le début d'une nouvelle ère de la médecine. Après son premier succès, en 1999, dans des immunodéficiences sévères (bébé-bulles), la thérapie génique, qui utilise les gènes comme médicament, peut, en une seule injection, vaincre des maladies longtemps considérées comme incurables. Maladies rares du système immunitaire, du sang, de la vision, et désormais du muscle, la thérapie génique s'est transformée, en 30 ans, en médicament et change la vie des malades. En effet, des enfants alors condamnés à vivre dans une bulle stérile sont devenus des adultes en parfaite santé. Des bébés privés de force tiennent assis, certains font même de premiers pas. Des adultes ont été libérés de transfusions sanguines, indispensables à leur survie avant traitement. Pour d'autres, le paysage s'est éclairci, leur permettant parfois même de revoir des choses que la maladie avait effacé. Et ça n'est que le début. Cette médecine très innovante, audacieuse, qui porte aujourd'hui ses fruits notamment grâce aux fonds investis par l'AFM-Téléthon (près de 700 millions d'euros) est née pour vaincre les maladies rares mais concernera, demain, des maladies beaucoup plus fréquentes comme la dégénérescence liée à l'âge (DMLA), Parkinson, Alzheimer et d'autres formes de cancer et des milliers de malades à travers le monde.

Aujourd'hui, 8 médicaments de thérapie génique ont reçu une autorisation de mise sur le marché :

- **Strimvelis®** pour ADA-SCID (un déficit immunitaire)
- **Kymriah®** pour la leucémie aigüe lymphoblastique B et le lymphome B à grandes cellules (cancers)
- **Yescarta®** pour le lymphome B à grandes cellules (cancer)
- **Imlygic®** pour le mélanome (cancer)
- **Luxturna®** pour l'amaurose de Leber (maladie de la rétine)
- **Zolgensma®** pour l'amyotrophie spinale (maladie neuromusculaire)
- **Zynteglo®** pour la bêta-thalassémie (maladie du sang)
- **Zalmoxis®** en appoint des transplantations de cellules souches du sang

La FDA, agence du médicament américaine, prévoit que 40 médicaments de thérapie génique seront mis sur le marché d'ici 2022.

UN PREMIER MÉDICAMENT DE THÉRAPIE GÉNIQUE POUR UNE MALADIE NEUROMUSCULAIRE

L'AMYOTROPHIE SPINALE EN BREF

L'amyotrophie spinale est une maladie génétique rare neuromusculaire qui touche les neurones moteurs entraînant une atrophie progressive des muscles. Elle concerne plus de 120 naissances par an et se décline en trois types dont le plus grave (type 1) emporte les enfants avant l'âge de deux ans.

Du combat des familles au premier médicament de thérapie génique

L'histoire de la première thérapie génique pour une maladie neuromusculaire illustre parfaitement le chemin parcouru depuis le 1^{er} Téléthon.

Tout commence en 1986 quand 14 familles concernées par l'amyotrophie spinale se rassemblent au sein de l'Association et lancent la coopération entre les malades, les chercheurs et les médecins. Elles lanceront au lendemain du 1^{er} Téléthon une vaste collecte d'ADN de plus de 150 familles. En 1989, à l'hôpital Necker, est créé, avec le soutien de l'AFM, le centre de génétique médicale dirigé par Arnold Munnich et Jean Frézal, dans lequel travaille la jeune chercheuse Judith Melki. En avril 1990, elle localise l'anomalie sur le bras long du chromosome 5 et démontre que les trois types d'amyotrophie spinale sont dus au même gène. En 1992 et 1993, Généthon réalise les premières cartes du génome humain qui permettent à la chercheuse d'avancer plus vite vers l'identification de l'anomalie génétique. En 1995, l'équipe de Judith Melki, soutenue par l'AFM-Téléthon, identifie le gène SMN responsable de la maladie. Une découverte qui ouvre la voie des thérapeutiques.

En 2004, Martine Barkats et son équipe débutent à Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, les premiers travaux de thérapie génique pour cette maladie. La chercheuse démontre l'efficacité du vecteur de thérapie génique AAV9-SMN et de son administration par voie systémique dans le système nerveux central chez des souris modèles de la maladie en 2009 (*Molecular Therapy*) et en 2011 (*Human Gene Therapy*). En une seule injection par voie intraveineuse, le vecteur-médicament est capable de passer la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre le système nerveux. Les souris traitées présentaient une augmentation spectaculaire, revenue quasiment à la normale de leur durée de vie.



En 2015, les essais, menés par la société de biotechnologies américaine AveXis, débutent chez les enfants aux Etats-Unis. En moins de deux ans la démonstration de l'efficacité du traitement, qui utilise la technologie née à Généthon, est faite : 15 bébés, âgés de moins de 9 mois ont traités, et tous ont atteints l'âge de 13,6 mois (alors que sans traitement, seuls 25% des nourrissons atteints de SMA de type 1 survivent à 13,6 mois) et leurs fonctions motrices ont été améliorées. Ils sont capables de respirer, manger et s'asseoir sans aide, de tenir debout, et pour certains traités très tôt après la naissance, de marcher !



Découvrez l'histoire d'Evelyn, l'un des premiers bébés traités par thérapie génique au NationwideChildrens Hospital. 3 ans après le traitement, Evelyn évolue comme toutes les petites filles de son âge.

