

## TÉLÉTHON 2014

# **MALADIES RARES : LE DÉFI DU DIAGNOSTIC, LE DÉFI DES TRAITEMENTS**

~ **CONFÉRENCE DE PRESSE** ~

**2 DÉCEMBRE 2014  
INSTITUT DE MYOLOGIE**

**Contacts presse AFM-Téléthon – [www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)**

---

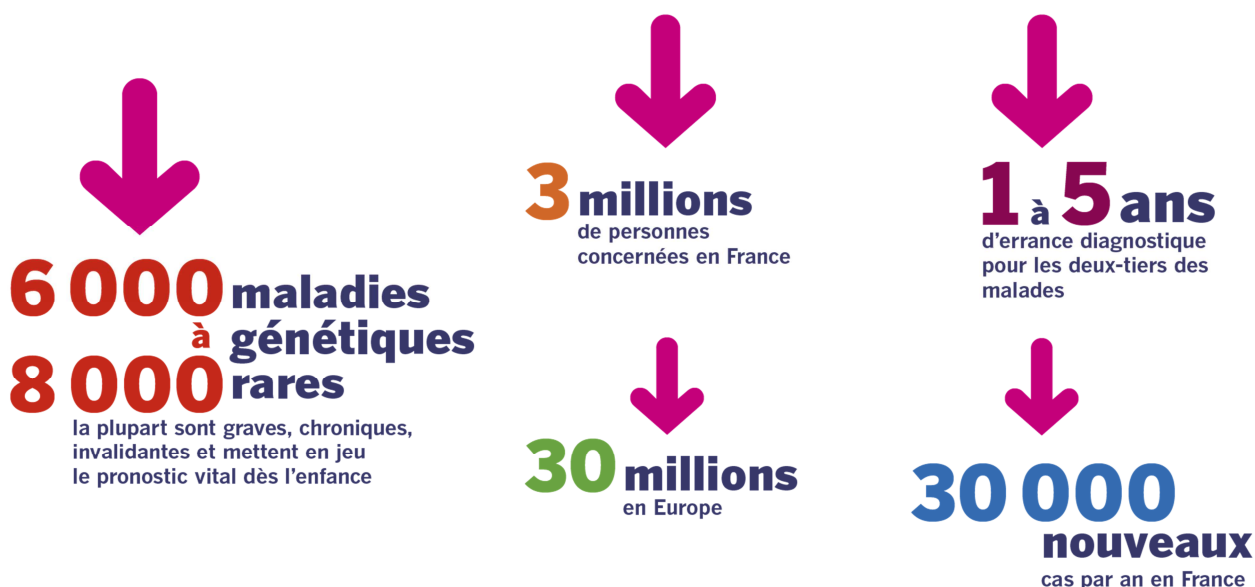
Stéphanie Bardon / Gaëlle Monfort

Tél : 01 69 47 12 78 / 28 59 - [presse@afm-telethon.fr](mailto:presse@afm-telethon.fr)

# L'AFM-TÉLÉTHON, ACTEUR MAJEUR DE LA RECHERCHE CONTRE LES MALADIES RARES

## NOTRE COMBAT : GUÉRIR LES MALADIES RARES

---



**Les maladies rares empêchent de bouger, voir, comprendre, respirer, résister aux infections et sont, dans 80% des cas, d'origine génétique.** De la connaissance des gènes responsables à la mise au point et à la production de médicaments innovants, l'AFM-Téléthon a fait des choix audacieux pour atteindre son objectif : guérir.

Pour y parvenir, la stratégie de l'association s'appuie sur :

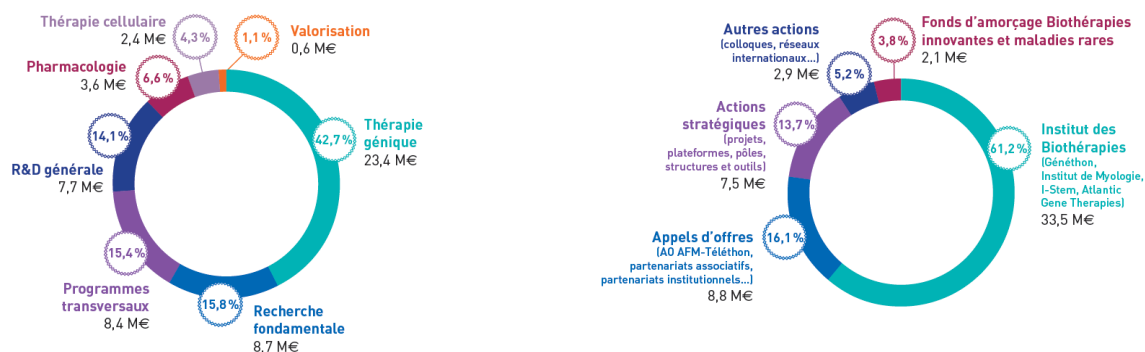
**L'INNOVATION :** parce que la pharmacologie traditionnelle n'offrait aucune solution aux maladies rares longtemps considérées comme incurables, l'AFM-Téléthon a fait le choix d'investir massivement, grâce aux dons du Téléthon, dans le développement de thérapies innovantes. Ainsi, la thérapie génique et la pharmaco-génétique signent leurs premiers succès thérapeutiques pour des maladies du système immunitaire, du cerveau, du sang, de la vision, des muscles... et apparaissent comme des solutions thérapeutiques efficaces.

