

## **Téléthon 2015**

*« Le rythme des essais et des résultats  
s'accélère »*

~ Conférence de presse ~

2 décembre 2015  
Institut de Myologie

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

---

Stéphanie Bardon  
Tél : 01 69 47 12 78  
[sbardon@afm-telethon.fr](mailto:sbardon@afm-telethon.fr)

Claire Maynadier  
Tél : 01 69 47 28 39  
[cmaynadier@afm-telethon.fr](mailto:cmaynadier@afm-telethon.fr)

# L'ADN DE L'AFM-TELETHON

**UN MOTEUR  
LA MORT AUX TROUSSES**

**UNE POSTURE  
LE REFUS DE LA FATALITE  
L'AUDACE /L'INNOVATION**

**UNE STRATEGIE  
DU GENE AU MEDICAMENT  
L'INTERET GENERAL**

**UNE EXIGENCE  
TRANSPARENCE ET EFFICACITE**

## **MALADIES RARES : LES CHIFFRES CLES**

- 6 à 8000 maladies rares, 30 millions de personnes concernées en Europe dont 3 millions en France, soit 1 personne sur 20.
- 80% de ces maladies rares sont d'origine génétique.
- Environ 50% des patients atteints de maladies rares ont moins de 19 ans
- 99% des maladies sont sans traitement

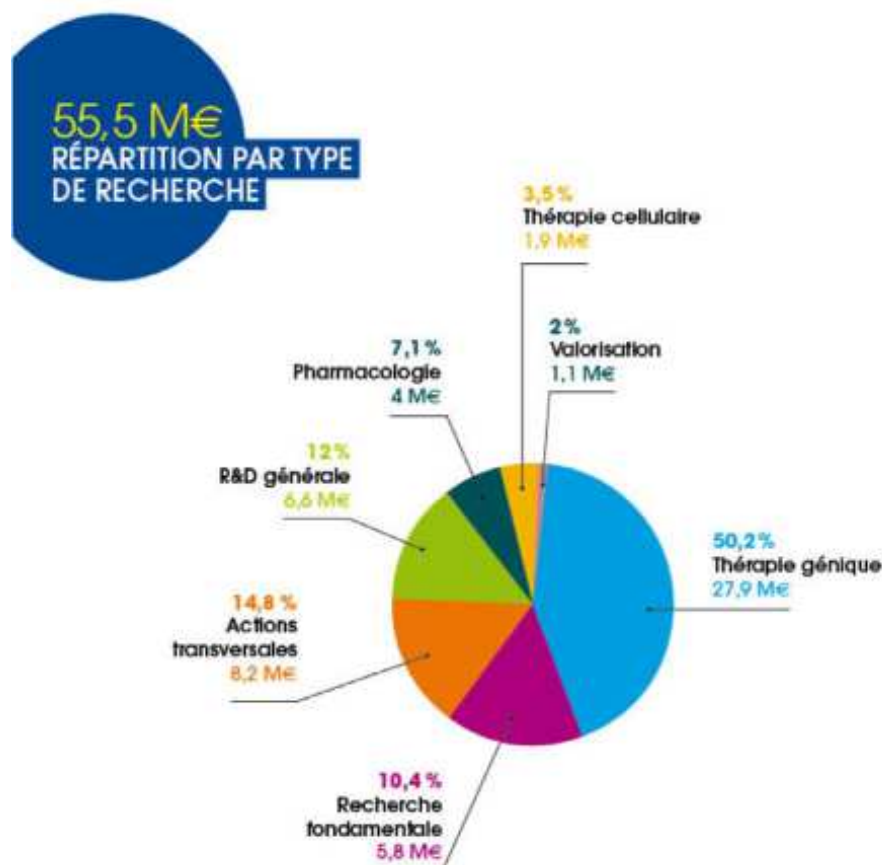
# AFM-TELETHON : UNE STRATEGIE POUR GUERIR

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 aujourd'hui ses fruits : preuves de concept des thérapies innovantes, résultats concrets pour les malades, multiplication des essais thérapeutiques.