<https://www.youtube.com/watch?v=yRrqbvUv6gQ>



Le premier médicament de thérapie génique pour une maladie neuromusculaire a ainsi reçu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, le 24 mai dernier, pour les enfants âgés de moins de deux ans, quel que soit le type de la maladie et y compris en traitement pré-symptomatique. Les discussions sont en cours avec l'agence européenne du médicament. Grâce au système unique d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), 5 bébés français ont pu en bénéficier depuis juin dernier.

Depuis plus de 20 ans, l'AFM-Téléthon soutient des dizaines d'équipes de recherche et a engagé plusieurs dizaines de millions d'euros dans la recherche sur l'amyotrophie spinale.

Comment sont fixés les prix des médicaments ?

En France, le prix et le remboursement d'un médicament dépendent de son efficacité thérapeutique, du progrès apporté par rapport aux autres traitements existants, de son coût au regard des bénéfices qu'il apporte à la collectivité en termes de santé.

Dans la licence accordée à AveXis pour la commercialisation du Zolgensma®, Généthon a négocié une clause indiquant que le prix ne doit pas être un frein à l'accès des malades au traitement.

Cette clause, une première dans ce type d'accord, engage le laboratoire AveXis à négocier et à ne pas refuser de commercialiser son produit en France au prétexte que le prix proposé par le Comité économique des produits de santé (CEPS) ne serait pas suffisant. En ce sens, elle a pour objectif de limiter les risques d'exigence de prix anormalement inflationnistes. Son but est de garantir un accès à tous les patients Français et dans des conditions de prix plus favorables.

Témoignage



famille

Hyacinthe a seulement 7 mois quand les médecins lui diagnostiquent la forme la plus grave d'amyotrophie spinale, une maladie rare qui le prive de force et met sa vie en danger. Peu de temps après, les médecins proposent à Cédric et Mathilde, ses parents, de faire bénéficier Hyacinthe de la thérapie génique dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation. À 10 mois, le bébé reçoit son traitement à l'hôpital Necker. *« Après l'injection, nous avons rapidement vu les premiers effets de la thérapie génique : ses petits doigts s'écartaient plus. Peu à peu, Hyacinthe est devenu plus agile, sa motricité fine s'est améliorée »* s'émeut Cédric, son papa. Depuis, les progrès sont quotidiens. Une deuxième naissance pour Hyacinthe et sa

Témoignage à retrouver SAMEDI 7 décembre à 10H sur France 2 dans l'émission « Le temps des traitements » et à partir de 21h dans « La Grande Fête du Téléthon »

Dépistage néo-natal : un enjeu vital !

Actuellement, le dépistage néo-natal repose sur l'identification de marqueurs biologiques simples grâce au fameux test de Guthrie, l'analyse de quelques gouttes de sang permettant d'identifier un dysfonctionnement, avant même l'apparition de signes cliniques. Pour certaines maladies, ces marqueurs n'existent pas, mais un test génétique simple et peu coûteux est possible. Il s'agit de rechercher uniquement l'anomalie génétique à l'origine de la maladie (et non d'effectuer une cartographie totale du génome). **Or, en France, l'encadrement réglementaire très contraignant de tels tests ne permet pas leur utilisation opérationnelle dans le cadre d'un dépistage auprès de tous les nouveaux nés. Il est donc urgent de faire évoluer le cadre législatif.**



En effet, des traitements innovants arrivent pour certaines maladies génétiques. C'est le cas notamment pour l'amyotrophie spinale, une maladie neuromusculaire mortelle qui concerne 120 naissances par an et pour laquelle deux thérapies (thérapie génique et pharmaco-génétique) sont disponibles. Et l'on sait que ces traitements sont d'autant plus efficaces s'ils sont administrés précocement, avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. **L'impossibilité d'effectuer un dépistage systématique à la naissance est donc clairement une perte de chance pour les bébés qui naissent aujourd'hui.**

UNE THÉRAPIE GÉNÉTIQUE POUR UNE NOUVELLE MALADIE DU SANG : L'ANÉMIE DE FANCONI

L'ANÉMIE DE FANCONI EN BREF

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare du sang liée à un défaut de la réparation de l'ADN entraînant notamment une faiblesse de la production des cellules sanguines par la moelle osseuse, indispensables notamment à l'efficacité du système immunitaire. Elle se caractérise par une fatigue importante, une susceptibilité élevée aux infections et génère un risque 4000 fois supérieur de développer une leucémie aiguë ou des cancers. La prévalence est estimée à 1/300.000 naissances, soit environ 200 à 250 malades en France avec des atteintes génétiques diverses.

OBJECTIF : REPEULER LE SYSTEME SANGUIN DES PATIENTS TRAITES AVEC DES CELLULES FONCTIONNELLES.

Le 9 septembre, des équipes espagnoles annonçaient les premiers résultats de l'essai de thérapie génique de phase I/II mené en Espagne chez 4 patients atteints d'Anémie de Fanconi, une maladie rare du sang (*Nature Communications*). Le vecteur-médicament de thérapie génique a été conçu et développé en collaboration avec Généthon et a été produit par la plateforme industrielle française YposKesi. Il a permis de corriger les cellules qui, une fois réinjectées, se développent progressivement dans la moelle osseuse des 4 patients traités. Après 3 ans de recul, les chercheurs ont constaté que plus de la moitié des cellules sanguines étaient « saines », c'est-à-dire corrigées du défaut génétique, chez l'un des jeunes patients et progressaient à des niveaux plus partiels chez les autres, permettant ainsi de stabiliser la chute des globules blancs. Autre grande avancée, pour la première fois dans une maladie du sang, les chercheurs sont parvenus à faire de la thérapie génique sans recourir à la chimiothérapie, trop agressive pour les malades atteints d'anémie de Fanconi.