**L'INTÉRÊT GÉNÉRAL :** dès les premiers Téléthon, l'association développe des laboratoires et des outils d'intérêt général qui font progresser la génétique et la mise au point de thérapies innovantes pour les maladies rares: réalisation des premières cartes du génome humain, mise en place de banques d'ADN, développement d'outils diagnostiques, mise au point des vecteurs-médicaments, etc.

Une nouvelle médecine qui dépasse les seules maladies rares. Aujourd'hui, ces thérapies innovantes sont aussi testées pour des maladies fréquentes. C'est une véritable révolution médicale au bénéfice du plus grand nombre.

## LA RECHERCHE, LA PRIORITÉ DE L'AFM-TÉLÉTHON

L'AFM-Téléthon consacre chaque année deux-tiers de son budget « missions sociales » à la recherche. Ainsi, en 2013, **54,8 millions d'euros** ont été investis dans ses laboratoires phares, essais cliniques ou projets de recherche.



### ➤ L'Institut des Biothérapies des maladies rares, une force de frappe unique

Financé à plus de la moitié par l'AFM-Téléthon en 2013, l'Institut des Biothérapies des Maladies Rares regroupe 4 centres de recherche leaders internationaux des biothérapies innovantes: **Généthon et Atlantic Gene Therapies** pour la thérapie génique des maladies rares, **I-Stem** pour la thérapie cellulaire des maladies monogéniques, **l'Institut de Myologie** pour les maladies du muscle.

**Plus de 600** chercheurs, techniciens, médecins, ingénieurs, spécialistes de la bioproduction, du développement clinique ou des affaires réglementaires, les fonctions supports y travaillent.

### ➤ Le coût des essais thérapeutiques

En plus de 300 programmes de recherche, **l'AFM-Téléthon soutient, cette année, 31 essais thérapeutiques** en cours ou en développement (thérapie génique, thérapie cellulaire, pharmaco-génétique ou pharmacologie classique) sur **une vingtaine de maladies rares du sang, des muscles, du cerveau de la vue, du foie....**

Des thérapeutiques innovantes, pour la plupart, dont le développement représente un coût conséquent.

Par exemple :

Un lot de traitement pour un essai de thérapie génique coûte jusqu'à **500 000 euros**.

Pour l'essai de thérapie génique pour le syndrome Wiskott-Aldrich, il a fallu produire 6 lots de médicaments pour traiter 15 patients soit un montant de plus de **3 millions d'euros**. Pour mener cet essai jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché, Généthon a encore besoin de **4.5 millions d'euros**.

À pleine capacité, Généthon Bioprod, le plus grand centre de production de médicaments de thérapie génique au monde, pourra produire une trentaine de lots par an, pour un budget de près de **12 millions d'euros**.



# MALADIES RARES : LE DÉFI DU DIAGNOSTIC

On estime aujourd'hui qu'il existe 6000 à 8000 maladies rares différentes. Plus de 80% d'entre elles, ont une origine génétique, avec très majoritairement un seul gène en cause. Près de 4000 gènes responsables ont déjà été identifiés. Les deux-tiers des maladies rares ont une prévalence inférieure à 1 personne sur 10 millions ce qui représente pour chacune d'elle moins de 5 personnes en France. Le défi du diagnostic est donc majeur.

L'évolution des connaissances dans les maladies rares tant sur le plan clinique que génétique augmente les chances d'obtenir un diagnostic précis. Ce diagnostic peut prendre plusieurs mois, voire plusieurs années, en cas de signes cliniques atypiques. Une difficulté liée à l'état des connaissances sur les maladies rares (toutes ne sont pas connues) mais également à la méconnaissance des professionnels de santé.

**Avoir un diagnostic précis, c'est d'abord la fin de l'incertitude et la reconnaissance de la maladie. C'est ensuite une étape indispensable pour bénéficier d'une prise en charge médicale optimale et personnalisée, accéder à un conseil génétique fiable et pouvoir participer à des essais cliniques.**

Enfin, un diagnostic posé permet l'adaptation du projet de vie à la maladie (gérer le présent et anticiper l'avenir). C'est la possibilité d'être bien accompagné et/ou de rejoindre un groupe de malades pour échanger les expériences (associations de malades, etc.).

## **DIAGNOSTIC CLINIQUE/DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE**

---

Si le diagnostic clinique repose sur les cliniciens des consultations spécialisées, le diagnostic génétique s'appuie sur un réseau de biologistes moléculaires appartenant à des laboratoires français et étrangers. La probabilité de parvenir à un diagnostic génétique précis s'appuie sur **l'interaction entre le médecin chargé du diagnostic clinique, le généticien clinicien et le biologiste moléculaire.**

Des bases de données sont nécessaires pour répertorier les anomalies génétiques connues dans les maladies rares, ce qui permet d'optimiser la recherche de diagnostic et le recensement des patients en vue des essais thérapeutiques. Elles sont régulièrement alimentées par les chercheurs et les cliniciens.