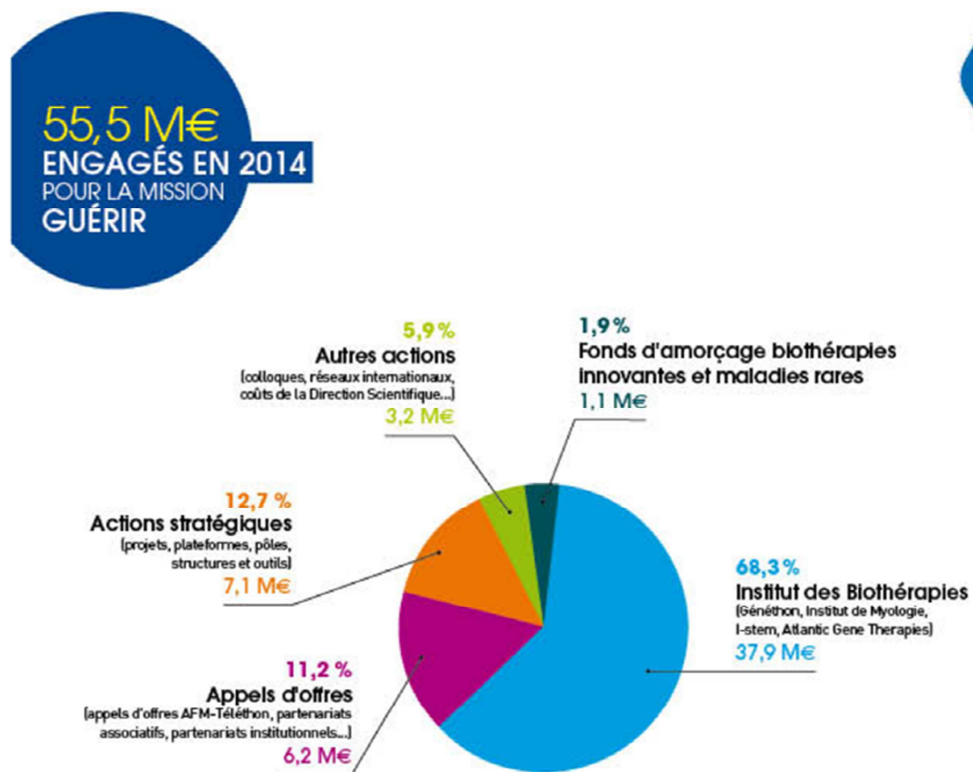
Dans cette dernière ligne droite, l'Association est plus que jamais concentrée sur ses priorités : **efficacité thérapeutique et accès au médicament pour les malades, intérêt général au bénéfice du plus grand nombre.**

## 55,5 millions d'euros investis dans la recherche et le développement de thérapeutiques en 2014

En 2014, l'AFM-Téléthon a engagé 55,5 millions d'euros dans sa mission Guérir. Projets stratégiques, financement des laboratoires de l'Institut des Biothérapies, 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.



## Nos modes d'action



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

Créé en 2012, cet institut rassemble **4 laboratoires** à la pointe des thérapies innovantes pour les maladies rares, tous leaders internationaux dans leur domaine : **Généthon** et **Atlantic Gene Therapies** pour la thérapie génique ; **I-Stem** pour la thérapie cellulaire et **l'Institut de Myologie** pour le muscle et de ses maladies. L'objectif des **650 experts** de l'Institut des biothérapies : accélérer la mise à disposition des traitements pour les malades.



Grâce à cette force de frappe unique, le rythme des essais et résultats s'accélère.

