

**AFM TÉLÉTHON**  
INNOVER POUR GUÉRIR



**3ET4**  
DECEMBRE  
**2021**

**Conférence de presse scientifique Téléthon 2021**

***LE TELETHON PEUT TOUT CHANGER***

**DOSSIER DE PRESSE**

**Contacts Presse :**

Stéphanie Bardon – Marion Delbouis - 01 69 47 12 78 / 01 69 47 29 01  
[sbardon@afm-telethon.fr](mailto:sbardon@afm-telethon.fr) / [mdelbouis@afm-telethon.fr](mailto:mdelbouis@afm-telethon.fr)

## EN 35 ANS, LE TELETHON A TOUT CHANGE

Après plus de 35 ans de recherches acharnées, de détermination des familles à porter le combat contre les maladies rares, de mobilisation et de solidarité de millions de Français réunis autour de cet évènement unique, le Téléthon a bel et bien tout changé.

Il a changé la vie des malades qui bénéficient aujourd'hui de diagnostics, de parcours de soins adaptés, d'une meilleure qualité de vie et, pour certains, de premiers traitements.

La thérapie génique, au cœur de la stratégie de l'AFM-Téléthon, constitue un véritable tournant pour la médecine et a démontré son efficacité pour des déficits immunitaires, des maladies du sang, des maladies du cerveau, des maladies de la vision, et aujourd'hui des maladies neuromusculaires... Par ailleurs, la thérapie cellulaire, qui a fait l'objet d'un premier essai sur le cœur en 2014, s'attaque aujourd'hui aux rétinites pigmentaires et demain aux ulcères drépanocytaires.

Au-delà des maladies rares qui concernent près de 3 millions de personnes en France, ces traitements innovants nés dans ses laboratoires ou issus des travaux d'équipes soutenues par le Téléthon, inspirent des solutions thérapeutiques pour des maladies très répandues comme des cancers, des maladies neurodégénératives, la DMLA, l'infarctus du myocarde...

**Aujourd'hui, 17 médicaments de thérapie génique sont homologués dont 5 ont été directement soutenus par l'AFM-Téléthon, et 11 autres ont bénéficié de la technologie de thérapie génique développée pour les immunodéficiences génétiques sévères (« Bébés-bulles ») dont l'AFM-Téléthon a soutenu le premier essai clinique.**

**Selon la FDA<sup>1</sup>, d'ici 2025, les thérapies géniques pourraient représenter à elles seules 50% des nouveaux médicaments.**

1 FDA, 2019 : Statement from FDA Commissioner and Director of the Center for Biologics.



## **THERAPIE GENIQUE :**

# **CE SONT LES FAMILLES QUI EN PARLENT LE MIEUX**



**« Victoire se porte super bien, elle a fêté ses deux ans. C'est exceptionnel dans l'amyotrophie spinale de type I où l'espérance de vie n'est que de deux ans. Pour notre fille, en 20 jours, tout a changé : le 12 mars 2020, on nous annonçait un diagnostic très sombre ; le 30 mars, notre fille recevait la thérapie génique. Aujourd'hui, elle va très bien, elle est en pleine forme ! Elle est épanouie dans tout ce qu'elle fait, elle commence à se mettre debout, elle a fait ses premiers pas dans l'eau.... C'est exceptionnel ! »** Laëtitia, la maman de Victoire, 2 ans, atteinte d'amyotrophie spinale de type 1.



**« Aujourd'hui, notre fils peut attraper ses jouets et les tenir, il peut même jeter son assiette par terre avec la purée de brocolis qui va avec ! »** Hyacinthe, 3 ans, atteint d'amyotrophie spinale de type 1, traité par thérapie génique, a fait sa 1ère rentrée scolaire.



**« Aujourd'hui, Augustin vit. Il progresse tous les jours alors qu'il ne devrait plus être ici. On a une vie de famille, on profite de chaque instant grâce à la thérapie génique et c'est ce qu'on souhaite pour tous les parents »** Augustin, 3 ans, atteint d'amyotrophie spinale de type 1, traité par thérapie génique

**« Quatre mois après l'injection, Axelle prend sa tétine et la met à la bouche, tient sa tête toute seule, bouge bien ses jambes et ses pieds. A présent, tous les matins, on se lève et on se demande ce qu'elle va faire de plus ! »** Guillaume, papa d'Axelle, 18 mois, atteinte d'amyotrophie spinale de type 1, traitée par thérapie génique.



**« Pour Elisa, les progrès ont été fulgurants : 24 heures après l'injection, elle arrivait à tenir sa tête et aujourd'hui, elle tourne les pages de son livre, chante alors qu'elle n'avait presque plus de voix ».**

Elisa, 3 ans, atteinte d'amyotrophie spinale de type 1, traitée par thérapie génique, vient de faire son entrée à la maternelle.