### **Les étapes du diagnostic :**

- **Reconstituer l'histoire de la maladie**
- **Repérer les signes cliniques évocateurs**
- **Réaliser les examens pour confirmer l'hypothèse**
- **Etablir le diagnostic**

## **La situation en France**

Selon l'Agence de Biomédecine<sup>1</sup>, en 2012, les laboratoires français avaient développé des examens diagnostiques de génétique moléculaire pour 1 442 maladies différentes (classification Orphanet), concernant un peu plus de 1 300 gènes différents pour au total environ 323 100 personnes.

Développer des examens diagnostiques pour les maladies rares est très complexe, les laboratoires se sont donc souvent spécialisés et organisés en réseaux nationaux. En France, 98 laboratoires proposent le diagnostic d'une ou de plusieurs maladie(s) rare(s).

L'information auprès des professionnels de santé et du grand public est donc très importante, tout comme le partage des données de la recherche au niveau national et international. **Le second Plan National Maladies Rares (2011-2014) (PNMR) a inscrit dans ses objectifs le renforcement de l'organisation du dépistage et l'amélioration de l'accès au diagnostic.** En 2014, le ministère de la santé, suite au lancement d'un appel d'offre spécifique, a officialisé la création de 23 filières nationales de santé maladies rares. L'objectif de ces filières est d'améliorer le continuum entre les acteurs de la recherche, du diagnostic, de la prise en charge médicale, du développement des thérapeutiques et de l'accompagnement des malades. Elles représentent un réel espoir pour lutter contre l'errance diagnostique de trop nombreux malades.

Un financement de 9600K€ a permis de doter certains centres de matériels de séquençage moyen et haut débit permettant de remettre à niveau le parc de ces séquenceurs. **Ces crédits d'investissement n'ont cependant pas été accompagnés de crédits de fonctionnement permettant d'en assurer correctement la mise en œuvre.** La nécessaire réforme de la nomenclature des actes de diagnostic, qui doit en permettre un financement adapté, tarde à aboutir. L'évolution des connaissances est nettement plus rapide que l'évolution des normes administratives. Les nouveaux outils de séquençage à très haut débit permettent de rendre techniquement et économiquement accessible le séquençage d'exome ou de génomes entiers. Ces outils jusque-là utilisés dans le domaine de la recherche représentent une réelle opportunité pour toutes les personnes concernées par des maladies très rares en échec de diagnostic avec les outils actuels. L'utilisation de ces séquenceurs est surtout pertinente pour les situations où les connaissances cliniques permettent de cibler un nombre limité de gènes, afin de valider ou d'invalidier des hypothèses. L'intégration de réseaux d'expertises performants représente donc un enjeu essentiel pour réduire l'errance diagnostique.

En complément du séquençage ciblé implémenté dans les laboratoires de diagnostic, afin de répondre aux attentes des professionnels et des patients, une plateforme nationale de séquençage haut-débit à visée diagnostique est aujourd'hui nécessaire. A cheval entre les champs de la recherche et du soin elle pourrait permettre chaque année à plus de 20 000 personnes malades de pouvoir enfin mettre un nom sur leur maladie.

**La France a de réels atouts. Pionnière dans le domaine de la génétique, elle l'est aussi dans l'organisation structurée de l'expertise autour des personnes concernées par des maladies rares. Elle tarde cependant à prendre les décisions nécessaires pour cette médecine innovante qui permettra d'améliorer considérablement la situation de dizaines de milliers de malades.**

**Par rapport à certains pays voisins, les malades français qui ne peuvent accéder à ces nouveaux outils subissent aujourd'hui une incompréhensible perte de chance.**

---

<sup>1</sup><http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/diag-post/01-genetique/pdf/postnatal.pdf>

## DES OUTILS DE DIAGNOSTIC INNOVANTS : EXEMPLES

---

Grâce au séquençage à haut débit, les nouveaux tests développés par plusieurs équipes de chercheurs, et notamment à Marseille et à Illkirch, permettent d'explorer simultanément des gènes connus impliqués dans les maladies neuromusculaires. Ces nouvelles techniques ont permis, en dix ans, d'accélérer le diagnostic, et de l'obtenir désormais en quelques semaines contre des années auparavant.

Le pôle stratégique MNH-Decrypt (Marseille), dirigé par N. Levy (Marseille), travaille sur l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans les maladies rares et développe notamment de nouveaux outils de diagnostic dont le séquençage à haut débit. « A Marseille, nous avons mis au point un test permettant d'explorer 300 gènes simultanément. Ce test nous a permis de porter le diagnostic à 50% pour les malades, en quelques semaines seulement » précise le chercheur.

