

Communiqué de presse
Evry, Paris (France), le 20 juillet 2017

Thérapie génique : Des premiers résultats chez des enfants atteints de la maladie de Sanfilippo B

Des travaux publiés le 13 juillet 2017 dans la revue *Lancet Neurology* montrent les résultats d'un essai de thérapie génique réalisé chez quatre enfants atteints de la maladie de Sanfilippo de type B (appelé aussi MPS IIIB). Aboutissement de deux décennies de partenariat et de soutien financier de l'AFM-Téléthon, et avec le soutien de l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML), le Dr Jean-Michel Heard de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, et les Professeurs Marc Tardieu et Michel Zerah, de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP, et des universités Paris-Sud et Paris Descartes, ont constaté, après 30 mois de suivi, une bonne tolérance au traitement et un bénéfice neurocognitif pour les patients.

Le syndrome de Sanfilippo est une maladie génétique rare, qui touche environ un enfant sur 100 000. Elle affecte le développement du cerveau après la naissance et entraîne quelques années plus tard sa dégénérescence. Les premiers symptômes de la maladie – hyperactivité, déficit intellectuel progressif – se manifestent vers l'âge de deux ans. L'anomalie génétique empêche la production d'une enzyme nécessaire à la dégradation des mucopolysaccharides, des molécules qui aident les neurones à développer des connexions efficaces chez le jeune enfant lors des apprentissages, et dont l'accumulation est progressivement toxique pour les cellules du cerveau. Cette maladie conduit, en 5 à 10 ans, à un état de polyhandicap et à un décès prématuré.

Le défi à relever pour espérer traiter la maladie de Sanfilippo consiste à concevoir une méthode permettant de fournir l'enzyme manquante dans le cerveau, le plus tôt possible après la naissance. Afin d'y arriver, l'essai thérapeutique débuté en octobre 2013, conduit par l'Institut Pasteur et réalisé à l'hôpital Bicêtre, AP-HP a consisté à injecter dans différentes zones du cerveau d'enfants atteints un vecteur de thérapie génique (AAV2/5) capable d'induire la production de l'enzyme manquante par les cellules cérébrales. L'objectif spécifique de l'essai de phase I/II était d'apprécier la tolérance au geste chirurgical et au candidat médicament ainsi apporté par la thérapie génique.

Dans cette étude, faisant suite à dix années de travaux préalables chez l'animal, les chercheurs ont pour la première fois mis en œuvre ce traitement chez quatre enfants âgés d'un an et demi à quatre ans (précisément 20, 26, 30 et 53 mois). Aucun effet secondaire notable lié au traitement, qu'il soit clinique, radiologique ou biologique, n'a été constaté durant les 30 mois qui ont suivi le traitement, témoignant de la bonne tolérance.

Dès le 1er mois qui a suivi le traitement et durant les 30 mois de l'étude, les chercheurs ont détecté l'enzyme auparavant manquante dans le liquide cébrospinal des quatre enfants traités. De plus, un

suivi neurocognitif régulier très soigneux a montré un impact positif dans l'évolution du développement intellectuel et comportemental chez les 4 enfants traités, particulièrement chez le plus jeune d'entre eux.

Les résultats encourageants de cet essai clinique de phase I/II indiquent qu'un traitement pourrait à l'avenir être proposé aux familles de patients atteints de la maladie de Sanfilippo. La prochaine étape pourrait consister en la réalisation d'un essai clinique de phase III impliquant la production industrielle de ce médicament.

Publication: Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial, *Lancet Neurology*, 13 juillet 2017

Marc Tardieu¹, Michel Zerah², Marie-Lise Gougeon³, Jérôme Ausseil⁴, Stéphanie de Bournonville¹, Béatrice Husson⁵, Dimitrios Zafeiriou⁶, GianCarlo Parenti⁷, Philippe Bourget⁸, Béatrice Poirier³, Valérie Furlan⁹, Cécile Artaud¹⁰, Thomas Baugnon¹¹, Thomas Roujeau¹², Ronald G. Crystal¹³, Christian Meyer¹⁴, Kumaran Deiva¹, Jean-Michel Heard¹⁵.