**« Jules aujourd'hui fait beaucoup de choses qu'il n'aurait jamais dû faire. Il ne parlait pas, aujourd'hui, on n'entend que lui ! Il ne respirait pas seul, il vient d'être libéré de la ventilation artificielle. Il ne bougeait pas sa tête, il commence à tenir debout. Il ne savait même pas ce à quoi pouvaient servir ses jambes, il apprend à marcher avec sa kiné. En 2 ans, il a rattrapé tout ce qu'il n'avait pas pu vivre en 4 ans. »**

Jules, 5 ans, atteint de myopathie myotubulaire, traité par thérapie génique dans le cadre d'un essai clinique.



**« Cela fait 20 ans que je suis guéri et que je vis grâce à la thérapie génique. Je me dis que j'ai eu beaucoup de chance. »** Armand, 21 ans, est l'un des premiers bébé-bulles traités.



**« Ça a été très progressif : un matin, je suis arrivé à lire la marque de mon tube de dentifrice. Puis les couleurs sont réapparues. En termes de qualité de vie, c'est énorme. Je peux à nouveau suivre un match de rugby, lire les noms de stations de métro. J'ai même recommencé à skier... »** Julien, 43 ans, atteint d'une neuropathie optique de Leber, traité par thérapie génique dans le cadre d'un essai clinique.

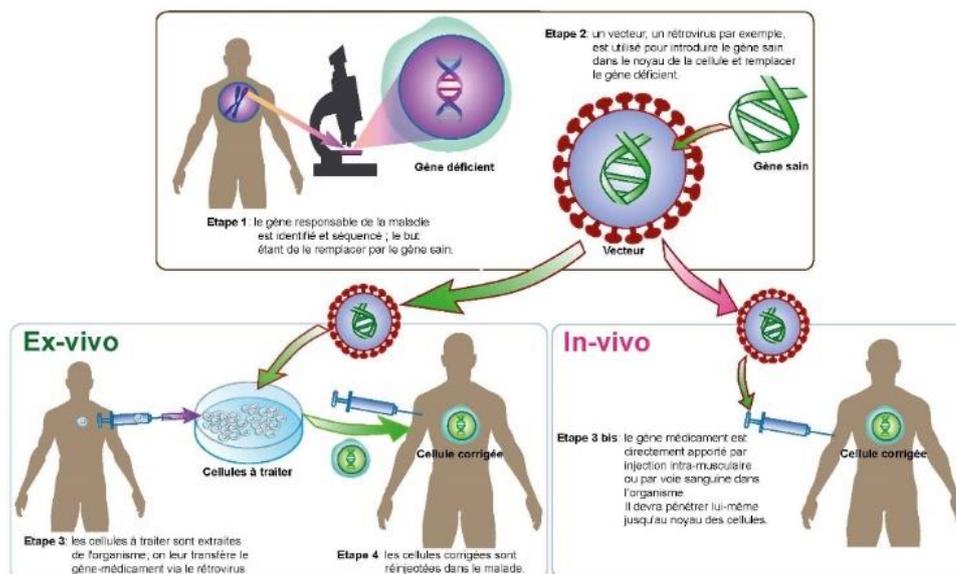
# Comprendre la thérapie génique

**La thérapie génique est une technique qui consiste à apporter dans la cellule un « gène médicament ».**

Au cœur de nos cellules, se trouve notre génome : il est composé d'environ 25 000 gènes, hérités de nos parents. Ces gènes sont constitués d'ADN. S'il y a un défaut dans l'ADN (une mutation), alors le gène peut mal fonctionner ou ne pas fonctionner du tout et cette mutation va entraîner une pathologie : c'est la maladie génétique. L'idée de la thérapie génique est simple : elle consiste à apporter, dans la cellule, un gène fonctionnel pour pallier la déficience du gène malade dans le cas d'une maladie génétique ou avoir une action thérapeutique spécifique dans le cas des cancers.

Aujourd'hui, la plupart des thérapies validées chez l'homme consistent à apporter une copie fonctionnelle du gène défaillant, en utilisant un « vecteur », constitué de composantes de virus, qui va permettre au gène de pénétrer à l'intérieur des cellules, pour ensuite s'exprimer. Le gène malade n'est pas modifié, mais un gène sain ou « gène médicament » est introduit dans le noyau de la cellule, et va compenser la fonction déficiente.

Plusieurs techniques sont utilisées. Certaines pathologies, sanguines notamment, peuvent être traitées ex vivo : des cellules souches sont prélevées dans le sang ou la moelle osseuse, le gène fonctionnel y est ajouté en laboratoire puis les cellules corrigées sont réinjectées dans l'organisme, où elles vont se multiplier. Pour des pathologies comme les myopathies, la technique consiste à injecter le gène in vivo, c'est-à-dire directement dans l'organisme ou dans l'organe qui doit être traité.



De nouvelles méthodes de thérapie génique sont aujourd'hui en plein développement. On cherche à corriger le gène défaillant, grâce à des « ciseaux moléculaires » : c'est l'édition génomique (gene editing en anglais). Les plus célèbres ciseaux sont les CRISPR-Cas9 : ils ont révolutionné l'approche car ils sont faciles à programmer et à utiliser au laboratoire.