A l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) d'Illkirch, Jocelyn Laporte, a, lui aussi, grâce à une technique de séquençage à haut débit, développé un nouveau test pour accélérer le diagnostic : « le principe est de ne réaliser qu'un seul test et de regarder les gènes connus pour être impliqués dans 138 maladies génétiques différentes et de comparer. Avant cela prenait des années. Les techniques de séquençage ont beaucoup évolué en peu de temps et nous permettent d'aller aujourd'hui beaucoup plus vite », explique Jocelyn Laporte.

### **LA FONDATION MALADIES RARES**

Créée en 2012 dans le cadre du 2<sup>ème</sup> Plan National Maladies Rares, la Fondation maladies rares est un modèle unique de coopération entre acteurs associatifs et acteurs publics. L'AFM-Téléthon en est l'un des 5 membres fondateurs et le principal financeur.

Son objectif est de fédérer les principaux acteurs de la recherche. La Fondation maladies rares opère comme un accélérateur de projets, un facilitateur de partenariats, un fédérateur dans le domaine des maladies rares.

Elle apporte notamment son soutien à une étape clef dans la compréhension des causes génétiques des maladies rares, en favorisant l'accès au séquençage à haut débit d'exomes. Dans ce cadre là, La Fondation Maladies Rares cofinance un programme appelé « Myocapture » en partenariat avec France Génomique, projet destiné à séquencer l'exome de 1000 malades atteints de maladies neuromusculaires afin d'identifier la cause de leur pathologie.

La Fondation maladies rares **a également lancé en 2014 un 1er appel à projets pour le « séquençage à haut débit, exomes et génomes entier**". Elle soutient **4 projets de séquençage de génomes entiers et 25 projets de séquençage d'exomes** afin d'avancer dans la compréhension des causes génétiques des maladies rares.

# **ESSAIS, PREMIERS TRAITEMENTS :** **LE COMBAT CONTRE LES MALADIES RARES** **S'ACCÉLÈRE**



Parce que la pharmacologie classique n'offrait que très peu de perspectives pour les maladies génétiques, l'AFM-Téléthon a, très tôt, fait le choix de développer des biothérapies innovantes et notamment la thérapie génique, qui utilise les gènes comme médicaments.

En 1999, démarrait en France à l'hôpital Necker, le premier essai de thérapie génique pour des enfants privés de défenses immunitaires, les bébés-bulle. Une première mondiale couronnée de succès. Aujourd'hui, ce sont près d'une centaine d'enfants atteints de différents déficits immunitaires rares qui, à travers le monde, ont retrouvé une vie normale après traitement par thérapie génique. D'autres résultats positifs ont été obtenus pour des maladies rares du cerveau, du sang ou de la vision mais également des maladies plus fréquentes comme la maladie de Parkinson, et très souvent par des équipes françaises. Deux produits de thérapie génique ont déjà reçu une autorisation de mise sur le marché (en Chine pour une forme de cancer et en Europe pour une maladie métabolique rare) et d'autres sont dans la dernière phase des essais. **Chaque année, 90 nouveaux essais<sup>2</sup> de thérapie génique démarrent à travers le monde. Ils concernent aussi bien des cancers, des maladies cardiovasculaires que des maladies rares.**

## **Focus sur**

- Maladie de Sanfilippo B : 1 an après
- Maladies du système immunitaire et du sang : résultats et essais à venir
- Maladies neuromusculaires : première autorisation de mise sur le marché et multiplication des essais
- Maladies de la vision : des maladies modèles de thérapie génique

---

<sup>2</sup> [www.wiley.co.uk/genmed/clinical](http://www.wiley.co.uk/genmed/clinical)



## MALADIE DE SANFILIPPO B : 1 AN APRES

En octobre 2013, un essai clinique de phase I/II portant sur une thérapie génique pour des enfants atteints de la maladie de Sanfilippo B, une maladie génétique rare, a été lancé. Un an plus tard, **4 jeunes patients** européens (deux Français, un Grec et un Italien) ont été traités.

Cet essai clinique est le fruit de recherches collaboratives conduites depuis plus de 10 ans par l'équipe du Pr Jean-Michel Heard à l'Institut Pasteur (unité Biothérapies pour les maladies neurodégénératives, Institut Pasteur/Inserm U1115) en partenariat avec l'AFM-Téléthon et l'association VML. Il repose sur la mise au point d'un vecteur viral capable de délivrer aux cellules du cerveau l'un des quatre gènes pouvant être mutés chez les malades, correspondant à quatre enzymes essentielles du lysosome. L'essai concerne ici la forme B de la maladie. L'apport du gène manquant doit permettre aux cellules de pouvoir produire l'enzyme faisant défaut.

