

Communiqué de presse
Evry, le 13 décembre 2021

Inclusion du premier patient dans l'essai clinique mené par I-STEM dans le syndrome de Wolfram

Le 26 novembre dernier, I-STEM a inclus le premier patient dans son essai clinique de phase II pour le traitement du syndrome de Wolfram, une maladie rare neurodégénérative. L'essai, dont il est le promoteur, évaluera, chez 23 patients, l'efficacité de l'acide valproïque sur l'atteinte auditive, un critère complémentaire d'un premier essai multicentrique évaluant l'efficacité de cette molécule sur l'atteinte visuelle.

Le syndrome de Wolfram est une maladie neurodégénérative rare (1 personne sur 830 000) liée au gène *WFS1*, codant la wolframine, une protéine régulant notamment le taux de calcium dans les cellules. L'altération de cette protéine entraîne plusieurs pathologies : un diabète de type 1, des troubles sévères de la vision allant jusqu'à la cécité, un diabète insipide, une déficience auditive qui peut mener jusqu'à la surdité ainsi que des troubles neurologiques, souvent fatals. Il n'existe, à ce jour, aucune solution thérapeutique

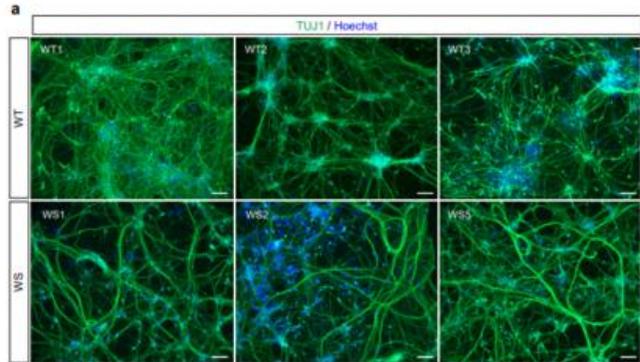
Un premier essai – TREATWOLFRAM - mené par le Pr Tim Barrett en Grande-Bretagne, Espagne, Pologne et deux sites en France, lancé en 2019, évalue l'efficacité de l'acide valproïque (VPA), indiqué dans le traitement de l'épilepsie, contre placebo, chez 70 patients atteints du syndrome de Wolfram avec pour principal critère d'évaluation l'acuité visuelle. Les chercheurs d'I-STEM viennent de lancer un essai clinique complémentaire ciblant les atteintes auditives, permettant l'inclusion d'un plus large panel de patients.

AudioWolf, un essai de phase II chez 23 patients atteints de syndrome de Wolfram mené par I-STEM

L'objectif de cet essai complémentaire, dont **I-STEM est le promoteur, est d'évaluer l'efficacité de l'acide valproïque sur la perte de l'audition**, principal critère d'évaluation du traitement, et sur les troubles neuronaux. Un premier patient a été inclus le **26 novembre dernier**, 23 autres âgés de plus de 13 ans, âge moyen d'apparition des premiers signes d'atteinte auditive, seront traités à l'Hôpital européen Georges Pompidou à Paris, sous la direction du Dr Christophe Orssaud, responsable de l'unité fonctionnelle d'ophtalmologie et de la consultation pluridisciplinaire dédiée au syndrome de Wolfram. Cet essai est financé par l'association du Syndrome de Wolfram à hauteur de 300 000 €, et par l'AFM-Téléthon dont les équipes d'I-STEM et de l'Institut des Biothérapies assurent le pilotage et le suivi de l'essai.

Laëtitia Aubry, chercheuse à I-STEM, a, par ailleurs, conçu un modèle de neurones dérivées de cellules souches pluripotentes induites (IPS) générées à partir de cellules d'individus affectés par la maladie pour étudier et comprendre les atteintes neurologiques liées au syndrome de Wolfram. Cette modélisation *in vitro* a permis d'identifier un mécanisme conduisant à un défaut du développement du réseau neuronal : lorsque la wolframine n'est pas exprimée, les fibres neuronales s'agrègent et forment

un maillage beaucoup moins dense que chez un sujet non malade, provoquant ainsi des désordres neuro-développementaux. Son équipe a également testé l'acide valproïque (VPA) sur ces cellules modèles **et démontré la capacité de la molécule à préserver un maillage de fibres neuronal plus régulier et plus dense empêchant ainsi l'apparition du défaut neuro-développemental**. Des résultats publiés dans [The American Journal of Human Genetics le 25 octobre](#) qui confortent l'utilisation de l'acide valproïque dans le syndrome de Wolfram.



Comparaison entre le réseau neuronal d'un sujet non malade (en haut) et d'un sujet atteint du syndrome de Wolfram (en bas). ©I-Stem



« Il y a 12 ans, lorsque des parents et des patients ont créé l'Association du Syndrome de Wolfram, il n'existait que quelques équipes qui s'y consacraient dans le monde et peu de travaux scientifiques. Sous leur impulsion et avec l'appui de l'AFM-Téléthon, I-stem, notamment l'équipe de Laetitia Aubry, a mis en œuvre un programme de recherche pour explorer les mécanismes pathologiques de cette maladie et identifier des traitements. Les travaux de l'équipe de Laetitia Aubry apportent ainsi des clés essentielles pour comprendre

la maladie. Le lancement, en parallèle, de l'étude clinique Audiowolf vient compléter l'exploration d'un premier candidat-médicament prometteur. Un bilan déjà riche de perspectives qui s'inscrit parfaitement dans le vaste mouvement qui nous fait avancer aujourd'hui vers des thérapies enfin applicables aux maladies rares d'origine génétique. »

A propos d'I-Stem

Créé en 2005 par l'AFM-Téléthon et l'Inserm, I-Stem est un centre de recherche et développement de référence internationale dédié à l'élaboration de traitements innovants en utilisant des cellules souches pluripotentes (ES et IPS) pour les maladies rares d'origine génétique. Composé de 73 collaborateurs, son objectif est d'utiliser ces cellules en tant qu'outils pour comprendre les maladies génétiques ou comme "médicaments", dans le cadre de programme de thérapie cellulaire ou de programme de criblage à haut-débit. Aujourd'hui, 3 essais cliniques sont en cours et 1 est en préparation.

Contacts presse :

Stéphanie Bardon / Marion Delbouis - 01 69 47 29 01 - presse@afm-telethon.fr