

Communiqué de presse

Paris | 28 novembre 2013

Thérapie génique : lancement d'un essai clinique pour le traitement de la maladie de Sanfilippo B

Un essai clinique de phase I/II portant sur une thérapie génique destinée aux enfants atteints de la maladie de Sanfilippo B, une maladie génétique rare, a été lancé en octobre dernier chez un premier jeune patient. Cet essai est porté et coordonné par l'Institut Pasteur, qui en est le promoteur, ainsi que par l'Inserm, l'AFM-Téléthon et Vaincre les Maladies Lysosomales (VML). Il est mené à Paris, à l'hôpital Bicêtre (AP-HP). Si le succès de cette thérapie se confirme, il ouvrira la voie à la mise au point d'autres traitements par thérapie génique reposant sur le même procédé.

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. Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement curatif ou symptomatique permettant de guérir ou de contrôler l'évolution de la maladie.

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 Vaincre les Maladies Lysosomales (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 l'associer à leur ADN pour pouvoir produire l'enzyme faisant défaut.

Le traitement consiste en plusieurs injections intracérébrales effectuées en différentes zones du cerveau. Il a été administré à un premier malade 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). Le très jeune âge du patient –deux ans et demi– constitue pour les scientifiques et le corps médical un atout dans les chances de succès de la thérapie. Trois autres enfants doivent être inclus dans l'essai au cours des prochains mois, grâce à la collaboration de l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML).

La construction originale du vecteur viral, produit par la société uniQure, repose sur une technologie innovante qui permet la production industrielle de lots d'une très grande pureté, ce qui rend d'ores et déjà le processus compatible avec une utilisation à plus large échelle. uniQure a été choisie comme partenaire car cette société est la première à avoir reçu l'autorisation de mettre sur le marché en Europe un traitement de thérapie génique, Glybera®.

Compte-tenu de la progression lente de la maladie, il faudra attendre plusieurs années pour juger d'un éventuel effet bénéfique du traitement sur l'évolution naturelle. L'espoir soulevé par cet essai réside également dans une potentielle utilisation élargie du vecteur : en cas de succès, il pourrait être exploité pour la mise au point d'autres traitements par thérapie génique, notamment pour certaines maladies neurodégénératives.

.../...

* Les partenaires, acteurs et soutiens du projet

Institut Pasteur, promoteur

Centre de recherche biomédicale de renommée internationale, l'Institut Pasteur créé en 1887 par Louis Pasteur, est une fondation privée reconnue d'utilité publique. Il a pour mission de contribuer à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, par la recherche scientifique et médicale, l'enseignement et des actions de santé publique. Près de 2600 personnes travaillent sur son campus à Paris. Parallèlement à des recherches sur le fonctionnement du vivant, une grande partie de ses travaux sont consacrés à l'étude des maladies infectieuses, de maladies génétiques, neuro-dégénératives ou de certains cancers. L'Institut Pasteur est au cœur d'un Réseau international qui regroupe 32 instituts sur les 5 continents. Depuis sa création, 10 chercheurs ont reçu le Prix Nobel de Médecine.

Inserm

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et du ministère de la Santé. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares, à travers leurs travaux de recherches biologiques, médicales et en santé des populations. L'Inserm soutient près de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe près de 13 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires... L'Inserm est membre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, fondée en avril 2009 avec le CNRS, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur, la Conférence des Présidents d'Université (CPU) et la Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers régionaux et universitaires.

L'AFM-Téléthon est une association de malades et parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (88,1 millions d'euros en 2012), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui des essais cliniques concernant des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle... A travers son laboratoire Généthon, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses propres médicaments de thérapie innovante. Grâce aux dons du Téléthon, l'AFM-Téléthon a engagé près de 7 millions d'euros depuis 2003 pour les travaux pré-cliniques et cliniques de cet essai.

L'Association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML) est une association reconnue d'utilité publique créée par des parents d'enfants malades en 1990. Son objectif est la guérison des personnes atteintes d'une maladie lysosomale. Ses missions s'articulent autour de trois axes : soutenir les malades et leurs familles, favoriser la recherche scientifique et médicale, sensibiliser le public à la problématique de ces maladies rares. Depuis 1992, VML a financé la recherche fondamentale et pré-clinique à la base de l'essai en thérapie génique et depuis 2012 finance une partie de l'essai clinique.

Assistance publique – Hôpitaux de Paris – (AP-HP)

L'AP-HP est le Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Île de-France et le 1er CHU d'Europe. Ses 92 000 professionnels s'engagent à offrir à tous, 24h/24, des soins de grande qualité. Les 7 millions de personnes soignées chaque année bénéficient de traitement de pointe dans l'ensemble des disciplines médicales.

uniQure (B.V., Amsterdam, Pays-Bas)

Iowa State University, College of Veterinary Medicine (Ames, IO, Etats-Unis)

Ecole nationale vétérinaire de Nantes

Cornell University (New York, NY Etats-Unis)

The Conny Maeva Charitable Foundation

Publications de référence

Safe, efficient, and reproducible gene therapy of the brain in the dog models of Sanfilippo and Hurler syndromes, *Molecular Therapy*, février 2011.

Ellinwood NM, Ausseil J, Desmaris N, Bigou S, Liu S, Jens JK, Snella EM, Mohammed EE, Thomson CB, Raoul S, Joussemet B, Roux F, Chérel Y, Lajat Y, Piraud M, Benchaouir R, Hermening S, Petry H, Froissart R, Tardieu M, Ciron C, Moullier P, Parkes J, Kline KL, Maire I, Vanier MT, Heard JM, Colle MA.

Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece, *American Journal of Human Genetics*, janvier 2011.

Héron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, Levade T, Chabrol B, Feillet F, Ogier H, Valayannopoulos V, Michelakakis H, Zafeiriou D, Lavery L, Wraith E, Danos O, Heard JM, Tardieu M.

Improved behavior and neuropathology in the mouse model of Sanfilippo type IIIB disease after adeno-associated virus-mediated gene transfer in the striatum, *The Journal of Neuroscience*, 10 novembre 2004.

Cressant A, Desmaris N, Verot L, Bréjot T, Froissart R, Vanier MT, Maire I, Heard JM.

Plus d'information

Lire la fiche d'information sur la maladie de Sanfilippo

<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/syndrome-sanfilippo>

Contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

Nadine Peyrolo – 01 45 68 81 47 / presse@pasteur.fr

Service de presse AFM-Téléthon

Stéphanie Bardon, Gaëlle Monfort – 01.69.47.28.28 / presse@afm.genethon.fr