#### 2014 :

⇒ Efficacité d'une thérapie génique démontrée chez des modèles canins de la myopathie myotubulaire, une maladie neuromusculaire extrêmement sévère de l'enfant. Essais chez l'homme prévu en 2017 (Généthon)

⇒ Efficacité d'une thérapie génique par saut d'exon (AAV U7) chez des chiens modèles de la myopathie de Duchenne. Essai chez l'homme prévu en 2016-2017 (Atlantic Gene Therapies-Généthon-Institut de Myologie)

⇒ Développement d'une nouvelle approche pour fabriquer en seulement 14 jours différentes populations de motoneurones à partir de cellules souches (I-stem).

#### 2015 :

⇒ Fin de l'essai de thérapie génique dans une maladie rare de la vue, l'Amaurose congénitale de Leber. 9 patients traités, résultats en cours de publication. (Atlantic Gene Therapies/CHU de Nantes)

⇒ Efficacité de la thérapie génique chez enfants atteints d'un déficit immunitaire, le syndrome de Wiskott Aldrich – l'essai se poursuit à 10 Paris, Londres et Boston. (Généthon/Hôpital Necker)

⇒ Preuve de concept de la thérapie génique chez des rats modèles de la maladie de Crigler Najjar. Essai chez l'homme prévu pour fin 2016, début 2017. (Généthon)

#### **2015 : ouverture d'I-Motion, centre pédiatrique dédié aux essais cliniques de thérapie innovante pour les maladies neuromusculaires**

Créé par l'AP-HP, l'Université Paris VI, l'AFM-Téléthon et l'Institut de Myologie et situé à l'hôpital Trousseau, ce centre, dirigé par le Pr Raphaël Vialle, chef du service d'orthopédie à l'hôpital Trousseau, et le Dr Laurent Servais, responsable de la cellule Essais cliniques de l'Institut de Myologie, a pour but d'accueillir, sur un seul site, les enfants atteints de maladies neuromusculaires qui participent, de plus en plus nombreux, aux essais cliniques de thérapies innovantes. **13 essais cliniques incluant plus de 120 jeunes malades s'y déroulent actuellement.** Pour Laurent Servais : « *I-Motion nous permet désormais d'accueillir les familles dans de bonnes conditions et d'avoir un espace qui est exclusivement dédié à leur suivi. I-Motion va être la plateforme de référence pour les essais pédiatriques chez des enfants concernés par une maladie rare.* »

#### ➤ **230 projets scientifiques soutenus via les appels d'offres**

En 2014, l'AFM-Téléthon a accordé, dans le cadre de son appel d'offres, 197 financements : 127 subventions aux équipes de recherche, 53 à de jeunes chercheurs et 17 pour l'organisation de colloques. Les projets de recherche financés concernent des travaux fondamentaux sur la connaissance des gènes et des mécanismes associés au fonctionnement du muscle et du système nerveux, des recherches appliquées au diagnostic des maladies et le développement des thérapeutiques.

Certains d'entre eux sont considérés comme stratégiques car de plus grande ampleur et bénéficient à ce titre d'un engagement financier pluriannuel supérieur à 500 KE par an et d'un suivi spécifique. Ce sont des projets souvent à visée clinique (essais) ou des infrastructures d'envergure. En 2014, l'AFM- Téléthon soutient une vingtaine de projets stratégiques.

L'AFM-Téléthon a établi, depuis de nombreuses années, des partenariats avec d'autres associations de malades pour accélérer le développement de biothérapies innovantes. Ainsi, elle soutient sept associations partenaires pour des maladies de la vision (Retina France), du système nerveux (Institut pour la recherche sur la moelle épinière et l'encéphale, Vaincre les maladies lysosomales, Aide à la recherche pour la sclérose en plaque), du rein (Fondation du rein), du système respiratoire (Vaincre la mucoviscidose) et du système endocrinien (association de recherche sur l'hyperplasie congénitale des surrénales). En 2014, l'Association a soutenu, via les associations partenaires, 14 projets de recherche.