# GENETHON, UN LABORATOIRE A LA POINTE DE LA THERAPIE GENIQUE

Créé en 1990 par l'AFM-Téléthon, Généthon a d'abord marqué de son empreinte la génétique mondiale en réalisant les premières cartes du génome humain. Aujourd'hui, il consacre ses activités à la conception de candidats médicaments de thérapie génique pour des maladies rares et au développement de la thérapie génique de demain.

- Recherche et développement : conception d'approches thérapeutiques et évaluation préclinique et clinique de produits de thérapie génique pour les maladies rares
- Développement de technologies innovantes pour la vectorisation, la bioproduction et le contrôle de produits de thérapie génique, évaluation et contrôle de la réponse immunitaire.
- Essais cliniques : conception, promotion, élaboration des dossiers réglementaires d'essais cliniques et suivi.

180 experts imaginent, conçoivent, développent des candidats médicaments de thérapie génique pour des maladies neuromusculaires, des déficits immunitaires, des maladies rares du sang, de la vision et du foie. **1 médicament de thérapie génique utilisant une technologie née à Généthon est sur le marché (amyotrophie spinale), 12 candidats-médicaments de thérapie génique issus de la recherche de développement de Généthon, seul ou en collaboration, sont à l'essai dans le monde, 7 autres, sont en préparation pour les phases cliniques. Ces thérapies géniques concernent des maladies rares du sang, du foie, du muscle, du système immunitaire.**

## GENETHON EN CHIFFRES



**1 MEDICAMENT  
DE THERAPIE  
GENIQUE SUR LE  
MARCHE**



**12 PRODUITS  
EN ESSAI  
CLINIQUE  
ET 7 EN  
PRECLINIQUE**



**PRES DE 600  
BREVETS  
DEPOSES**



**PLUS DE 10  
PARTENARIATS  
INDUSTRIELS**



**225 COLLABORATEURS  
EN 2021**



## ➤ THERAPIE GENIQUE DE L'AMYOTROPHIE SPINALE : 1400 BEBES TRAITES DANS LE MONDE, L'ENJEU DU DEPISTAGE NEONATAL

### → L'AMYOTROPHIE SPINALE EN BREF

Maladie génétique rare qui touche les neurones moteurs (motoneurones) entraînant une atrophie progressive des muscles. Dans ses formes les plus graves, les muscles intercostaux sont paralysés et une assistance ventilatoire peut s'imposer dès le plus jeune âge.

Depuis deux ans, un médicament de thérapie génique est disponible pour traiter l'amyotrophie spinale de type 1, la forme la plus grave de la maladie. Issu de technologies développées à Généthon, ce traitement constitue une véritable révolution médicale pour les enfants qui en sont atteints, dont l'espérance de vie ne dépassait pas deux ans jusque-là. Les enfants traités retrouvent des forces : ils peuvent respirer sans assistance, attraper leurs jouets, manger sans aide, se tenir assis, se mettre debout et, pour certains d'entre eux, traités très tôt après la naissance, faire leurs premiers pas. Des progrès impensables sans traitement ! Aujourd'hui, une quarantaine d'enfants atteints de SMA type 1 ont été traités en France. Plus de 1500 l'ont été dans le monde.

L'histoire de cette thérapie génique démarre en 2004 à Généthon avec l'arrivée de la chercheuse Martine Barkats. Cinq ans plus tard, les premiers résultats chez des souris atteintes de la maladie sont publiés. **Martine Barkats et son équipe apportent la preuve de l'efficacité d'une stratégie de thérapie génique basée sur l'administration d'un vecteur AAV (Adeno Associated Virus) portant la séquence du gène Smn1 humain. Ses travaux pionniers montrent également que l'utilisation d'un vecteur AAV spécifique permet de traiter les motoneurones malades par injection dans la circulation sanguine.** Les premiers essais menés par une société de biotechnologie américaine (Avexis) démarrent chez les enfants en 2015. L'efficacité est démontrée et le traitement de thérapie génique obtient une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis en 2019, puis en Europe et au Japon en 2020. **Plus les enfants sont traités tôt, plus ils ont de chance de ne pas avoir de signes de la maladie. Dépister et traiter le plus tôt possible, est désormais un enjeu majeur.**

### Dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale : une expérimentation française

Dépister dès la naissance, c'est pouvoir traiter le plus rapidement possible. Et cela peut tout changer dans certaines maladies, comme l'amyotrophie spinale, pour lesquelles plus les traitements sont administrés tôt – avant les premiers symptômes de la maladie - plus ils seront efficaces et préserveront les forces de l'enfant concerné. En France, six maladies seulement sont actuellement recherchées, à la naissance, par des tests biologiques réalisés à partir d'une goutte de sang: la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la

drépanocytose, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et le déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD).

Avec l'arrivée des traitements innovants pour certaines maladies, il était impératif de faire évoluer le cadre législatif en permettant le dépistage d'un plus grand nombre de maladies et l'utilisation de tests génétiques pour ce dépistage. La Loi de bioéthique, votée et publiée l'été dernier, ouvre la possibilité d'utiliser des outils de dépistage génétique dans le cadre du dépistage néonatal.

