

Paris, le mercredi 4 novembre 2009

**Attention information sous embargo
Aucune publication possible de reportages (presse écrite, télé,
radios, web) avant le jeudi 5 novembre 2009, 20h, heure de Paris.**

Information presse

Succès dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie par greffe de cellules souches porteuses d'un nouveau vecteur de thérapie génique.

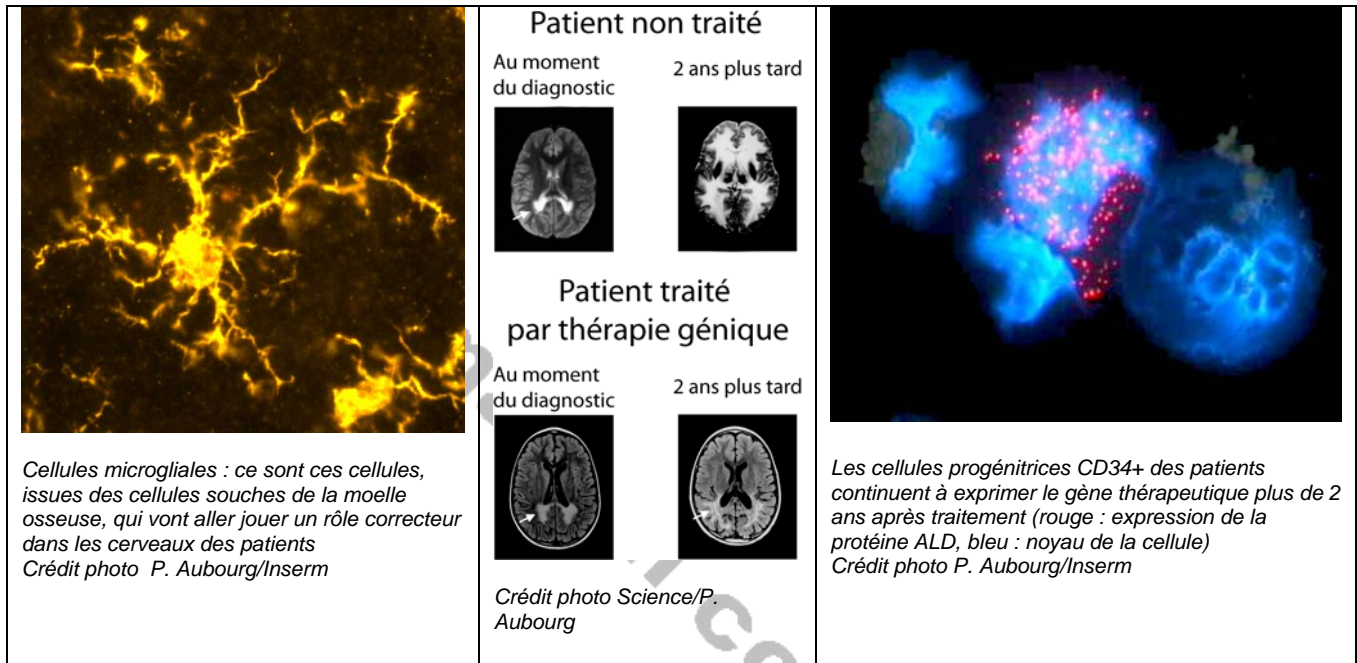
Deux enfants atteints d'une maladie cérébrale mortelle, l'adrénoleucodystrophie (ALD), ont été traités avec succès grâce à un nouveau vecteur de thérapie génique. Plus de deux ans après le début du traitement, la progression de leur maladie a été arrêtée, et aucun effet secondaire n'a été observé jusqu'ici. Les résultats de cet essai clinique mené par des équipes de recherche françaises associant l'Inserm, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris et l'Université Paris-Descartes viennent d'être publiés dans la revue *Science* datée du 6 novembre 2009. Cette première concrétise les espoirs placés dans l'utilisation de vecteurs de thérapie génique dérivés du virus VIH (lentivirus) pour une application thérapeutique chez l'homme.