Plusieurs injections ont été effectuées en différentes zones du cerveau. Le traitement a été administré à un premier enfant, Ilan, en octobre 2013 par les professeurs Marc Tardieu et Michel Zerah, respectivement du département de neuropédiatrie de l'hôpital Bicêtre (AP-HP) et du pôle de neurochirurgie pédiatrique de l'hôpital Necker-enfants malades (AP-HP). **L'AFM-Téléthon a engagé, depuis 2003, près de 7 millions d'euros pour les travaux précliniques et cliniques de cet essai.**

***Le syndrome de Sanfilippo** est une maladie génétique rare et orpheline, qui touche environ un enfant sur 100 000. Il est dû à une mutation affectant les fonctions de digestion et de recyclage du lysosome, un des rouages de la machinerie interne des cellules. Les premiers symptômes –hyperactivité, troubles du langage– se manifestent vers l'âge de deux ans, pour évoluer ensuite vers une dégénérescence nerveuse, avec perte progressive de l'audition, de l'autonomie, et provoquer une mort prématurée le plus souvent avant 20 ans.*

### **TELETHON 2014**

**Ilan, 3 ans, a été le premier patient traité par thérapie génique pour la maladie de Sanfilippo B.**





## MALADIES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ET DU SANG : RÉSULTATS ET ESSAIS A VENIR

---

### SYNDROME DE WISKOTT-ALDRICH : FIN D'UN ESSAI DE PHASE I/II

A Généthon, la mise au point d'un traitement pour le syndrome de Wiskott-Aldrich a démarré il y a plus de 10 ans. L'équipe d'Anne Galy, à travers des collaborations internationales, a mis au point le vecteur qui permet de corriger l'anomalie génétique à l'origine de la maladie : un vecteur lentiviral avancé. Débarrassé de ses propriétés pathogènes et sécurisé, il est très efficace pour pénétrer les cellules du sang et amener le gène thérapeutique au sein de la cellule pour l'exprimer de façon physiologique.

En 2009, les premiers lots de vecteurs médicaments destinés à l'essai ont été produits et libérés par Généthon, qui est le premier laboratoire en Europe à produire ce type de vecteurs pour des essais chez l'Homme.

L'essai a démarré fin 2010 à Londres et à l'hôpital Necker à Paris (Pr Alain Fischer et Marina Cavazzana). Puis, en 2011, à Boston.

Aujourd'hui, **10 jeunes malades** ont été traités dans le cadre de cet essai qui livrera ses résultats début 2015.

***Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** se traduit par des hémorragies, des infections récurrentes et de l'eczéma. Le pronostic vital est réservé pour les enfants qui sont atteints des formes sévères de la maladie. La thérapie génique qui a déjà permis de traiter d'autres déficits immunitaires héréditaires représente un espoir majeur pour ces jeunes malades mais reste compliquée à réaliser dans cette maladie complexe et sévère.*

### GRANULOMATOSE SEPTIQUE CHRONIQUE : ESSAI EN COURS

Généthon est le promoteur d'un essai multicentrique international de thérapie génique pour traiter des patients atteints de granulomatose septique chronique (CGD). Cet essai s'adresse aux patients porteurs de mutations dans le gène codant pour gp91phox (représentant les trois-quarts des patients CGD) et qui n'ont pas de possibilité de recevoir de greffe de moelle.

L'approche consiste à restaurer l'activité de l'enzyme défaillante dans les cellules phagocytaires du patient (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages) grâce au transfert de gène dans des cellules souches hématopoïétiques du patient et grâce à un vecteur lentiviral régulé.

Ces études sont menées parallèlement, en France, à l'hôpital Necker-Enfants Malades, en Angleterre au Great Ormond Street Hospital de Londres, en Allemagne à l'hôpital universitaire de Francfort et à l'Institut Georg-Speyer Haus et en Suisse au Children's hospital de Zurich. Par ailleurs, un essai multicentrique parallèle est en cours aux USA dans 3 centres (LA, Bethesda et Boston) et est réalisé avec le vecteur produit par Généthon.

**Aujourd'hui, un premier patient italien a déjà été traité à Londres et une vingtaine de patients au total seront inclus dans cet essai dont les résultats seront connus courant 2018.**

Le vecteur de thérapie génique est produit par Généthon et a obtenu auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), la désignation « médicament orphelin » (Orphan drug).

***La granulomatose septique chronique (CGD)** est une maladie héréditaire qui se transmet sur le mode récessif (autosomique ou lié à l'X). Elle s'explique par le déficit d'une enzyme, la NADPH oxydase, qui entraîne l'altération de l'activité des globules blancs, les rendant incapables de détruire les microorganismes (bactérie, champignons...) pénétrant dans l'organisme. La CGD se caractérise donc par la survenue, dès les premières années de la vie, d'infections sévères, récurrentes et profondes, résistantes aux traitements, et une hyper inflammation causant la formation de granulomes et amenant à des complications tissulaires.*

## ANÉMIE DE FANCONI : DÉBUT D'UN ESSAI EN 2015

En collaboration avec l'équipe espagnole de Juan Bueren (CIEMAT/CIBERER, Madrid) qui mène l'essai, Généthon développe et fabrique les vecteurs de thérapie génique pour traiter l'anémie de Fanconi de type A (la plus fréquente).