**Un projet pilote de dépistage néonatal pour l'amyotrophie spinale va démarrer en 2022 dans les régions Grand-Est et Nouvelle-Aquitaine au sein des CHU de Strasbourg et Bordeaux, en collaboration avec l'AFM-Téléthon. L'objectif est de démontrer qu'il est possible d'utiliser un test génétique pour dépister l'amyotrophie spinale à grande échelle dès la naissance et la faisabilité du processus en termes de coût et de logistique.**

**Ce dispositif permettrait de multiplier les chances des 60 à 70 bébés qui naissent en France chaque année, atteints de la forme la plus sévère cette maladie.**

### **Belgique : Oscar, traité à 43 jours, grâce au dépistage néonatal**

En Belgique, un programme pilote de dépistage néonatal a permis de généraliser, entre mars 2018 et février 2021, le dépistage dans une partie du pays. Sur 136 339 nouveau-nés testés, 9 bébés ont été diagnostiqués comme atteints d'amyotrophie spinale et pris en charge dans le cadre de ce programme. Parmi eux, Oscar, traité à 43 jours, a aujourd'hui deux ans et demi et évolue comme tous les enfants de son âge.



**« Quand on apprend le diagnostic, on comprend que notre fils ne tiendra probablement jamais assis, qu'il ne marchera pas. Puis, on nous parle de thérapie génique. Puis tout va très vite. Oscar a été traité alors qu'il n'avait que 43 jours. Nous avons eu la chance qu'il naisse au bon moment et au bon endroit puisque le dépistage néonatal était possible et ... si Oscar était né plus tôt, nous n'aurions pas su aussi vite qu'il était malade et il n'aurait pas pu bénéficier du traitement ».**

**Quatorze familles dont les bébés ont été traités ouvriront le prime sur France 2 le samedi 4 décembre à 21 h 00.**



## ➤ MYOPATHIE MYOTUBULAIRE : LE POINT SUR L'ESSAI

### → LA MYOPATHIE MYOTUBULAIRE EN BREF

Maladie génétique rare des muscles squelettiques, qui touche uniquement les garçons. Elle est due à des mutations du gène de la myotubularine (MTM1). Dans la majorité des cas, l'évolution est fatale dans les premiers mois de vie, et 50 % des enfants décèdent avant l'âge de deux ans. Les bébés atteints manifestent dès la naissance une importante faiblesse musculaire, une hypotonie et une détresse respiratoire.

L'équipe du Dr Ana Buj Bello à Généthon a conçu un candidat-médicament de thérapie génique pour la myopathie myotubulaire consistant à injecter par voie intraveineuse, un vecteur viral adéno-associé (AAV) contenant une copie fonctionnelle du gène MTM1 codant la myotubularine, enzyme impliquée dans le fonctionnement des cellules musculaires et déficiente chez les malades. Sur la base des résultats pré-cliniques ayant démontré l'efficacité de la voie d'administration du vecteur et déterminé la dose efficace, un essai mené par la société de biotechnologies Audentes Therapeutics démarre en 2017 aux Etats-Unis. 24 patients ont été traités. La majorité d'entre eux montre une restauration progressive de la fonction neuromusculaire, est libérée de l'assistance respiratoire qui était indispensable plus de 20 heures par jour, peut tenir debout et faire quelques pas ou marcher, avec ou sans soutien. Quatre patients montrant les signes d'une pathologie hépatobiliaire pré-existante sont décédés et une investigation est en cours pour comprendre les raisons de ces décès.

*« J'ai travaillé sur cette maladie pendant 20 ans, sans relâche, des premières preuves de concept à la mise au point de cette thérapie génique. C'est extrêmement émouvant de voir ces enfants qui n'avaient aucune force, respirer seuls, s'asseoir, jouer et même marcher, en aussi peu de temps, après une seule injection de ce vecteur-médicament. »* commente Ana Buj-Bello, la chercheuse qui a mis au point le candidat médicament de thérapie génique à Généthon.



**Le 29 janvier 2020, Jules recevait, dans le cadre de l'essai, ce médicament de thérapie génique. Depuis, il acquiert des forces de jour en jour à tel point qu'il parvient même à faire ses premiers pas.**



## **THERAPIES INNOVANTES :** **LES ESSAIS SE MULTIPLIENT**

Les chercheurs des laboratoires de l'AFM-Téléthon continuent d'imaginer et de concevoir les candidats-médicaments de demain pour remporter de nouvelles victoires. A ce jour, 12 candidats-médicaments issus des recherches du laboratoire Généthon sont en essai clinique et 7 autres produits le seront dans les cinq ans à venir. 3 essais cliniques de thérapie cellulaire issus des travaux d'I- Stem sont en cours et 1 est en préparation.