Ces travaux prometteurs s'appuient sur l'expertise d'Anne Galy qui travaille, depuis plus de dix ans, à la conception et au développement de thérapies innovantes pour les maladies du système immunitaire et du sang à Généthon.

Généthon a engagé 1.2M € dans la recherche et développement de ce médicament de thérapie génique. En 2019, la thérapie génique de la bêta-thalassémie, une autre maladie du sang, a reçu une autorisation de mise sur le marché en Europe. L'AFM-Téléthon avait contribué au financement de l'essai clinique de phase I qui avait permis de démontrer l'efficacité de la thérapie génique.

Témoignage



Charlie a un grand frère, Hugo, qui, développe soudain une fièvre inexpiquée. Quelques jours plus tard, les examens révèlent une moelle osseuse pauvre en cellules souches sanguines. Le diagnostic est posé simultanément pour les deux enfants : ils sont atteints d'une anémie de Fanconi, une maladie rare du sang. Aurélien, le papa, veut tout connaître de cette maladie et des thérapeutiques proposées à travers le monde. Il découvre qu'un essai de thérapie génique est en préparation en Espagne.

« Nous avons rapidement compris que Charlie serait une candidate idéale à l'essai car elle est très jeune, avec des cellules peu touchées par la maladie. Hugo, quant à lui, va bénéficier d'une greffe de moelle osseuse ».

Fin avril 2019, Charlie reçoit le traitement en Espagne. « Quand on lui a réinjecté ses cellules modifiées, c'était vraiment magique, un moment particulier » confie Cécile, sa maman. « Si les médecins observent que le gène introduit dans les cellules de Charlie prend le pas sur l'ensemble des cellules, ce sera pour le corps médical et, pour nous, une réussite. ».

Témoignage à retrouver samedi 7 décembre à 10H sur France 2 dans l'émission « Le temps des traitements » et à partir de 21h dans « La Grande Fête du Téléthon »

GENETHON, UN LABORATOIRE A LA POINTE DE LA THERAPIE GENIQUE

Créé en 1990 par l'AFM-Téléthon, Généthon a d'abord marqué de son empreinte la génétique mondiale en réalisant les premières cartes du génome humain. Aujourd'hui, sa mission est la conception et le développement de médicaments de thérapie génique pour des maladies rares.

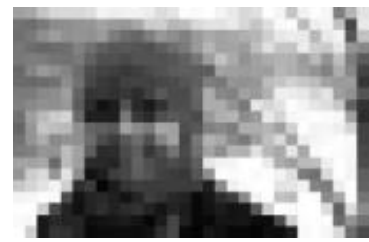
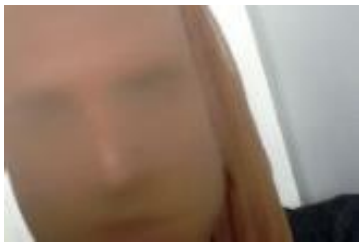
- Recherche et développement : conception d'approches thérapeutiques et évaluation préclinique et clinique de produits de thérapie génique pour les maladies rares
- Développement de technologies innovantes pour la vectorisation, la bioproduction et le contrôle de produits de thérapie génique, évaluation et contrôle de la réponse immunitaire.
- Essais cliniques : conception, promotion, élaboration des dossiers réglementaires d'essais cliniques et suivi.

180 experts imaginent, conçoivent, développent des médicaments de thérapie génique pour des maladies neuromusculaires, des déficits immunitaires, des maladies du sang, de la vision et du foie. **1 médicament de thérapie génique utilisant une technologie née dans ses laboratoires est sur le marché et 7 autres candidats-médicaments de thérapie génique sont à l'essai dans le monde. D'autres sont en préparation pour 2020 et 2021.**

UNE THÉRAPIE GÉNIQUE POUR RESTAURER LA VISION (NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER)

LA NEUROPATHIE OPTIQUE DE LEBER EN BREF

La Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie génétique rare de l'œil, due à l'anomalie d'un gène mitochondrial. Elle provoque une altération des cellules nerveuses qui composent le nerf optique entraînant une perte brutale et soudaine de la vision centrale dans le premier œil, puis le second est atteint à son tour de manière irréversible. Elle survient généralement chez des adolescents et des jeunes adultes entre 15 et 30 ans. La maladie serait à l'origine de la cécité chez environ 1400 à 1500 personnes par an aux Etats-Unis et en Europe.



GS010, UN TRAITEMENT PROMETTEUR

Des malades ont pu bénéficier d'un traitement de thérapie génique dans le cadre d'essais cliniques menés par la société française GenSight Biologics. Cette avancée est issue des recherches fondamentales menées il y a plus de dix ans par une équipe de l'Institut de la vision. Une véritable prouesse scientifique car l'anomalie à corriger ne se situe pas dans le noyau de la cellule comme pour la plupart des maladies traitées par thérapie génique, mais dans la mitochondrie, ces petites usines qui produisent l'énergie de la cellule. GenSight Biologics utilise une technologie unique, brevetée et exclusive, basée sur l'utilisation d'une séquence de ciblage mitochondrial, qui, associée au gène d'intérêt permet de l'adresser spécifiquement à l'intérieur de la mitochondrie, pour y produire la protéine fonctionnelle. En collaboration avec Généthon, les chercheurs ont démontré l'efficacité de cette thérapie génique chez le modèle animal.