Une première phase de cet essai a démarré en 2014 avec une étude de faisabilité qui consiste à prélever des cellules souches de la moelle osseuse des patients et à les traiter in vitro pour mesurer l'efficacité des vecteurs mis au point par Généthon et leur capacité à pénétrer dans les cellules.

Environ **une dizaine de patients** seront inclus dans la deuxième phase, l'essai clinique de thérapie génique qui démarrera début 2015 et permettra de corriger leur production de cellules sanguines. C'est cette même équipe située à Madrid qui réalisera cette deuxième phase.

*L'anémie de Fanconi est une maladie génétique rare affectant les cellules souches du sang et qui conduit à une insuffisance médullaire, des anomalies congénitales et une prédisposition au cancer. La transplantation de cellules hématopoïétiques est aujourd'hui un traitement qui permet d'améliorer considérablement la survie des patients et leur état de santé mais qui a des effets indésirables. La thérapie génique représente donc un espoir de traitement non toxique pour ces malades.*

### TELETHON 2014

**Juliette, 2 ans, est atteinte d'anémie de Fanconi.**



# MALADIES NEUROMUSCULAIRES : PREMIÈRE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET MULTIPLICATION DES ESSAIS

---

## Les premiers médicaments

### MYOPATHIE DE DUCHENNE : PREMIÈRE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

En août dernier, l'Agence européenne du médicament (EMA) a autorisé la mise sur le marché conditionnelle<sup>3</sup> de l'Ataluren, une molécule destinée aux malades atteints de myopathie de Duchenne concernés par une mutation génétique de type codon STOP. **C'est le premier médicament de thérapie innovante autorisé pour la maladie neuromusculaire la plus fréquente de l'enfant.**

La mutation STOP située sur le gène responsable de la myopathie de Duchenne entraîne, l'absence de production de dystrophine, une protéine indispensable au bon fonctionnement musculaire. Grâce à l'administration de l'Ataluren, ce codon STOP est ignoré lors du processus de production de la protéine ce qui permet la production d'une protéine fonctionnelle.

Les résultats des essais menés par PTC Therapeutics, la société de biotechnologies qui a développé cette molécule, indiquent **un ralentissement de l'évolution de la maladie ainsi que l'amélioration de la marche pour certains malades.**

L'essai international de phase III, lancé en avril 2013, a concerné environ 220 malades dans 18 pays et a impliqué 50 centres dont 4 en France (Hôpital La Timone à Marseille, CHU de Nantes, Hôpital Necker et l'Institut de Myologie à Paris). Thomas Voit, directeur scientifique et médical de l'Institut de Myologie, en est l'investigateur principal en France.

Cette première autorisation de mise sur le marché est une excellente nouvelle pour les malades concernés (13% des garçons touchés par une myopathie de Duchenne) mais aussi pour les malades atteints d'autres maladies génétiques causées également par des mutations STOP (mucoviscidose...). **Ces mutations concerneraient environ 10 % de la population touchée par une maladie génétique.**

Pour l'AFM-Téléthon, c'est la démonstration du bien-fondé de la stratégie qu'elle développe depuis plus de 25 ans pour la mise au point de thérapies innovantes issues de la connaissance des gènes. L'Association a soutenu, grâce aux dons du Téléthon, des travaux de recherche fondamentale sur la technique de translecture du codon « stop » et son Institut de Myologie est centre investigateur des essais cliniques menés pour l'Ataluren.

***La myopathie de Duchenne, ou dystrophie musculaire de Duchenne, est la maladie neuromusculaire la plus fréquente de l'enfant (1 garçon sur 3500 à 5000 naissances). Elle est due à une anomalie génétique dans le gène DMD, sur le chromosome X, entraînant l'absence d'une protéine indispensable au bon fonctionnement des muscles, la dystrophine.***

---

<sup>3</sup>European Medicines Agency recommends first-in-class medicine for treatment of Duchenne muscular dystrophy [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/05/news\\_detail\\_002110.jsp&mid=W C0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/05/news_detail_002110.jsp&mid=W C0b01ac058004d5c1)

## AMYOTROPHIE SPINALE : RÉSULTATS POSITIFS POUR L'OLESOXIME

Au mois d'avril 2014, Trophos, une société de biotechnologie marseillaise, a présenté les résultats de son étude pivot de phase II/III concernant l'olesoxime, une molécule neuroprotectrice, chez des patients atteints d'amyotrophie spinale (AS) au congrès de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN)<sup>4</sup>.

Les données présentées à l'AAN sont celles de l'étude clinique internationale qui a été réalisée en double aveugle contre placebo chez **165 patients** non-ambulants atteints d'AS de types 2 et 3, âgés de 3 à 25 ans.

Les résultats confirment l'effet neuroprotecteur de cette nouvelle molécule et montrent un maintien des fonctions motrices chez les patients traités avec l'olesoxime au cours des deux années de l'étude ainsi qu'une plus faible apparition de complications liées à la maladie, induisant un mieux-être chez les patients traités.