#### **Chiffres clés**

**53 projets et actions stratégiques soutenus depuis 2010**

**Près de 10 000 financements accordés à des laboratoires de recherche  
et à des jeunes chercheurs**

#### ➤ **Pôles stratégiques et partenariats institutionnels**

L'AFM-Téléthon apporte son soutien à des pôles dits stratégiques dont les compétences et les équipements contribuent aux développements des thérapeutiques. Ainsi, le pôle stratégique MNH-Decrypt (Marseille), dirigé Nicolas Levy travaille sur l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans les maladies rares pour développer de nouveaux outils de diagnostic et des thérapeutiques. Trois groupes de maladies sont étudiés : les pathologies du système nerveux (neuropathies sensitives et nerveuses, syndrome de Rett); les maladies du muscle (myopathies rares) ; les pathologies liées à des protéines de la matrice nucléaire (laminopathies, syndromes de vieillissement prématuré).

L'AFM-Téléthon est, par ailleurs, l'un des membres fondateurs et le principal financeur de **la Fondation maladies rares**, créée en 2012 dans le cadre du 2e Plan national maladies rares. Elle est également membre fondateur de **la Fondation Imagine**, dont l'objectif est de fédérer, au sein de l'hôpital Necker-Enfants Malades, les activités de recherche, de soins et d'enseignement, dédiées aux maladies génétiques de l'enfant.

## **Le défi du médicament de thérapie innovante**

---

En tant qu'association de malades, l'objectif de l'AFM-Téléthon n'est pas de réaliser des prouesses scientifiques mais bien de mettre à la disposition des malades des traitements efficaces à un prix juste et maîtrisé.

C'est dans cet objectif que l'AFM-Téléthon et Bpi France ont annoncé le 9 octobre dernier la **création en 2016 d'une plateforme industrielle de production de médicaments de thérapies génique et cellulaire**. Cette plateforme sera la plus importante en Europe et répondra aux besoins de développement et de production de thérapies génique et cellulaire des laboratoires de l'Institut des Biothérapies, des équipes académiques et des biotech. Elle doit permettre la mise à la disposition des malades, des premiers traitements innovants issus d'une recherche d'excellence française, fortement impulsée et soutenue par l'AFM-Téléthon.

Les thérapies innovantes constituent une médecine nouvelle en plein essor mais les premiers candidats médicaments aujourd'hui développés ne sont que des « prototypes ». Les produire, à grande échelle, avec un procédé bien établi et reproductible est le défi que relève aujourd'hui l'Association en créant son propre outil de production et de commercialisation, capitalisant sur les compétences et expertises de ses laboratoires. Ce nouvel outil donnera également à l'AFM-Téléthon la capacité de mener jusqu'au marché des thérapies s'adressant aux plus rares des maladies rares.

### **Le projet de plateforme industrielle en bref**

- ◆ 3 bâtiments implantés à Evry
- ◆ 13000 m<sup>2</sup> et 300 emplois d'ici 2019.
- ◆ Un partenariat avec Bpifrance : l'AFM-Téléthon apporte son savoir-faire ainsi que 36 M€ ; Bpifrance (fonds SPI -Société de projets industriels) investit 84 M€ grâce aux Investissements d'avenir

## ZOOM SUR LES AVANCEES 2015

En 2015, L'AFM-Téléthon soutient 37 essais cliniques, en cours ou en préparation pour 27 maladies différentes dont 8 maladies neuromusculaires et 19 autres maladies rares (peau, sang, cerveau, vision, foie....). 22 des essais soutenus sont des essais de thérapie génique, 6 de thérapie cellulaire et 9 de pharmacologie.

### Wiskott-Aldrich : restauration du système immunitaire grâce à la thérapie génique

*«Les résultats obtenus dans cet essai clinique multicentrique constituent une avancée thérapeutique importante car ils concernent une pathologie complexe qui affecte la quasi-totalité des cellules sanguines avec des conséquences cliniques dramatiques. L'efficacité du traitement d'un tel déficit pour lequel un niveau de correction élevé des cellules souches hématopoïétiques est requis, indique qu'il est désormais légitime d'espérer traiter d'autres maladies génétiques complexes comme celles affectant les globules rouges.»* Marina Cavazzana, coordinatrice de Centre d'Investigation Clinique en biothérapie, hôpital Necker-enfants malades, AP-HP, Assistance publique – Hôpitaux de Paris.