GenSight Biologics engage alors le développement de cette thérapie génique et, en 2015, le premier essai clinique démarre en Europe et aux USA. Cinq ans plus tard, les résultats sont là : on observe une amélioration de la vision, durable et cliniquement significative tant en termes d'acuité visuelle que de sensibilité aux contrastes. Les malades traités constatent une amélioration dans leur capacité à accomplir des activités faisant appel à leur vision de près, comme de loin. Au total, près de 80 patients ont bénéficié de cette thérapie génique dans cet essai et près de 100 autres patients participent en ce moment à une étude complémentaire. GenSight s'apprête à demander l'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne du Médicament en 2020.

Depuis plus de 15 ans, l'AFM-Téléthon soutient la mise au point de la thérapie génique pour les maladies rares de la vision, notamment pour la NOHL. L'AFM-Téléthon a engagé 1,4M€ pour les recherches menées à l'Institut de la Vision entre 2008 et 2013 et investi 3,1M€ dans la société GenSight Biologics dans le cadre du fonds d'amorçage « Biothérapies innovantes des maladies rares » créé par l'AFM-Téléthon et Bpifrance.

Témoignage

Grâce à la thérapie génique, Julien retrouve son autonomie visuelle.



Il y a 5 ans, Julien commence à voir flou. Il perd la vue en moins de 3 mois. Il est diagnostiqué, à 37 ans, d'une Neuropathie Optique de Leber, une maladie génétique rare pour laquelle il n'existe alors pas de traitement. *« Je me suis mis à voir comme dans un cul de bouteille : les couleurs sont devenues ternes, et rapidement, je ne voyais plus les traits de mon visage dans le miroir ».*

Très désorienté dans sa vie quotidienne et professionnelle, Julien manifeste son intérêt pour entrer dans un essai clinique dès que possible. Trois mois après le diagnostic, son médecin lui apprend qu'une cohorte de patients atteints de la NHOL depuis moins de 6 mois est en cours de recrutement pour le démarrage d'un essai de thérapie génique : *« J'ai dit oui immédiatement, j'étais prêt à tout tenter pour entrer dans un protocole ! ».*

Il faudra attendre entre 3 à 6 mois pour que le traitement de thérapie génique commence à faire effet et que Julien se mette à distinguer les couleurs et les formes. *« Aujourd'hui, j'ai gagné en autonomie, je me déplace sans canne dans la rue, je ne suis plus obligé de compter les stations de métro car j'arrive à lire leurs noms ; je distingue les feux verts ou rouges, je peux même lire la marque de mon dentifrice ! Dans mon métier de consultant, j'arrive à voir les couleurs des crayons que j'utilise pour le paper board ! »*

« Si je n'avais pas bénéficié de GS010, ma qualité de vue et de vie serait bien moindre aujourd'hui : ce traitement de thérapie génique représente un immense espoir pour tous les malades atteints de NHOL ».

Témoignage à retrouver samedi 7 décembre à 10H sur France 2 dans l'émission « Le temps des traitements » et à partir de 21h dans l'émission « la grande fête du Téléthon »

Fonds d'amorçage « Biothérapies innovantes et maladies rares » : 7 start-up de biotechnologies financées, 1 médicament sur le marché, 9 essais cliniques en cours

En 2013, l'AFM-Téléthon et BpiFrance ont créé le fonds d'amorçage « *Biothérapies innovantes et maladies rares* » dont l'ambition était d'accélérer le développement des biothérapies innovantes pour traiter les maladies rares et renforcer ainsi l'action de l'AFM-Téléthon engagée depuis 30 ans. Six ans après son lancement, le fonds a financé sept entreprises pour un montant total investi de 30 millions d'euros (fonds issu à 60 % de l'AFM-Téléthon et 40 % de Bpifrance), permettant de lever 495 millions d'euros auprès d'investisseurs. 1 médicament (repositionnement de molécules) est disponible sur le marché pour la maladie de Wilson (une maladie génétique rare du métabolisme), 9 essais cliniques sont en cours et d'autres sont en préparation pour des maladies rares du muscle, de la vision, du cerveau, du système immunitaire...

*Gensight, Step Pharma, Sparingvision, Dynacure, Cuprior, Adverum et Ribogenics**

DEMARRAGE DU PREMIER ESSAI CLINIQUE DE THÉRAPIE CELLULAIRE POUR LES RÉTINITES PIGMENTAIRES

LES RETINITES PIGMENTAIRES EN BREF

En France, près de 30 000 personnes sont atteintes de rétinites pigmentaires, des maladies essentiellement dues à la mutation de gènes impliqués dans le fonctionnement et la régulation des cellules rétiniennes, indispensables à la vision. Encore incurables, elles sont provoquent une dégénérescence progressive des cellules de la rétine conduisant, à terme, à la cécité. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA), caractérisée par la même dégénérescence, concerne 1,5 million de personnes.

UN PATCH CELLULAIRE COMME TRAITEMENT

Christelle Monville et Marc Peschanski et les équipes d'I-Stem, en collaboration avec le Dr Olivier Goureau et le Pr José-Alain Sahel de l'Institut de la Vision et Mohamed Jarraya de banque de Tissus de l'hôpital St Louis, ont travaillé au développement d'un traitement à base de cellules souches pour 3 formes de rétinites pigmentaires liées à des mutations des gènes MERTK, LRAT, et RPE65.