**La découverte de l'olesoxime ainsi que son développement pour l'amyotrophie spinale a été financée à hauteur de 20 millions d'euros par l'AFM-Téléthon depuis 2000.**

***L'amyotrophie spinale (AS)** est une maladie génétique autosomique récessive qui affecte les neurones moteurs. Ces derniers commandent les muscles volontaires sollicités lors d'activités telles que la marche, le contrôle de la tête et du cou, la déglutition ou tout geste mobilisant des muscles striés. L'AS touche environ 20 000 personnes dans le monde et environ un nouveau-né sur 6 000 en est atteint. Il s'agit de la première cause de mortalité génétique chez des enfants de moins de deux ans.*

### TELETHON 2014

**Lubin, 7 ans, est atteint d'amyotrophie spinale**



<sup>4</sup> "A phase II study to assess safety and efficacy of olesoxime (TRO19622) in 3-25 year old spinal muscular atrophy (SMA) patients" Session « Emerging Science »: Poster session 3 (1500-1830), 29/04/ 2014 P3 344

## Les essais à venir pour 2015-2016

### **MYOPATHIE MYOTUBULAIRE : DÉMARRAGE D'UN ESSAI DE THÉRAPIE GÉNIQUE FIN 2015**

Une équipe de chercheurs du laboratoire Généthon, dirigée par le Dr Anna Buj Bello (Généthon/Inserm), et les équipes américaines de l'University of Washington et de Harvard Medical School, ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique dans des modèles canins de la myopathie myotubulaire, une maladie neuromusculaire extrêmement sévère de l'enfant.

Le transfert du gène MTM1, déficient dans la maladie, a permis une augmentation de la force musculaire, une amélioration de la fonction respiratoire ainsi qu'une meilleure mobilité et la survie prolongée des animaux traités. Ces travaux ont été publiés début 2014 dans Science Translational Medicine<sup>5</sup>.

Le vecteur viral adéno-associé (AAV) utilisé a été développé à Généthon.

**Pour la première fois, les chercheurs ont obtenu un effet thérapeutique systémique sur une maladie neuromusculaire chez le chien avec une seule injection: le traitement n'agit pas localement mais dans tout l'organisme. Une seule dose du vecteur-médicament a permis l'expression à long terme de la myotubularine dans les muscles et de sauver les chiens malades.**

Un essai clinique est en préparation et devrait démarrer fin 2015.

*La myopathie myotubulaire est une maladie génétique liée à l'X qui touche 1 garçon nouveau-né sur 50 000. Elle est due à des mutations du gène MTM1 codant la myotubularine, une protéine impliquée dans le fonctionnement des cellules musculaires. Dans sa forme la plus grave, elle entraîne une hypotonie et faiblesse musculaire généralisée et la mort de l'enfant dans les premières années de vie. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace pour cette maladie rare très sévère.*

### **MYOPATHIE DE DUCHENNE : DÉMARRAGE D'UN ESSAI DE THÉRAPIE GÉNIQUE EN 2016**

Une collaboration impliquant trois laboratoires initiés et soutenus par l'AFM-Téléthon, Atlantic Gene Therapies (AFM-Téléthon, Inserm UMR 1089, Université de Nantes, CHU de Nantes), Généthon (Evry) et l'Institut de Myologie (Paris), a permis de démontrer l'efficacité d'un traitement innovant de thérapie génique chez le modèle canin de la dystrophie musculaire de Duchenne. Publiés dans la revue américaine Molecular Therapy<sup>6</sup> du mois de novembre, **ces travaux ont démontré des niveaux élevés de réexpression de la dystrophine dans les muscles traités. Jusqu'à 80 % des fibres musculaires expriment la dystrophine avec un effet prolongé et stable dans le temps d'observation de l'étude.**

Fort de ce succès, les équipes sont à l'œuvre pour lancer un essai clinique de phase I/II pour 2016. Objectif : traiter, par voie locorégionale, le membre supérieur de personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne non ambulantes et dont la dystrophine peut être corrigée par le saut spécifique de l'exon 53.

---

<sup>5</sup> Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in Murine and Canine Models of Myotubular Myopathy. M. K. Childers, R Joubert, et al. Sci Transl Med 22/01/2014: Vol 6, Issue 220, p 220ra10 DOI: 10.1126/scitranslmed.3007523

<sup>6</sup> Forelimb Treatment in a Large Cohort of Dystrophic Dogs Supports Delivery of a Recombinant AAV for Exon Skipping in Duchenne Patients. C Le Guiner, M Montus, L Servais, Y Cherel, V Francois, JL Thibaud, C Wary, B Matot, T Larcher, L Guigand, M Dutilleul, C Domenger, M Allais, M Beuvin, A Moraux, J Le Duff, M Devaux, N Jaulin, M Guilbaud, V Latournerie, P Veron, S Boutin, C Leborgne, D Desgue, JY Deschamps, S Moullec, Y Fromes, A Vulin, R H Smith, N Laroudie, F Barnay-Toutain, C Rivière, S Bucher, TH Le, N Delaunay, M Gasmí, R M Kotin, G Bonne, O Adjali, C Masurier, JY Hogrel, P Carlier, P Moullier, T Voit. Mol Ther. 2014 Nov;22(11):1923-35. doi: 10.1038/mt.2014.151.