**« Un mercredi soir de l'été 1998, j'avais 17 ans, j'étais ce joueur de foot, le lendemain, je ne voyais même plus le ballon. Le plus dur ce n'est pas de voir ses mains disparaître, le plus dur c'est de voir le visage de ses proches disparaître. Je veux absolument participer à la recherche et je fais partie de ces pionniers qui s'engagent dans des essais cliniques, même si participer à cet essai ne me guérira pas. Mais je sais aussi que je fais avancer la science pour tous les petits gars de 17 ans qui sont atteints de la même maladie et vont peut-être pouvoir éviter les péripéties de vie par lesquelles je suis passé ».** Adrien, 40 ans, atteint de rétinite pigmentaire, une maladie rare

de la vision, a participé au premier essai français de thérapie cellulaire.



**« Face à l'évolution de la maladie de notre fils, il est urgent que la recherche aille vite. C'est une course au quotidien pour que la maladie recule. Il y a des pistes sérieuses, maintenant, il faut donner du carburant à la recherche pour avancer plus vite que la maladie. C'est sûr, le Téléthon peut tout changer ».** Le papa de Pierre, 15 ans, atteint de myopathie des ceintures liée au gène FKRP pour laquelle un essai clinique devrait démarrer en 2022.



**« Je suis tellement heureuse d'avoir intégré cette étude d'histoire naturelle. Je me sens utile car concrètement, j'aide les chercheurs à obtenir des données de base sur l'évolution de la maladie ce qui permet d'avoir des points de comparaison lorsque l'essai débutera ».** Marine, 21 ans, atteinte de myopathie FKRP, participe à l'étude d'histoire naturelle menée en parallèle de l'essai clinique en préparation.



## ➤ MYOPATHIES DES CEINTURES : DEMANDE D'AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DANS LA MYOPATHIE DES CEINTURES LIEE AU GENE FKRP

### → LES MYOPATHIES DES CEINTURES EN BREF

Groupe de maladies neuromusculaires rares d'origine génétique. Elles se manifestent par une dégénérescence musculaire progressive provoquant une diminution de la force des muscles du bassin et des épaules. Les manifestations de la maladie sont très variables entraînant la perte de la marche, avec ou sans complications cardiaques et/ou respiratoires. La myopathie des ceintures FKRP est causée par des mutations du gène FKRP codant une protéine qui participe à la stabilité et la résistance du tissu musculaire.

Isabelle Richard, experte internationale des myopathies des ceintures, chercheuse à Généthon depuis plus de 25 ans, a été pionnière de la génétique des myopathies des ceintures.

En 1995, elle contribue à l'identification du gène responsable de la calpaïnopathie, puis en 1998, de celui de la dysferlinopathie et, en 2001, du gène FKRP. Son équipe conçoit alors des approches de thérapie génique dont elle fait la preuve de concept pour la calpaïnopathie (2006), l'alpha-sarcoglycanopathie (2007), la dysferlinopathie (2010), la myopathie FKRP (2017) et la gamma-sarcoglycanopathie (2019).

Les travaux sur la myopathie des ceintures FKRP (LGMD-R9/LGMD2i) sont les plus avancés. Dans des modèles précliniques de souris, la thérapie génique conçue par Isabelle Richard a montré sa capacité à corriger les symptômes et les biomarqueurs de la pathologie à des doses particulièrement basses pour une thérapie génique par voie intraveineuse destinée à traiter une maladie musculaire. **Des résultats qui ont permis à Atamy Therapeutics, la spin-off de Généthon, de déposer des demandes d'autorisation pour un essai clinique en France, au Danemark et en Angleterre qui pourrait débuter courant 2022.**



« Avec une partie de mon équipe nous sommes arrivés à Généthon il y a 30 ans. C'était pour nous une aventure ! Nous avons participé à la mise au point des premières méthodes visant à identifier les gènes responsables notamment de dystrophies musculaires des ceintures - et aujourd'hui nous travaillons sur des thérapies géniques pour les traiter. Changer la vie des malades, faire évoluer la médecine sont les objectifs de mes recherches et nous commençons à voir le fruit de nos efforts et de notre détermination. » souligne Isabelle Richard.

## **Généthon crée Atamyo Therapeutics pour accélérer le développement clinique de médicament de thérapie génique dans les myopathies des ceintures**

Atamyo Therapeutics est une société de biotechnologie, créée par Généthon pour mener jusqu'au médicament ses programmes de thérapie génique pour les dystrophies musculaires des ceintures. Atamyo s'appuie ainsi sur l'expertise unique de Généthon en matière de thérapie génique basée sur l'AAV ainsi que sur les travaux de l'équipe d'Isabelle Richard, Directrice de Recherche CNRS et responsable de l'équipe Dystrophies musculaires progressives de Généthon, qui a dédié sa carrière à l'étude et au développement d'approches thérapeutiques pour ces pathologies. **Cinq candidats-médicaments de thérapie génique sont ainsi en cours de développement concernant cinq dystrophies musculaires des ceintures différentes.**



*« La création d'Atamyo Therapeutics par Généthon correspond à notre ambition de créer un champion en thérapie génique pour les myopathies des ceintures, en le faisant bénéficier de toutes nos avancées dans ce domaine. Sa mission sera de développer ces traitements au bénéfice du plus grand nombre de malades, aujourd'hui sans traitement curatif. Pour atteindre son objectif, Atamyo se dotera des moyens financiers permettant d'accélérer le développement clinique des programmes thérapeutiques jusqu'à leur commercialisation »* déclare Frédéric Revah, Directeur Général de

Généthon.