L'ALD est une maladie génétique rare du groupe des leucodystrophies. Sa forme la plus grave et la plus fréquente entraîne une destruction de la myéline du cerveau et touche aussi bien des enfants que des adultes. Le traitement, initié en 1989 par Patrick Aubourg et Pierre Bougnères avec Claude Griscelli (hôpital Necker-Enfants Malades) repose sur l'allogreffe de moelle osseuse, mais reste limité par le manque de donneurs compatibles et le risque de complications graves.

La nouvelle approche consiste à greffer les propres cellules de moelle osseuse du patient après traitement par thérapie génique sans recourir à un donneur, évitant ainsi les complications de la greffe. Les cellules souches de la moelle osseuse sont prélevées, puis corrigées par transfert d'une version fonctionnelle du gène déficient à l'aide d'un vecteur de thérapie génique dérivé du virus VIH modifié et inactivé. Les cellules ainsi corrigées sont ré-injectées aux patients comme après une greffe classique ; elles vont gagner la moelle osseuse et certaines, par un mécanisme naturel, vont se diriger vers le cerveau du patient et y jouer leur rôle correcteur.

Cet essai thérapeutique est l'aboutissement d'une recherche menée par Nathalie Cartier, directrice de recherche à l'Inserm, et Patrick Aubourg, Professeur de Neurologie Pédiatrique à l'hôpital Saint-Vincent de Paul, Université Paris-Descartes depuis 16 ans. « *Les deux patients traités vont bien : la progression de la maladie s'est arrêtée quelques mois après l'auto-greffe* », explique Nathalie Cartier. Les patients ont été transférés du service d'Endocrinologie et Neurologie Pédiatrique de Pierre Bougnères et Patrick Aubourg à l'hôpital Saint-Vincent de Paul dans les services de Marina Cavazzana et Alain Fischer à l'hôpital Necker-Enfants Malades pour le traitement des cellules avec le vecteur de thérapie génique et l'auto-greffe. L'essai clinique a été mené ensuite dans le service d'Endocrinologie et Neurologie Pédiatrique de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul.

Une analyse innovante des événements génomiques dans les cellules corrigées a été réalisée par l'équipe de Christof Van Kalle (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Allemagne). « *Même s'il faut rester prudent, cette analyse montre que nous n'avons pas de raison particulière de redouter un effet délétère lié à l'insertion du vecteur lentiviral dans le génome.* » poursuit Nathalie Cartier. « *C'est la première fois que l'on traite avec succès une maladie grave du cerveau par thérapie génique, ce qui donne un nouvel élan pour le traitement des maladies humaines par ce type d'approche* » ajoute Patrick Aubourg.



Un succès scientifique, porté par un réseau de partenaires

Ces résultats illustrent le succès du transfert des connaissances de la recherche fondamentale vers la clinique.

Ces recherches ont été réalisées grâce une collaboration exemplaire entre l'Inserm et l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*. Le projet a été constamment soutenu par ELA (Association Européenne contre les Leucodystrophies), l'association des patients atteints de leucodystrophie, et l'AFM (Association Française contre les Myopathies, organisatrice du Téléthon).

Pour Guy Alba, président fondateur de l'association et parent d'un enfant atteint d'adrénoleucodystrophie (ALD) : « Grâce à l'action des enfants dans les écoles et à la mobilisation de nombreux donateurs et partenaires, Zinédine Zidane en tête, ELA est le premier financeur des recherches sur l'ALD faites au niveau national et international. Sans négliger d'autres voies de recherche, nous avons soutenu la thérapie génique de l'ALD et l'équipe du Pr Aubourg. Aujourd'hui nous sommes d'autant plus fiers du résultat que cette approche ouvre des perspectives de traitement pour d'autres maladies plus fréquentes. ELA va renforcer son effort financier pour faire bénéficier tous les malades de cette découverte, tout en continuant à accompagner les familles au quotidien, comme elle le fait depuis 17 ans. »

* Cet essai financé conjointement par l'Inserm et l'AP-HP a été mené dans le cadre des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) du Ministère de la Recherche et de la DHOS.