L'équipe a ainsi réalisé un patch cellulaire à partir de cellules souches embryonnaires humaines, différenciées en cellules épithéliales de la rétine. Ce patch, greffé sous la rétine, vise à améliorer la vision de patients atteints de rétinites pigmentaires. Les résultats précliniques, publiés en 2017, en montrent l'efficacité : après 13 semaines d'observation, les chercheurs ont constaté, chez des rats modèles de la maladie, de meilleures performances visuelles. Forts de ces travaux, les chercheurs ont ensuite collaboré avec l'équipe médicale du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie (CHNO) des Quinze-Vingts, coordonnée par Stéphane Bertin, chirurgien ophtalmologue, pour développer une technique et les outils nécessaires pour greffer ce patch

chez les malades. En septembre 2019, ce premier essai français de thérapie cellulaire pour traiter la rétine a débuté chez 2 patients. 12 patients vont être inclus.

Cette technologie innovante s'adressera dans un premier temps à plusieurs formes de rétinites pigmentaires mais, demain, elle sera applicable à d'autres pathologies puisque le « patch cellulaire » remplace les cellules qui dégèrent indépendamment de la nature du gène muté. À terme, ce traitement pourrait également permettre de traiter une forme de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA atrophique).

Il aura fallu 11 ans de travaux et 3 M€ investis par I-Stem pour arriver à l'essai clinique, puis 1,3M € financé par I-Stem grâce aux dons du Téléthon pour réaliser l'essai clinique.

Témoignage

Ouiza, 55 ans, est la première patiente greffée. Touchée par une rétinite pigmentaire depuis son plus jeune âge, Ouiza a une vision extrêmement limitée. Lorsqu'elle apprend qu'un essai clinique pour une thérapie cellulaire tout à fait innovante, va débiter, le ciel s'éclaircit : « *Je suis quasi aveugle mais j'ai l'espoir qu'il y ait des bénéfices pour moi. Il fallait tenter de toute façon !* ». Début septembre, le patch cellulaire lui a été greffé. « *J'ai beaucoup de chance d'avoir pu bénéficier de cette essai. C'est bouleversant, c'est l'événement de ma vie.* »



I-STEM, LABORATOIRE PIONNER DE LA THERAPIE CELLULAIRE

Créé en 2005 par l'AFM-Téléthon et l'Inserm, I-Stem, a pour objectif d'utiliser les cellules souches comme biomédicaments ou comme outils pour identifier des molécules chimiques d'intérêt. Thérapie cellulaire, criblage, séquençage à haut débit... 900 m² de laboratoires sont dédiés à la recherche et au développement.

- Recherche et développement : biotechnologie des cellules souches, criblage à haut débit, modélisation des pathologies, développement d'outils d'étude des maladies monogéniques.
- Thérapie cellulaire et modélisation pathologique : maladies neurodégénératives, génodermatoses, maladies neuromusculaires, rétinopathies, neuroplasticité et thérapeutiques, maladies du motoneurone, pharmacologie des dystrophies musculaires...

Actuellement, les équipes travaillent sur des maladies du muscle, des motoneurones, de la peau, de la rétine et celles associées à des anomalies du développement du système nerveux central [En collaboration avec l'Institut de la Vision, le premier essai français de thérapie cellulaire pour une maladie rare de la vision a débuté à l'automne 2019 à l'hôpital des Quinze-Vingts, centre d'investigation clinique de l'essai qui inclura et traitera 12 patients au total.](#)

ET DEMAIN ?

L'aventure continue et elle continue notamment là où elle a commencé : dans les laboratoires de l'AFM-Téléthon. Les chercheurs de Généthon, I-Stem, l'Institut de Myologie, et les centaines d'équipes financées par les fonds du Téléthon, imaginent, conçoivent et développent des médicaments innovants pour remporter, demain, de nouvelles victoires contre la maladie.

UNE THERAPIE GENIQUE POUR LA MYOPATHIE DE DUCHENNE

En 2017, des équipes de Généthon, en collaboration avec d'autres équipes françaises et internationales, ont réussi à restaurer la force musculaire de chiens naturellement atteints de la myopathie de Duchenne grâce à une thérapie génique avec la microdystrophine, une version raccourcie de la protéine capable de compenser les fonctions de la protéine manquante (dystrophine) (*Nature communications*). En effet, le gène de la dystrophine est l'un des plus grands de notre génome (2.3 millions de paires de bases dont plus de 11000 sont codantes). Du fait de cette taille, il est techniquement impossible d'insérer l'ADN complet de la dystrophine dans un vecteur viral (ni même les seules 11000 paires de bases codantes), comme cela est habituellement fait pour la thérapie génique. Pour faire face à ce défi, les équipes du laboratoire Généthon, ont donc développé, en collaboration avec l'équipe du Pr Dickson (Université de Londres), et produit un médicament de thérapie génique associant un vecteur viral de type AAV et une version raccourcie du gène de la dystrophine (environ 4000 paires de bases), permettant la production d'une protéine fonctionnelle.

Forts des résultats précliniques, les chercheurs travaillent à la mise en place d'un essai clinique, en collaboration avec les experts de la bioproduction de Généthon et d'YposKesi, la plateforme industrielle de production de médicaments innovants, créée par l'AFM-Téléthon et Bpifrance. Objectif : mettre au point les procédés de production à grande échelle et disposer des quantités de candidat-médicament nécessaires à l'essai.

MYOPATHIES DES CEINTURES : CAP SUR LES ESSAIS !