*« La création d'Atamyo Therapeutics, à l'initiative de notre laboratoire Généthon, démontre une fois de plus notre capacité à innover, pour atteindre cet objectif que nous nous sommes fixés il y a près de trente-cinq ans : guérir. Nous devons tout faire pour transformer les prouesses scientifiques de nos laboratoires en médicaments disponibles pour les malades. Les myopathies des ceintures concernent des milliers de malades en France et en Europe, autant de familles dans l'attente d'une solution thérapeutique. Je veux saluer la qualité du travail des équipes de Généthon et, particulièrement, l'engagement d'Isabelle Richard aux côtés des familles depuis trente ans. »* souligne Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM-Téléthon et de Généthon.





## ➤ SYNDROME DE CRIGLER-NAJJAR : RESULTATS ENCOURAGEANTS DE LA THERAPIE GENIQUE

### → LE SYNDROME DE CRIGLER-NAJJAR EN BREF

Maladie génétique rare du foie, le syndrome de Crigler-Najjar se caractérise par l'accumulation anormale de bilirubine dans l'organisme. Cet excès de bilirubine est dû au mauvais fonctionnement d'une enzyme chargée de transformer la bilirubine en substance éliminable par l'organisme. Or, lorsque la bilirubine s'accumule, elle provoque une jaunisse intense et chronique et devient toxique pour le cerveau, ce qui peut causer d'importants dommages neurologiques et devenir mortel. Seule la photothérapie permet de faire diminuer le taux de bilirubine, contraignant les patients à rester sous des lampes UV bleues jusqu'à 12h par jour.

Depuis 2018, un essai de thérapie génique, qui consiste à apporter aux cellules hépatiques le gène codant une enzyme qui permet l'élimination de la bilirubine, et dont l'objectif est d'évaluer la tolérance du produit, de définir la dose optimale et l'efficacité thérapeutique du candidat-médicament a démarré en France, en Italie et aux Pays-Bas avec un candidat-médicament mis au point par l'équipe « Immunologie et Thérapie Génique des Maladies du Foie », dirigée par Giuseppe Ronzitti à Généthon.



Aujourd'hui, les premières observations sur les patients traités montrent que la thérapie génique pourrait être efficace si l'effet thérapeutique perdure. En effet, les deux premières cohortes, démontrent :

- **la sécurité et la bonne tolérance du produit chez les 4 patients traités**
- **un effet-dose à confirmer :**
  - Dans la cohorte 1, traitée à la plus faible dose, les cliniciens ont observé un effet thérapeutique transitoire mais ne permettant pas l'arrêt prolongé de la photothérapie à la 16<sup>ème</sup> semaine post-injection (critère d'efficacité du produit)
  - Dans la cohorte 2, traitée à une dose supérieure : **les deux premières patientes ont montré une diminution forte du taux de bilirubine qui leur a permis l'arrêt de la photothérapie depuis plusieurs mois.** Des premiers effets thérapeutiques, présentés en octobre lors du 28<sup>ème</sup> Congrès International de l'European Society for Gene and Cell Therapy, qui semblent se confirmer chez la 3<sup>ème</sup> patiente traitée mais qui restent à confirmer sur la durée dans le cadre de l'essai qui se poursuit.



Le Dr D'Antiga qui a traité les patients de la 2<sup>ème</sup> cohorte commente ces résultats encourageants [en vidéo.](#)

## ➤ RETINITE PIGMENTAIRE : 6 MALADES TRAITES AVEC LE PATCH CELLULAIRE

### → LES RETINITES PIGMENTAIRES EN BREF

Les rétinites pigmentaires sont un ensemble de maladies génétiques de l'œil. A ce jour, on connaît plus de 39 gènes impliqués dans ces maladies. Elles se caractérisent par une dégénérescence progressive des cellules de l'épithélium, les cellules pigmentées situées à la surface de la rétine provoquant la dégénérescence progressive des photorécepteurs et, à terme, la cécité. En France, 30 000 personnes sont atteintes de rétinites pigmentaires.

Grâce aux recherches soutenues par l'AFM-Téléthon, un 1er essai français de thérapie cellulaire a été lancé fin 2019 pour des maladies rares de la vision, après la mise au point d'un patch cellulaire par la chercheuse Christelle Monville et son équipe, à I-Stem, le laboratoire de l'AFM-Téléthon et de l'Inserm dédié aux cellules souches.

