

Communiqué de presse  
21 avril 2015

## **Nouveau succès de thérapie génique pour une maladie rare du système immunitaire : le syndrome de Wiskott-Aldrich**

**Les équipes du Département de Biothérapie avec le CIC Biothérapies (AP-HP/Inserm), et du service d'immunologie-hématologie pédiatrique de l'hôpital Necker Enfants-Malades (AP-HP), coordonnées par Marina Cavazzana, Salima Hacein-Bey Abina et Alain Fischer, les équipes du laboratoire Généthon pilotées par Anne Galy (Généthon/InsermUMR-S951) et les équipes de l'University College of London et du Great Ormond Street Hospital (Londres) coordonnées par Adrian Thrasher et Bobby Gaspar ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique dans le Syndrome de Wiskott-Aldrich. Six des sept enfants traités ont vu leur système immunitaire rétabli et leur état clinique s'améliorer. Ces travaux publiés ce jour dans JAMA ont été réalisés avec le soutien de l'AFM-Téléthon.**

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.

Le traitement consiste à prélever chez les malades des cellules souches sanguines porteuses de l'anomalie génétique, puis à les corriger au laboratoire en introduisant le gène WAS sain grâce à un vecteur lentiviral développé et produit par Généthon. Les cellules corrigées sont ensuite réinjectées aux malades qui sont, au préalable, traités par chimiothérapie afin d'éliminer leurs cellules souches malades ainsi que les cellules auto-immunes et faire la place aux nouvelles cellules corrigées (voir figure). Après réinjection, ces cellules vont alors donner naissance aux diverses lignées cellulaires qui composent le sang (globules blancs et rouges, plaquettes).

**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.

Pour **Marina Cavazzana et Salima Hacein-Bey Abina** : *« 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. Après transfert de gène, les patients ont montré une amélioration clinique significative liée à la restauration de l'expression de la protéine WASp dans les cellules du système immunitaire et les plaquettes. 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. »*

Pour **Fulvio Mavilio, directeur scientifique de Généthon**, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, promoteur de l'essai : *« Nous sommes très contents et encouragés par les résultats de cette étude. C'est la première fois qu'une thérapie génique, basée sur des cellules souches génétiquement modifiées, est testée dans un essai clinique multicentrique, international qui montre un effet thérapeutique reproductible et durable, dans différents centres et différents pays. Pour les maladies très rares comme le syndrome de Wiskott-Aldrich, les essais cliniques multicentriques sont le seul moyen de prouver la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique et rendre le traitement accessible à tous les patients. Nous suivons la même approche pour d'autres maladies rares et moins rares du sang. »*

Pour **Frédéric Revah, directeur général de Généthon** : *« Ces premiers résultats de notre essai thérapeutique pour le traitement du syndrome de Wiskott Aldrich sont très encourageants. Ils illustrent également la capacité des équipes de Généthon à mener non seulement la recherche amont pour concevoir les traitements pour ces pathologies rares et complexes, mais aussi à mettre en place des essais cliniques internationaux, à produire ces médicaments de thérapie innovante, à travailler avec des équipes internationales et à maîtriser les aspects réglementaires liés à ces essais en France et à l'étranger. Des compétences que nous mettons en œuvre pour d'autres essais internationaux de thérapie génique dans des maladies génétiques rares du système immunitaire, du sang, du muscle, de la vision ou du foie... Nous poursuivrons l'essai en cours avec comme objectif la mise à disposition du traitement pour les patients. »*

Pour le **Pr Adrian Trasher** : *« C'est un exemple très fort de la façon dont la thérapie génique peut offrir un traitement très efficace pour les patients atteints de maladie génétique grave et complexe. C'est aussi une démonstration enthousiasmante de son potentiel pour le traitement d'un grand nombre d'autres maladies pour lesquelles les traitements existants sont soit insatisfaisants ou indispensables ».*