Pour Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM : « *Depuis plus de 20 ans, grâce aux dons du Téléthon, nous soutenons sans relâche les chercheurs, comme le Pr. Patrick Aubourg, qui mettent au point la médecine de demain. Après des premiers résultats dans la thérapie génique des déficits immunitaires, ce nouveau succès ouvre, nous en sommes convaincus, la décennie des résultats pour d'autres malades et d'autres maladies. La révolution médicale s'accélère. Elle est la preuve que, tous ensemble, nous pouvons être plus forts que tout !* »

Le développement de tels projets implique de nombreux acteurs. Pour chacune des étapes, de la fabrication du vecteur jusqu'à la validation de l'absence d'effets toxiques dans les cellules, tout un réseau de partenariats publics/privés a été ainsi tissé par Patrick Aubourg, nécessitant une gestion attentive de la propriété intellectuelle et des contrats de recherche partenariale. Cette coordination est assurée depuis trois ans par Cécile Tharaud et son équipe à Inserm Transfert, filiale de l'Inserm.

Les prochaines étapes pour Nathalie Cartier et Patrick Aubourg sont d'étendre l'essai en France et aux Etats-Unis.

A propos de l'Inserm

L'Inserm est le seul organisme public français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations. L'Inserm mène une recherche multithématique. Elle permet l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Depuis janvier 2008, l'Inserm s'est vu confier une mission de coordination de la recherche biomédicale française, et pour assurer celle-ci, il s'est engagé dans une réforme fonctionnelle, concrétisée par la création de huit instituts thématiques. www.inserm.fr

Au sein de l'Inserm, l'institut thématique Santé publique a pour mission de faciliter et de coordonner l'activité des équipes de recherche qui développent des travaux consacrés à la **santé publique** ou à la **recherche clinique**, que ces équipes soient issues de l'Inserm, du CNRS, d'un autre grand organisme de recherche ou de l'université.

A propos de l'Assistance Publique-Hôpitaux de paris (AP-HP)

L'AP-HP, Centre hospitalier universitaire d'Ile de France, regroupe 37 hôpitaux ou groupes hospitaliers et coordonne la conduite de la recherche clinique au sein des établissements hospitaliers qu'elle comporte. L'AP-HP constitue ainsi le premier centre de recherche sur l'être humain en Europe, avec un nombre de projets de recherche clinique en cours dont :

- 797 projets de recherche institutionnels, à promotion ou à gestion AP-HP en cours (au 31/05/2009), dont 500 essais cliniques à promotion institutionnelle AP-HP ;
- 770 essais cliniques à promotion industrielle ;

Soit près de 2 000 projets de recherche en cours tous promoteurs confondus en 2008.

En 2008, 30 875 patients ont été inclus dans les projets de l'AP-HP dont 17 251 patients inclus dans les essais cliniques à promotion AP-HP et un budget de 37M€ est consacré au financement des projets de l'AP-HP.

A propos d'Inserm Transfert

Filiale privée de l'Inserm fondée en 2001, Inserm Transfert gère l'intégralité de la valorisation et du transfert des connaissances issues des laboratoires de recherche de l'Inserm vers l'industrie, de la déclaration d'invention au partenariat industriel. Inserm Transfert propose aussi ses services dans le montage et la gestion de projets européens et internationaux, l'accompagnement d'études cliniques et post-inscriptions, la gestion d'appels à projets institutionnels ou industriels. Enfin, elle dispose d'un fonds d'amorçage dédié aux sciences de la vie, Inserm Transfert Initiative.

www.inserm-transfert.fr

A propos de la Faculté de Médecine Paris Descartes

L'Université Paris Descartes est la plus grande et plus importante université française dans le domaine de la santé. Université des sciences de l'Homme et de la santé, elle forme ses étudiants dans 4 grands domaines disciplinaires : santé, sciences et technologies, sciences humaines et sociales, droit et sciences économiques. Le pôle santé de l'Université Paris Descartes est reconnu en Europe et dans le monde entier pour la qualité de ses formations et l'excellence de sa recherche.

www.parisdescartes.fr

A propos d'ELA

Créée en 1992 avec le soutien constant du Pr Aubourg, ELA réunit des familles concernées par les leucodystrophies. Depuis sa création, ELA poursuit les mêmes objectifs : aider les malades, rassembler les familles et financer la recherche. ELA porte une attention particulière à ceux qui ne pourront bénéficier des progrès de la recherche. Avec ces mêmes motivations, ELA soutient le développement de structures similaires en Europe.