Affiliations : 1. Université Paris Sud and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris Sud. Pediatric neurology department, Le Kremlin-Bicêtre, France ; 2. Université Paris Descartes and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital universitaire Necker. Pediatric neurosurgery department, Paris, France ; 3. Institut Pasteur, Antiviral immunity, Biotherapy and Vaccine unit, Infection and epidemiology department, Paris, France ; 4. Université de Picardie-Jules Verne, Hôpitaux universitaires d'Amiens, Laboratoire de Biochimie and INSERM U1088, Amiens, France ; 5. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris Sud. Pediatric radiology department, Le Kremlin-Bicêtre, France ; 6. Aristotle University, department of pediatrics, Thessaloniki, Greece ; 7. Federico II University, Department of translational medical sciences, Naples, Italy; 8. Université Paris Descartes and Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital universitaire Necker, Clinical pharmacy department, Paris, France ; 9. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris Sud, Pharmacology-Toxicology department, Le Kremlin-Bicêtre, France ; 10. Institut Pasteur, Center for translational science. Clinical core, Paris, France ; 11. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Universitaire Necker, anaesthesiology department, Paris, France ; 12. Hôpitaux de Montpellier, Neuroscience department, Montpellier, France ; 13. Weill Cornell Medical College, Department of genetic medicine, New York, USA ; 14. UniQure, Amsterdam, The Netherlands ; 15. Biotherapy and Neurodegenerative Diseases Unit, INSERM U1115, Institut Pasteur, Paris, France.

A propos de l'Institut Pasteur, promoteur

Fondation reconnue d'utilité publique, créée en 1887 par Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale, au cœur d'un réseau regroupant 33 instituts présents sur les cinq continents. Pour mener sa mission dédiée à la prévention et à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche scientifique et médicale, santé publique et veille sanitaire, enseignement, valorisation économique et transfert technologique. Depuis sa création, 10 chercheurs travaillant au sein de l'Institut Pasteur ont reçu le Prix Nobel de Médecine, les derniers en 2008 à titre de reconnaissance de leur découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida. L'Institut Pasteur est membre fondateur d'Aviesan*, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé créée en 2009.

www.pasteur.fr

A propos de l'AFM-Téléthon - www.afm-telethon.fr

L'AFM-Téléthon est une association de malades et de parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (92,7 millions d'euros en 2016), 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. À travers ses laboratoires, c'est également une

association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses médicaments de thérapie innovante. **L'AFM-Téléthon a engagé près de 7 millions d'euros dans le développement de la thérapie génique pour cette maladie.**

A propos de l'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'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère des Affaires sociales, de la Santé. L'Inserm est le seul organisme public français dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine avec près de 15000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, hospitalo-universitaires, post-doctorants et quelque 300 laboratoires. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm est membre fondateur d'Aviesan*, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé créée en 2009.

[Accéder à la salle de presse](#)

[Suivre l'Inserm sur Twitter : @Inserm](#)

À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire, acteur majeur de la recherche clinique en France et en Europe mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 8 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Île-de-France : 95 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent.

<http://www.aphp.fr>

A propos de l'Association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML)

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 préclinique à la base de l'essai en thérapie génique et depuis 2012 finance une partie de l'essai clinique.

** Autres membres fondateurs d'Aviesan : CEA, CNRS, CHRU, CPU, INRA, INRIA, Inserm, Institut Pasteur, IRD*

Contacts Presse

AFM-Téléthon : Stéphanie Bardon / Alexia Maximin - 01 69 47 12 78 / 11.71 - presse@afm-telethon.fr

Institut Pasteur : Marion Doucet/Aurélie Perthuisson – 01 45 68 89 28 – presse@pasteur.fr