Les myopathies des ceintures, un ensemble de maladies musculaires d'origine génétique qui touchent environ 6 personnes sur 1 million, se manifestent par une diminution progressive de la force musculaire du bassin et des épaules. Isabelle Richard, chercheuse à Généthon, travaille sur ces maladies depuis plus de 25 ans. Aujourd'hui, son objectif est de démarrer les essais dans les deux années à venir. « *Grâce aux travaux de thérapie génique chez la souris et le rat, nous avons réussi à déterminer la dose nécessaire pour avoir un effet thérapeutique pour la gamma-sarcoglycanopathie et la myopathie FKRP. Nous allons maintenant nous attaquer à la calpainopathie* ».

Témoignage



Jonas, 21 ans, est atteint d'une calpaïnopathie. Il est déterminé à se battre contre cette maladie qui, physiquement, l'emprisonne un peu plus chaque jour. Jonas veut fonder une famille, avoir des enfants, voyager, mais pour en profiter pleinement, il lui faut des forces, qui pourtant, chaque jour s'amenuisent. *« Tout ce que tu fais, tout ce que tu entreprends te rappelle que la maladie est là. C'est comme un mec qui est derrière toi et qui, quoi que je fasse, me te tape sur l'épaule: je suis là hein »* *« Les plus belles années, c'est maintenant, et j'ai pas envie de les gâcher »*. Jonas compte sur la mobilisation de chacun pour bénéficier demain d'un traitement. *« Le jour où je serai soigné sera le plus beau jour de ma vie. Avant, j'avais l'habitude de dire que je ne savais pas où j'en serai dans 5 ou 10 ans, maintenant, je ne sais même pas où j'en serai l'année prochaine. Alors, il est urgent d'agir ! »*

Témoignage à retrouver samedi 7 décembre à 11h sur France 2 dans l'émission « Toujours plus haut » puis à 16h45 sur France 3 dans l'émission « Tous mobilisés »

INDUSTRIALISATION DES MEDICAMENTS DE THERAPIES INNOVANTES : UN ENJEU TECHNOLOGIQUE ET ECONOMIQUE MAJEUR

Les biothérapies innovantes deviennent des médicaments pour les maladies rares mais aussi pour les maladies fréquentes, concernant ainsi, demain, des dizaines de milliers de patients par an. Or, la production de ces médicaments demeure aujourd'hui complexe et les capacités largement insuffisantes.

La production à grande échelle de médicaments de thérapie génique est un obstacle encore non résolu auxquels se heurtent tous les acteurs de la thérapie génique dans le monde. Les médicaments de thérapie génique sont parmi les plus complexes à produire. En effet, un médicament de thérapie génique nécessite 1 milliard de fois plus de particules de virus qu'un vaccin.



L'échelle de production pour la thérapie génique est immensément plus grande que pour les autres domaines, et, aujourd'hui, les technologies existantes ne permettent pas ce changement d'échelle, limitant ainsi le développement et la mise à disposition des médicaments. Par exemple, il faut 200 fois plus de produit pour traiter un patient Duchenne qu'un malade concerné par une rétinite pigmentaire. Par ailleurs, le coût de production peut atteindre plusieurs centaines de milliers d'euros par dose. La production de ces médicaments qui est aujourd'hui au stade pré-industriel doit donc passer un cap et s'industrialiser. De nouveaux procédés doivent être inventés et développés pour permettre leur industrialisation.

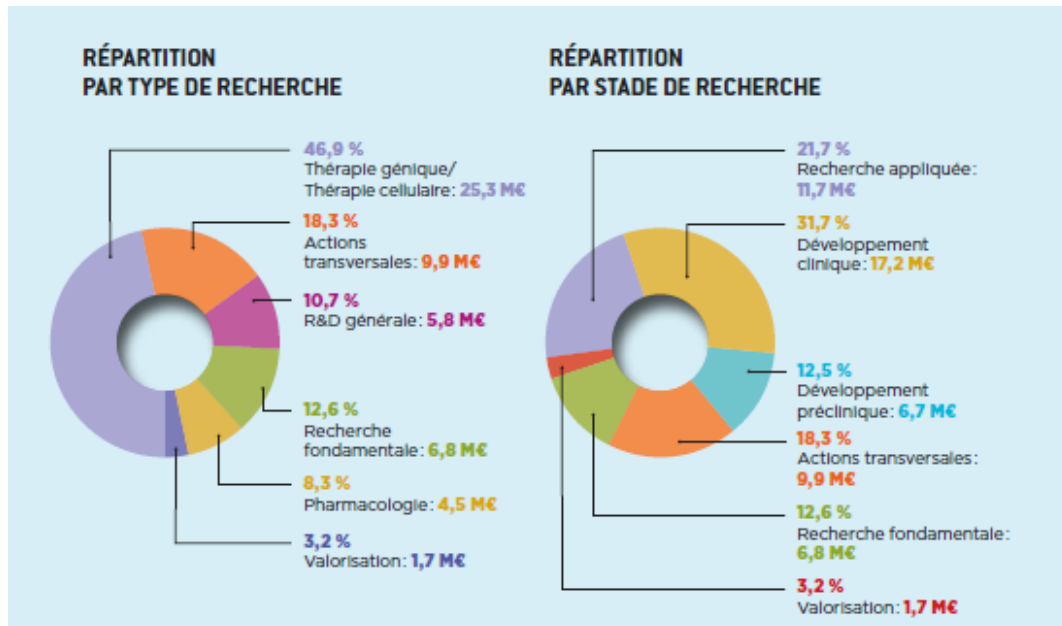
Si les équipes françaises ont joué un rôle moteur au plan international pour les phases expérimentales, l'enjeu réside désormais dans la transformation du leadership scientifique en filière d'excellence économique et industrielle, clé pour l'accès des patients à ces thérapies.