Fruit d'une collaboration avec l'hôpital Saint-Louis et l'Institut de la Vision, le patch cellulaire a été développé à partir de cellules souches embryonnaires humaines, différenciées en cellules épithéliales de la rétine, afin d'améliorer la vision de patients concernés par certaines formes de rétinites pigmentaires (RPE 65 ou MerTK ou LRAT).

**L'essai clinique coordonné par Stéphane Bertin, chirurgien ophtalmologue qui a mis au point la technique chirurgicale, a débuté fin 2019 à l'hôpital des Quinze-Vingts, et a inclus 6 patients sur 12 au total.**



« Nous avons créé, en collaboration avec des chercheurs de l'Institut de la Vision, un « patch cellulaire » pour traiter certaines formes de rétinites pigmentaires. Greffé sous la rétine, ce patch a permis de restaurer la vision de rats modèles de la maladie. Forts de ces résultats, nous avons démarré, en 2019, le premier essai clinique qui inclura et traitera 12 patients au total » souligne Christelle Monville.



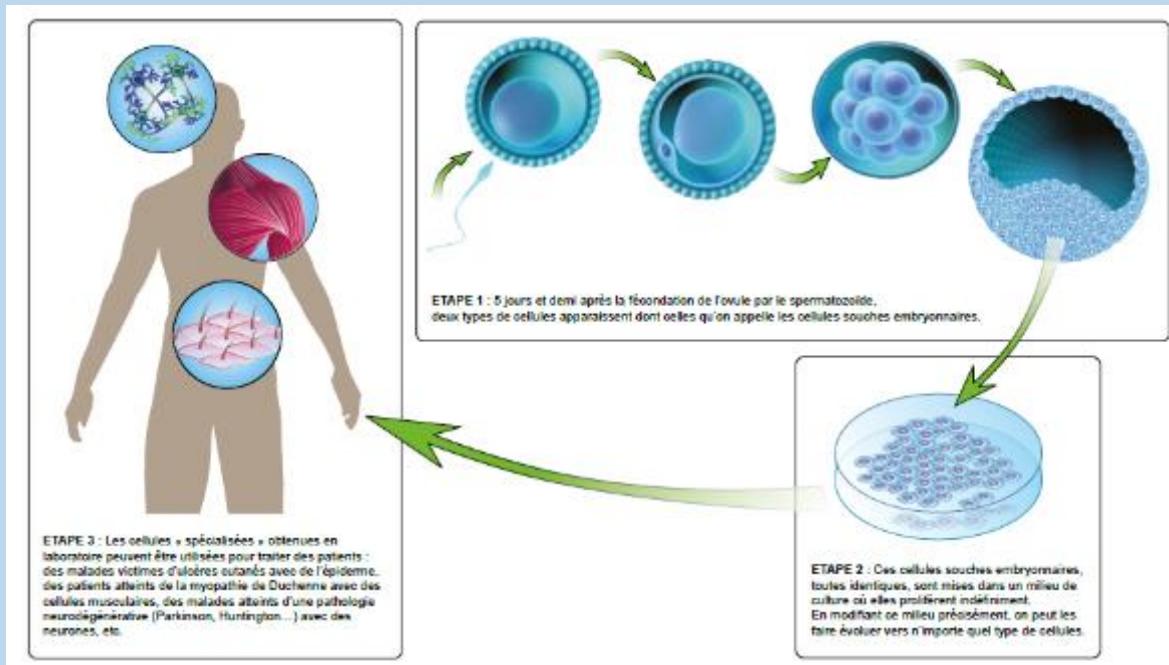
« La greffe des deux premiers patients, aveugles depuis plus de 20 ans, a montré une bonne tolérance et la légère récupération visuelle (perception de la lumière) est restée stable. Pour les patients suivants, dont la perte de la vue était plus récente et la malvoyance pas totale, on constate, avec un recul de plusieurs mois des résultats encourageants ». Stéphane Bertin, chirurgien ophtalmologue, de l'hôpital des Quinze-Vingts, qui a mis au point la technique chirurgicale.

**Dans les prochains mois, de nouveaux patients devraient bénéficier de cette technique innovante qui ouvre des perspectives thérapeutiques pour l'ensemble des maladies de la rétine, qu'elles soient rares et génétiques ou fréquentes et liées au vieillissement, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) qui concerne plus de 1,5 million de personnes.**

## I-STEM, L'EXPERT DES CELLULES SOUCHES ET DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE

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 programmes de criblage à haut-débit. Aujourd'hui, 3 essais cliniques sont en cours et 1 est en préparation.

**Des cellules comme médicament.** La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules pour réparer ou régénérer un organe ou un tissu endommagé. Ces cellules qui proviennent du patient ou d'un donneur, sont cultivées pour être multipliées puis greffées au malade. Il existe 3 types de cellules souches : embryonnaires, adultes et IPS.