Le syndrome de Wiskott-Aldrich est un déficit immunitaire complexe rare et sévère d'origine génétique, lié au chromosome X, dont la prévalence est estimée à 1/250 000. Il est dû à des mutations du gène codant la protéine WAS (WASp) exprimée dans les cellules hématopoïétiques. Cette pathologie, qui touche essentiellement les garçons, se traduit par des hémorragies, des infections graves et à répétition, de l'eczéma sévère et, chez certains patients, des réactions auto-immunes et l'apparition de cancers. Le seul traitement disponible à ce jour est la greffe de moelle osseuse qui nécessite un donneur compatible et peut provoquer des complications graves.

L'étude de phase I/II, dont Généthon est le promoteur, a été lancée en décembre 2010 et menée à Paris et à Londres pour traiter des malades sévèrement atteints, sans donneur compatible. Cette étude, qui est toujours en cours, vise à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une thérapie génique dans cette indication. L'article publié dans JAMA rapporte les résultats pour les sept premiers patients traités, âgés de 8 mois à 16 ans, et pour 6 d'entre eux la durée de suivi permet d'évaluer les premiers effets du traitement.

A ce jour, les patients traités ont montré des améliorations cliniques significatives. L'eczéma sévère et les infections graves ont disparu dans tous les cas. L'un des patients a vu disparaître son arthrite, un autre a vu une amélioration majeure de sa vascularite des membres inférieurs qui l'obligeait à se déplacer à l'aide d'un fauteuil roulant, a pu retrouver une activité physique normale. Toutefois, le taux de plaquettes corrigées est variable d'un malade à l'autre.

#### La chance d'une nouvelle vie pour Séthi - Azizah et Séthi, 5 ans

Sethi est atteint du syndrome de Wiskott-Aldrich. Après 3 ans d'hospitalisations, de transfusions, d'une surveillance de depuis chaque instant, il est entré dans cet essai de thérapie génique. Depuis, Sethi, même s'il reste fragile, est sorti de sa « bulle ».





« *Cela faisait 1048 jours que nous attendions ce moment.* » explique Azizah, sa maman. Depuis, il se porte bien, il va à l'école, à la piscine et peut librement jouer avec ses amis.

## **Crigler-Najjar : preuve de concept et essai clinique en préparation**

---

**« Les résultats positifs des travaux menés chez des modèles animaux ouvrent la voie à un essai clinique chez l'Homme. » Federico Mingozi, responsable de l'équipe Immunologie et thérapie Génique dans les maladies du foie à Généthon.**

La maladie de Crigler Najjar est une maladie génétique rare du foie due à des anomalies du gène UGT1A1 qui code pour l'UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1 aussi appelée bilirubine glucuronosyltransférase. Cette protéine, qui est une enzyme, est chargée de « convertir » la bilirubine - une autre protéine - en une forme qui peut être éliminée par l'organisme. Or, quand la bilirubine s'accumule, cela provoque un ictère (une jaunisse) qui se caractérise par une coloration jaune de la peau et des yeux. Si l'activité de la bilirubine glucuronosyltransférase est faiblement diminuée, les taux de bilirubine non transformée sont légèrement supérieurs à la normale et la maladie est peu sévère. En revanche, si l'activité de l'enzyme est nulle, les taux de bilirubine deviennent toxiques, une toxicité qui peut atteindre le cerveau et y provoquer des lésions irréversibles. À ce jour, les seuls traitements disponibles sont le phénobarbital quand le taux de bilirubine non transformée est peu supérieur à la normale, et pour les formes plus sévères, la photothérapie, c'est-à-dire une exposition à la lumière bleue pendant dix à douze heures par jour, puis lorsque celle-ci ne suffit plus, la greffe de foie.