**Publication: Outcome following Gene Therapy in Patients with Severe Wiskott-Aldrich Syndrome**

Salima Hacein-Bey Abina, PharmD, PhD<sup>†1,2,3,4</sup>, H. Bobby Gaspar, MRCP, PhD<sup>†5,6</sup>, Johanna Blondeau, MS<sup>1,2</sup>, Laure Caccavelli, PhD<sup>1,2</sup>, Sabine Charrier, PhD<sup>7,8</sup>, Karen Buckland, PhD<sup>5,6</sup>, Capucine Picard, MD, PhD<sup>9,10,11</sup>, Emmanuelle Six, PhD<sup>10,12</sup>, Nourredine Himoudi, PhD<sup>5,6</sup>, Kimberly Gilmour, PhD<sup>5,6</sup>, Anne-Marie McNicol, PhD<sup>5,6</sup>, Havinder Hara MS<sup>5,6</sup>, Jinhua Xu-Bayford, DipHE6, Christine Rivat, PhD<sup>5,6</sup>, Fabien Touzot, MD, PhD<sup>1,2,10,11</sup>, Fulvio Mavilio, PhD<sup>8</sup>, Annick Lim, MS<sup>13</sup>, Jean-Marc Treluyer, MD, PhD<sup>14</sup>, Sébastien Héritier, MD<sup>10,11</sup>, Francois Lefrere, MD<sup>1</sup>, Jeremy Magalon, PharmD<sup>1,2</sup>, Isabelle Pengue-Koyi, PharmD, PhD<sup>1,2,10</sup>, Géraldine Honnet, MD<sup>8</sup>, Stéphane Blanche, MD<sup>10,11</sup>, Eric A. Sherman, BA<sup>15</sup>, Frances Male, BA<sup>15</sup>, Charles Berry, PhD<sup>15</sup>, Nirav Malani, MS<sup>15</sup>, Frederic D. Bushman, PhD<sup>15</sup>, Alain Fischer, MD, PhD<sup>10,11, 12,16</sup>, ‡, Adrian J. Thrasher, MB, BS, PhD<sup>5,6</sup>, ‡, Anne Galy, PhD<sup>7,8</sup>, ‡ and Marina Cavazzana, MD, PhD<sup>\*1,2,10, 12</sup>, ‡ corresponding author: Marina Cavazzana

**Affiliations :**

1 Biotherapy Department, Necker Children's Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

- 2 Biotherapy Clinical Investigation Center, Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, INSERM, Paris, France.
- 3 UTCBS CNRS 8258- INSERM U1022, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Paris Descartes, Paris, France.
- 4 Immunology Laboratory, Groupe Hospitalier Universitaire Paris-Sud, AP-HP, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.
- 5 Section of Molecular and Cellular Immunology, University College London Institute of Child Health, London, UK.
- 6 Dept of Clinical Immunology, Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK.
- 7 INSERM, U951; University of Evry, UMR\_S951; Molecular Immunology and Innovative Biotherapies, Genethon, Evry, F-91002 France.
- 8 Genethon, Evry, F-91002 France.
- 9 Centre d'Étude des Déficits Immunitaires, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France.
- 10 Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité University, Imagine Institute, Paris, France.
- 11 Immunology and Pediatric Hematology Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.
- 12 INSERM UMR 1163, Laboratory of human lymphohematopoiesis, Paris, France.
- 13 Groupe Immunoscope, Immunology Department, Institut Pasteur, Paris, France.
- 14 Clinical research Center Necker-Enfants Malades and Cochin Hospital Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Paris Descartes University.
- 15 Department of Microbiology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA.
- 16 Collège de France, Paris, France.