## **LES DEFIS DE DEMAIN**

**La thérapie génique a fait émerger une nouvelle médecine. 17 produits sont aujourd’hui homologués pour des maladies rares et pour des maladies plus répandues (cancers, maladies infectieuses...). A compter de 2025, 10 à 20 nouvelles thérapies innovantes (géniques ou cellulaires) sont attendues chaque année sur le marché, selon la FDA. Si les équipes françaises ont joué un rôle majeur au plan international dans son émergence et son développement, l’enjeu aujourd’hui est notamment d’améliorer les rendements de bioproduction pour maîtriser les coûts et garantir l’accès des médicaments aux malades.**

### **➤ Lever les obstacles de la réponse immunitaire liées aux AAV**

Les vecteurs les plus utilisés dans la thérapie génique sont dérivés de virus, comme les AAV notamment utilisés pour la thérapie génique du muscle, du foie, de l’œil... On estime que 30 à 50% de la population est immunisée, naturellement ou suite à une thérapie génique. Autant de personnes qui ne peuvent donc pas bénéficier de la thérapie génique par AAV. Lever cet obstacle immunitaire constitue donc l’un des enjeux de la thérapie génique de demain. Une collaboration Généthon/Spark Therapeutics a démontré, chez l’animal, qu’il était possible de contrer cette réponse immunitaire avec l’enzyme *IdeS*, qui réduit naturellement l’action des anticorps spécifiques qui inhibent les AAVs. Si l’efficacité de cette technique est confirmée chez l’Homme, elle permettra de traiter plus de malades et de réinjecter un médicament de thérapie génique si nécessaire.

Par ailleurs, il a été observé, dans le cadre d’études cliniques récentes que les AAV pouvaient déclencher des réponses immunitaires très importantes en fonction du profil immunologique du patient et des mutations responsables de certaines maladies. Comprendre, prévenir et contourner cet obstacle est crucial pour augmenter la sécurité des produits de thérapie génique.

### **➤ Améliorer les rendements de production**

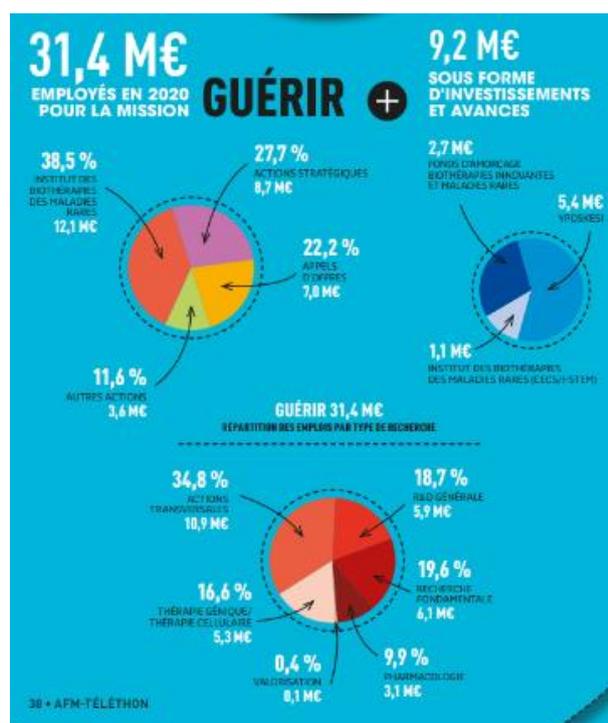
Les technologies existantes ne permettent pas de produire des médicaments de thérapie génique à grande échelle. Pour répondre aux besoins croissants, il faut augmenter non seulement les capacités de production, mais aussi les rendements, d’un facteur 100 pour faire diminuer drastiquement les coûts qui peuvent atteindre plusieurs centaines de milliers d’euros par patient. Cela nécessite un véritable saut technologique, de réelles innovations de rupture dans les technologies de bioproduction sur lesquelles les experts de Généthon travaillent.

→ **Le pays qui parviendra à réaliser ces sauts technologiques et industriels deviendra, demain, le leader mondial de la thérapie génique. L’enjeu est donc majeur dans le cadre des problématiques d’actualité d’indépendance sanitaire et de réindustrialisation de la France.**

# 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 ses fruits : preuves de concept des thérapies innovantes, résultats concrets pour les malades, multiplication des essais thérapeutiques, premières victoires sur la maladie. Dans cette dernière ligne droite, l'Association est plus que jamais concentrée sur ses priorités : **efficacité thérapeutique et accès aux médicaments pour les malades, intérêt général au bénéfice du plus grand nombre.**

**En 2020, l'AFM-Téléthon a financé plus de 40 millions d'euros dans sa mission Guérir (31,4 sous forme d'emplois et 9,2 sous forme d'investissements et d'avances).** Projets stratégiques, financement des laboratoires de l'Institut des Biothérapies, programmes de recherche et 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 :



**En 2021, 40 essais chez l'Homme en cours ou à venir pour 32 maladies différentes sont soutenus par l'AFM-Téléthon ou ont bénéficié de la collaboration de ses laboratoires : pour 16 maladies neuromusculaires et 16 autres maladies rares (peau, sang, cerveau, vision, foie...). 23 sont des essais de thérapie génique, 5 de thérapie cellulaire et 12 de pharmacologie.**