## MALADIES DE LA VISION : DES MALADIES MODÈLES POUR LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

L'œil est un organe cible privilégié pour le développement de la thérapie génique parce que compte-tenu de sa taille, il est plus facile à traiter que le muscle, par exemple. **Sa position « isolée » du reste de l'organisme (et notamment du système immunitaire) est un atout pour la thérapie génique.**

Le développement de la thérapie génique concerne les maladies rares de la vision mais également des maladies très fréquentes dont les traitements sont parfois limités. En effet, ces thérapies innovantes pourront à terme améliorer la prise en charge de maladies fréquentes telle que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) qui concerne 15% de la population. Pour toutes ces raisons, plusieurs essais sont en cours et en préparation partout dans le monde pour différentes maladies de la rétine et les premiers résultats sont encourageants.

### THÉRAPIE GÉNÉRIQUE DE L'AMAUROSE DE LEBER : 9 MALADES TRAITÉS

En octobre 2011, un essai clinique de thérapie génique de phase I/II a débuté chez l'homme au CHU de Nantes mené par le Pr Michel Weber, chef du service d'ophtalmologie, et le Dr Guylène Le Meur, praticien hospitalier.

Cette étude clinique a été financée par l'AFM-Téléthon et par Retina France. Elle a pu démarrer grâce aux travaux pré-cliniques réalisés par l'équipe de Philippe Moullier et Fabienne Rolling à Atlantic Gene Therapies à Nantes. En 2006, ces derniers ont démontré qu'il était possible de rendre la vue à des chiens atteints d'amaurose de Leber.

L'essai a pour objectif principal de vérifier **la tolérance et l'efficacité de deux doses** de traitement chez des malades différemment atteints. **9 malades**, entre 10 et 40 ans, ont été traités dans le cadre de cet essai dont les résultats sont en cours d'analyse et devraient être prochainement connus.

Les patients ont reçu, dans un seul œil (le plus atteint), au plus près de l'épithélium pigmentaire rétinien, une injection de vecteurs AAV (adeno-associated virus) transportant le gène RPE65. Ils ont reçu des doses de traitements différentes afin de déterminer la dose la mieux tolérée.

Les équipes d'Atlantic Gene Therapies développent aujourd'hui des stratégies de thérapie génique pour d'autres rétinites pigmentaires, notamment deux maladies liées aux gènes PDE6 Beta et RPGRIP.

***L'amaurose congénitale de Leber** est une forme particulière de rétinite pigmentaire qui entraîne précocement une quasi-cécité chez l'enfant. C'est l'une des principales causes de cécité infantile. On estime que l'amaurose congénitale de Leber touche 1 000 à 2 000 personnes en France dont 100 à 200 patients sont porteurs d'une mutation dans le gène RPE65, qui code une protéine spécifiquement exprimée dans l'épithélium rétinien.*

### TELETHON 2014

**Mouna, 25 ans, est atteinte d'Amaurose de Leber. Elle a été traitée par thérapie génique dans le cadre de l'essai mené à Nantes.**



## NEUROPATHIE OPTIQUE HÉRÉDITAIRE DE LEBER : UN ESSAI DE PHASE I/II EN COURS

En 2008, des essais précliniques chez le rat ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique pour le traitement de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber. Fort de ce succès, José-Alain Sahel et Marisol Corral-Débrinski de l'Institut de la vision, en collaboration avec les équipes de Généthon (le laboratoire de thérapie génique de l'AFM-Téléthon), ont développé un protocole de thérapie génique pour des patients atteints de cette même pathologie. La société de biotechnologie Gensight Biologics est le promoteur de l'essai clinique qui a débuté en février 2014 et inclura au total 18 patients, âgés de 18 ans et plus. Pour chaque malade, l'œil le plus atteint sera traité. Catherine Vignal-Clermont, ophtalmologue à l'hôpital des Quinze-Vingts et à la Fondation Rothschild (Paris), est l'investigatrice principale.

C'est Généthon Bioprod, le plus important centre de production de médicaments de thérapie génique au monde, qui a produit le vecteur-médicament utilisé dans cet essai.

Cette approche innovante pourrait intéresser d'autres maladies mitochondriales comme, par exemple, le syndrome de Melas et celui de Kearns-Sayre qui affectent les muscles.

**La Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL)** touche plus de 5000 personnes en France. Cette pathologie se caractérise par la mort sélective des cellules de la rétine et l'atrophie du nerf optique et entraîne une perte brutale et irréversible de la vision centrale. Elle est due à des mutations dans des gènes portés par le génome mitochondrial dans 95% des cas.

LES 5 ET 6 DÉCEMBRE 2014

FAITES UN DON AU **3637** OU SUR **TELETHON.FR**  
(Appel gratuit depuis un poste fixe)

AFM-Téléthon - 1, rue de l'Internationale - BP59 - 91002 ÉVRY Cedex - 01 69 47 28 28