Les travaux menés par Federico Mingozi, à Généthon, en collaboration avec des chercheurs allemands, hollandais et italiens, ainsi que des associations de malades en France, Hollande et Italie, portent sur une thérapie génique qui consiste à apporter le gène normal UGT1A1 grâce à un vecteur viral de type AAV. Injecté par voie intraveineuse à des souris et des rats modèles de cette maladie, le traitement a permis de rétablir des taux normaux de bilirubine.

Ces résultats permettent aujourd'hui de préparer un essai clinique. Par ailleurs, les chercheurs vont continuer à évaluer l'efficacité du traitement chez les animaux à des âges différents.

La force de ce projet : les relations étroites avec l'association de patients Crigler Najjar, un vrai moteur pour le chercheur : « *Ces résultats prometteurs nous permettent d'envisager un essai clinique d'ici, si tout va bien, fin 2016 ou début 2017. Je suis très enthousiaste à l'idée de poursuivre ce projet dont la force vient du fait que tous les acteurs — les chercheurs, les centres cliniques et les associations de malades (en France, Italie et Pays-Bas, très actives — travaillent de manière très étroite depuis 2013* ».

## Maladies de la peau : des essais de thérapie génique et thérapie cellulaire en préparation

---

**« La stratégie que nous menons pour le traitement des maladies de la peau est à l'image de la stratégie scientifique globale de l'AFM-Téléthon: soutenir toutes les voies prometteuses pour trouver le chemin le plus court vers le médicament. » Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon**

### Un essai de thérapie génique en préparation pour l'épidermolyse bulleuse

L'AFM-Téléthon soutient la recherche sur l'épidermolyse bulleuse depuis de nombreuses années. Aujourd'hui la mise au point d'une thérapie génique pour cette maladie est l'un des projets stratégiques soutenus par l'Association.

Les équipes du Pr Hovnanian (Inserm U781, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris) travaillent à la mise au point d'un essai de thérapie génique qui a pour objectif de corriger l'erreur génétique qui empêche le collagène VII de fonctionner dans les couches profondes de la peau des malades et entraîne le décollement cutané et la formation des bulles. La stratégie thérapeutique consiste à prélever des cellules de peau des patients, à les corriger génétiquement grâce à un vecteur (de type retrovirus), à les faire se multiplier et ensuite à greffer cette nouvelle peau aux patients. Un premier essai pilote pour s'assurer de la sécurité et de la faisabilité de cette approche est en préparation.

### **L'espoir en la recherche - Léo, épidermolyse bulleuse, 7 ans**

Dès sa naissance, Léo a les premiers signes de la maladie : de petites bulles parsèment ses mains. Très vite, le diagnostic tombe : il est atteint d'une épidermolyse bulleuse dystrophique. Les chutes et les frottements, même minimes, provoquent des plaies douloureuses sur le corps du petit garçon qu'il faut panser. Au-delà des soins, c'est toute une famille qui se bat pour continuer à vivre la vie la plus normale possible. Les progrès de la recherche sont au cœur des préoccupations de chacun. *« Je rêve du jour où on me téléphone, où on m'annonce, où on me dit, on a trouvé quelque chose pour Léo »* souligne Florence.



### **Un essai de thérapie cellulaire en préparation pour les ulcères liés à la drépanocytose**

Les cellules souches embryonnaires humaines comme les cellules iPS sont capables de se multiplier à l'identique, de façon illimitée et de donner naissance à tous les tissus de l'organisme. C'est pour exploiter, à des fins thérapeutiques, ces deux qualités, qu'I-Stem, l'Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques, a été créé par l'AFM-Téléthon et l'Inserm en 2005. Son objectif : utiliser ces cellules en tant qu'outils pour comprendre les maladies génétiques et trouver des molécules susceptibles de les soigner, mais aussi en tant que "médicaments" cellulaires. Aujourd'hui, les premiers essais cliniques sont en préparation.