AFM-TELETHON : UNE STRATEGIE POUR GUERIR

54 millions d'euros investis dans la recherche et le développement des thérapies innovantes en 2018

L'AFM-Téléthon, depuis le premier Téléthon, s'est fixé un objectif : guérir. Grâce au soutien des donateurs, partenaires, bénévoles, elle a mis en œuvre une stratégie qui porte ses fruits : preuves de concept des thérapies innovantes, résultats concrets pour les malades, multiplication des essais thérapeutiques, premières victoires sur la maladie. Dans cette dernière ligne droite, l'Association est plus que jamais concentrée sur ses priorités : **efficacité thérapeutique et accès au médicament pour les malades, intérêt général au bénéfice du plus grand nombre.**

En 2018, l'AFM-Téléthon a engagé 54 millions d'euros dans sa mission Guérir. Projets stratégiques, financement des laboratoires de l'Institut des Biothérapies, programmes de recherche et jeunes chercheurs, l'AFM-Téléthon mène une stratégie d'attaque de la maladie sur tous les fronts, de la recherche fondamentale jusqu'au développement de thérapies innovantes ou de pharmacologie classique :



En 2019, l'AFM-Téléthon soutient 35 essais chez l'Homme en cours ou à venir pour 28 maladies différentes dont 13 maladies neuromusculaires et 15 autres maladies rares (peau, sang, cerveau, vision, foie....). 19 sont des essais de thérapie génique, 5 de thérapie cellulaire et 11 de pharmacologie.

FOCUS

INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES DES MALADIES RARES

CHIFFRES CLÉS

Plus de 500
chercheurs, techniciens,
médecins, ingénieurs,
spécialistes de la bioproduction,
du développement clinique
ou des affaires réglementaires,
fonctions supports...

15 000 m²
de laboratoires à Paris et Évry

FINANCEMENT AFM-TÉLÉTHON 2018

29,7 millions d'euros
soit près de la moitié du budget
global de l'Institut des Biothérapies
des Maladies Rares

www.institut-biotherapies.fr

Certains projets spécifiques menés au sein
de l'Institut des Biothérapies des Maladies
Rares peuvent également être financés
par l'AFM-Téléthon.

Généthon

Thérapie génique des maladies rares

- Recherche et développement : conception d'approches thérapeutiques et évaluation préclinique et clinique de produits de thérapie génique pour les maladies rares (maladies neuromusculaires, maladies du système immunitaire, du sang, du foie...).
- Développement de technologies innovantes pour la vectorisation, la bioproduction et le contrôle de produits de thérapie génique; évaluation et contrôle de la réponse immunitaire.
- Essais cliniques: conception, promotion, élaboration des dossiers réglementaires d'essais cliniques et suivi.

Chiffres-clés 2018

- **8 produits en cours d'essai clinique** issus de la R&D de Généthon ou mis au point en collaboration
- **plus de 15 produits** en recherche ou en développement pré-clinique
- **211 collaborateurs** dont 180 salariés de Généthon
- **37 publications scientifiques**
- **8 dépôts de brevets**
- **6 000 m²**

Financement AFM-Téléthon 2018*

- **16,6 M€,** soit 44 % du budget global de Généthon.

Faits marquants 2018

- Thérapie génique de l'amyotrophie spinale par AAV9-SMN : signature d'un accord de licence exclusif mondial avec AveXis, qui a, compte tenu des résultats cliniques, déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités de santé européenne, américaine et japonaise.
- Thérapie génique de la myopathie myotubulaire par AAV8-MTM (licence *Audentes Therapeutics*) : 7 jeunes garçons traités fin 2018 aux 2 premières doses montrant un bénéfice clinique très significatif.
- Thérapies géniques lentivirales *ex vivo* :
 - maladie de Wiscott-Aldrich : essai clinique achevé; suivi long terme en cours; modalités de mise à disposition des malades à l'étude avec les autorités;
 - granulomatose septique chronique: essai en cours en France, Grande-Bretagne et USA;
 - immunodéficience X-SCID: essai en cours aux USA, prévu en Europe;
 - maladie de Fanconi: essai en cours en Espagne (7 patients traités).
- Thérapie génique de la maladie de Crigler-Najjar : démarrage de l'essai clinique, un premier patient traité en France fin 2018.
- Projets précliniques: drépanocytose, immunodéficience Artemis, myopathie des ceintures FKRP, myopathie de Duchenne (partenariat avec Sarepta Therapeutics), maladie de Pompe (licencié à Spark Therapeutics), glycogénose, myopathies des ceintures (calpainopathie, α -sarcoglycanopathie).
- Développement de procédés innovants de production de vecteurs AAV afin d'améliorer le rendement des procédés existants. Mise en œuvre de technologies de rupture en particulier celle d'édition du génome, en lien avec CECS/I-Stem, l'Institut de Myologie et le pôle Translamuscle.

www.genethon.fr

* L'AFM-Téléthon contribue au financement de Généthon grâce aux recettes des animations du Téléthon.

Institut de Myologie

Recherche et traitement des maladies du muscle

- Diagnostic et anatomopathologie du muscle.
- Centre de référence maladies neuromusculaires labellisé dans le cadre des filières européennes de référence (ERN).
- Essais cliniques; bases de données cliniques.
- Centre de recherche en myologie: développement génétique et physiopathologique; approches thérapeutiques précliniques et cliniques; biothérapies des maladies neuromusculaires.
- Évaluation de la force et de la fonction musculaire.
- Exploration fonctionnelle par spectrométrie et imagerie.
- Mise à disposition de tissus pour la recherche (Myobank).
- Enseignement.
- Institut I-Motion: plateforme dédiée aux essais cliniques pédiatriques innovants.