### **A propos du Département de Biothérapie de l'Hôpital Necker**

Le Département de Biothérapie de l'Hôpital Necker avec le Centre d'Investigation Clinique en Biothérapie qui lui est associé est dirigé par le Pr Marina Cavazzana et le Pr Salima Hacein-Bey-Abina, lauréate du prix Galien 2012. Ce département a été à l'origine du premier essai clinique de thérapie génique efficace chez l'homme dans le cas du déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X qui affecte « les bébés bulles ». Depuis sa création, le département de Biothérapie a réalisé toutes les étapes de développement de nombreux protocoles innovants jusqu'à leur application clinique. Six protocoles de thérapie génique pour des maladies génétiques du système hématopoïétique ont ainsi été réalisés avec succès. L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'Inserm, et depuis 2012 l'Institut des maladies génétiques *Imagine* (Institut Hospitalo Universitaire) soutiennent ces projets qui pourraient modifier d'une façon significative la prise en charge thérapeutique de nombreux malades.

### **A propos de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris – [www.aphp.fr](http://www.aphp.fr)**

L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 38 hôpitaux accueillent chaque année 7 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'Ile-de-France : 95000 personnes - médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers y travaillent.

### **A propos de Généthon - [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)**

Créé par l'AFM-Téléthon et financé par les recettes des animations du Téléthon, Généthon a pour mission de mettre à la disposition des malades des traitements innovants de thérapie génique. Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain, Généthon est aujourd'hui, avec plus de 200 chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes des affaires réglementaires..., l'un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de traitements de thérapie génique pour les maladies rares. Généthon dispose du plus important site au monde de production GMP de médicaments de thérapie génique, Généthon Bioprod. En 2012, Généthon a été le premier laboratoire à but non lucratif à recevoir le Prix Galien pour la Recherche pharmaceutique (France). Dans le cadre d'un programme thérapeutique sur les maladies génétiques du sang et du système immunitaire, Généthon travaille depuis plus de 10 ans sur la thérapie génique du syndrome de Wiskott-Aldrich. Le laboratoire de l'AFM-Téléthon réalise actuellement des essais cliniques pour cette maladie en Europe, à Paris et à Londres, ainsi qu'aux Etats-Unis avec le Children's hospital de Boston.

### **A propos de l'AFM-Téléthon - [www.afm-telethon.fr](http://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 (89,3 millions d'euros en 2013), 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 son laboratoire Généthon, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses propres médicaments de thérapie innovante.

### **A propos de l'Inserm – [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)**

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public, 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. 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. En 2014, l'Inserm célèbre ses 50 ans.

L'Unité Inserm U951 est une unité mixte de recherche (UMR\_S951) située dans le laboratoire Généthon à Evry et affiliée à l'Inserm, l'université d'Evry Val d'Essonne et l'école pratique des hautes études. L'UMR\_S951, dirigée par Anne Galy depuis 2009, s'intéresse à la thérapie génique de maladies rares telles que le syndrome de Wiskott Aldrich. Les travaux réalisés dans l'UMR\_S951 ont permis de développer le vecteur lentiviral qui est produit à Généthon et utilisé dans les études cliniques internationales.

***A propos du Great Ormond Street Hospital for Children - [www.gosh.nhs.uk](http://www.gosh.nhs.uk)***

Le Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust est le principal centre de traitement du Royaume-Uni pour les enfants malades, regroupant la plus large gamme de spécialiste sous le même toit.

Avec l'UCL Institute of Child Health, nous sommes le plus grand centre de recherche pédiatrique en dehors des USA et jouons un rôle-clé dans la formation des spécialistes de la santé des enfants pour l'avenir.

**Contacts presse :**

**AFM – Généthon**

Stéphanie Bardon, Gaëlle Monfort - 01 69 47 28 28 - [presse@afm.genethon.fr](mailto:presse@afm.genethon.fr)

**Inserm**

Priscille Rivière - 01 44 23 60 97 - [presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

**AP-HP**

Olivier Bordy, Anne-Cécile Bard, Clémence Rémy – 01 40 27 37 22- [service.presse@sap.aphp.fr](mailto:service.presse@sap.aphp.fr)

**Great Ormond Street Hospital NHS Trust and UCL Institute of Child Health**

Rachel Twinn - +44 20 7239 3029 - [Rachel.twinn@gosh.org](mailto:Rachel.twinn@gosh.org)