L'un d'entre eux concerne les affections de la peau. L'équipe de Christine Baldeschi à I-Stem a ainsi réussi à amener des cellules souches embryonnaires humaines jusqu'au stade de kératinocytes, des cellules de la peau (The Lancet, 21 novembre 2009).

Aujourd'hui, un essai clinique est en préparation pour traiter les ulcères cutanés liés à la drépanocytose, une maladie génétique du sang. Les ulcérations seront traitées grâce à un pansement biologique constitué d'épidermes entièrement reconstruits. Cet essai, mené en collaboration avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, devrait être lancé en 2017 sur 39 patients.

## **Insuffisance cardiaque : 1<sup>er</sup> essai de thérapie cellulaire utilisant des cellules souches embryonnaires**

---

**« Ces premiers travaux sont très encourageants. La première patiente traitée il y a un an, âgée de 69 ans, va bien. Il faudra cependant attendre la fin de l'essai et l'inclusion des 6 patients prévus pour savoir si ce traitement innovant est vraiment efficace » Philippe Menasche, Professeur de chirurgie cardiaque à l'Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Assistance publique – Hôpitaux de Paris .**

Un essai clinique de phase I de thérapie cellulaire à base de cellules souches embryonnaires humaines, dans l'insuffisance cardiaque sévère, a débuté en octobre 2014, à l'Hôpital européen Georges Pompidou. Cet essai est mené par l'équipe de Philippe Menasché (Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Université Paris Descartes, INSERM U 970), en collaboration avec celle de Valérie Vanneaux et Jérôme Larghero du département de biothérapies cellulaires et tissulaires à l'hôpital Saint-Louis.

A partir d'une lignée de cellules souches embryonnaires humaines, sont dérivées des cellules progénitrices cardiaques. Celles-ci sont ensuite « encapsulées » dans un gel de fibrine, une protéine filamenteuse. Ce "pansement" est greffé sur l'épicarde (la couche externe du cœur), au niveau de la zone à traiter. Il est ensuite recouvert d'un lambeau de péricarde autologue (le péricarde est la membrane qui enveloppe le cœur), c'est-à-dire prélevé chez le malade afin d'améliorer la viabilité du greffon cellulaire. Une fois la greffe faite, les malades reçoivent un traitement immunosuppresseur oral transitoire.

L'objectif principal de l'essai est l'évaluation de la tolérance et de la sécurité du traitement pendant l'opération, un an après la greffe et dans les cinq ans qui suivent. Le second objectif de l'essai est l'évaluation de l'efficacité du traitement sur la fonction cardiaque.

L'essai s'adresse à des malades — hommes et femmes — âgés de 18 à 80 ans présentant une paralysie partielle du cœur (akinésie) due à un infarctus du myocarde datant de plus de six mois, et une insuffisance cardiaque invalidante, résistante aux traitements médicaux habituels. Ces patients ont un défibrillateur cardiaque éventuellement associé à une resynchronisation ventriculaire, et ils doivent bénéficier d'une chirurgie cardiaque (pontages coronaires et/ou réparation ou remplacement valvulaire pour insuffisance mitrale ischémique), à l'exclusion d'une transplantation. Une première malade a été greffée en octobre 2014. Elle a bénéficié dans le même temps d'un pontage coronarien. Au total, il est prévu d'inclure 6 malades dans cet essai.

Aujourd'hui, la première malade traitée va bien et la zone traitée se contracte, mais il est encore difficile de savoir si cette amélioration est due à la greffe et/ou au pontage. Le mécanisme d'action du pansement cellulaire n'est pas encore tout à fait élucidé. A priori, les cellules greffées ne produisent pas par elles-mêmes un nouveau tissu cardiaque — « à terme, elles devraient même disparaître » précise Philippe Menasché —, mais elles vont plutôt sécréter des facteurs favorisant "l'autoréparation" du cœur.