Chiffres-clés 2018

- Environ 250 médecins, chercheurs, ingénieurs, paramédicaux, doctorants et post-doctorants, dont 109 salariés de l'Association Institut de Myologie
- Plus de 7 000 m²
- 4 000 consultations
- Plus de 1700 hospitalisations de jour
- 32 595 dossiers de patients depuis sa création
- 162 publications scientifiques
- 38 études et essais en cours dont 20 menés à I-Motion (amyotrophie spinale, dystrophie musculaire de Duchenne, myopathie facio-scapulo-humérale, la myopathie héréditaire à corps d'inclusions, myopathie myotubulaire...)

Financement AFM-Téléthon 2018

- 8,6 M€, soit 44 % du budget global de l'Institut de Myologie.

Faits marquants 2018

- Évaluation positive du centre de recherche par le HCERES.
- Élaboration du projet stratégique de l'Institut prévoyant notamment la création d'une Fondation de myologie.
- Poursuite des travaux préparatoires au chantier d'un nouveau bâtiment destiné à accueillir toutes les équipes de recherche de l'Institut.

www.institut-myologie.org

I-Stem

Cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques

- Recherche et développement: biotechnologie des cellules souches; criblage à haut débit; modélisation des pathologies; développement d'outils d'étude des maladies monogéniques.
- Thérapie cellulaire et modélisation pathologique: maladies neurodégénératives; génodermatoses, maladies neuromusculaires, rétinopathies, neuroplasticité et thérapeutiques, maladies du motoneurone, pharmacologie des dystrophies musculaires...

Chiffres-clés 2018

- 13 publications scientifiques
- 1 brevet
- Projets de recherche et développement sur 18 maladies
- 66 collaborateurs
- 1900 m²

Financement AFM-Téléthon 2018

- 4,5 M€, soit 58 % du budget global d'I-Stem.

Faits marquants 2018

- Poursuite des travaux de préparation des essais cliniques de thérapie cellulaire pour les ulcères cutanés drépanocytaires, les rétinites pigmentaires et la maladie de Huntington; autorisation début 2019 par l'Agence nationale de sécurité du médicament de l'essai clinique STREAM (rétinite pigmentaire).
- Poursuite des activités de modélisation de pathologies et de criblage pharmacologique: progeria, autisme, ataxie de Friedreich, épidermolyse bulleuse, maladie de Lesch Nyhan, amyotrophie spinale, syndrome de Wolfram...
- Résultats positifs obtenus dans un essai clinique qui démontre la capacité de la metformine, un antidiabétique connu, à améliorer la motricité des malades atteints de dystrophie myotonique de Steinert.

www.lstem.eu

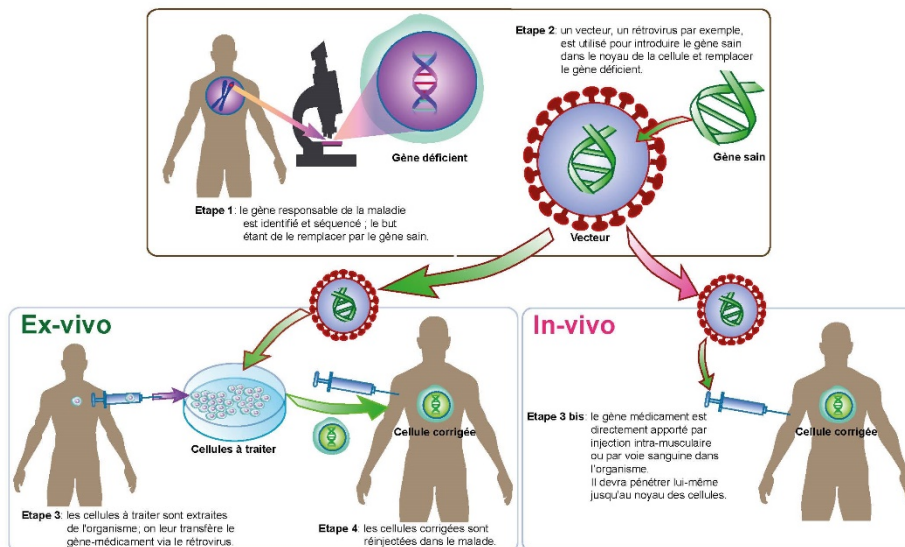
ANNEXE

LES BIOTHERAPIES INNOVANTES : COMMENT ÇA MARCHE ?

Les biothérapies innovantes ouvrent une nouvelle ère de la médecine. Au-delà des maladies rares, elles sont prometteuses pour des maladies plus fréquentes et l'avènement d'une médecine personnalisée au bénéfice du plus grand nombre. Mais, comment ça marche ?

La thérapie génique, une technologie qui utilise les gènes comme médicament.

La thérapie génique consiste, en une administration unique, à compenser la déficience d'un gène malade par l'introduction d'un gène sain, transporté par un virus (vecteur), dans les cellules malades.



Des cellules comme médicament. La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Ces cellules qui proviennent du patient ou d'un donneur, sont cultivées pour être multipliées puis greffées au malade. Il existe 3 types de cellules souches : embryonnaires, adultes et IPS.