Pour accélérer la découverte d'un traitement, ELA crée en 2005 sa fondation de recherche, à la demande et avec le soutien du Ministère de la Recherche. ELA a consacré 30 millions d'euros aux leucodystrophies en privilégiant des programmes innovants comme la thérapie génique de l'ALD. Les résultats du Pr Aubourg s'inscrivent dans cette dynamique et sont un réel espoir pour tous les malades.

A propos de l'AFM

Depuis 1958, l'AFM rassemble des malades et parents de malades menant une lutte sans merci contre les maladies neuromusculaires, des maladies génétiques qui tuent muscle après muscle. Engagée dans la recherche comme dans l'aide aux malades, elle agit de façon indépendante uniquement guidée par l'urgence face à la maladie et par l'intérêt des malades. Grâce à la générosité et à la fidélité du public lors des Téléthon, son action bénéficie à l'ensemble des maladies génétiques rares et à des maladies fréquentes. Acteur majeur de la recherche biomédicale en France, l'AFM innove, impulse, accélère le développement des thérapies innovantes : 30 maladies sont aujourd'hui au stade des essais de traitement chez l'homme grâce aux dons du Téléthon. www.afm-telethon.fr

Pour savoir plus :

- **Source**

Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy

Nathalie Cartier,1,2* Salima Hacein-Bey-Abina,3,4,5* Cynthia C. Bartholomae,6 Gabor Veres,7 Manfred Schmidt,6 Ina Kutschera,6 Michel Vidaud,1 Ulrich Abel,6 Liliane Dal-Cortivo,3,5 Laure Caccavelli,3,5 Nizar Mahlaoui,8 Véronique Kiermer,9 Denice Mittelstaedt,10 Céline Bellesme,2 Najiba Lahlou,11 François Lefrère,3 Stéphane Blanche,8 Muriel Audit,12 Emmanuel Payen,13,14 Philippe Leboulch,13,14,15 Bruno l'Homme,1 Pierre Bougnères,2 Christof Von Kalle,6 Alain Fischer,4,8 Marina Cavazzana-Calvo,3,4,5* Patrick Aubourg1,2*†

1INSERM UMR745, University Paris-Descartes, 75279 Paris, France.

2Department of Pediatric Endocrinology and Neurology, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 82 Avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris, France.

3Department of Biotherapy, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75743 Paris, France.

4INSERM UMR768, University Paris-Descartes, 75743 Paris, France.

5Clinical Investigation Center in Biotherapy, Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, /Inserm, 75743 Paris, France.

6National Center for Tumor Diseases and German Cancer Research Center 69120 Heidelberg, Germany. 7117 Southwest 72nd Place, Gainesville, FL 32608, USA.

8Department of Pediatric Immuno-Hematology, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75743 Paris, France.

9Nature Publishing Group, New York, NY 10013–1917, USA. 1013687 Quinton Road, San Diego, CA 92129, USA.

11Department of Biochemistry, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 75674 Paris, France. 12Genosafe, 91002 Evry, France.

13 (CEA), Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies (iMETI), Fontenay-aux-Roses 92265, France.

14INSERM U962 and Université de Paris XI, CEA-iMETI, Fontenay-aux-Roses 92265, France.

15Genetics Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

*These authors contributed equally to this work

Science, 6 november 2009, Vol 326 n°5954

<http://www.doi.org/10.1126/science.1171242>

- **Contacts :**

Patrick Aubourg :

Directeur de l'Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 745 « Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux »

Professeur de Pédiatrie, Service d'Endocrinologie et Neurologie Pédiatrique, Hôpital Saint Vincent de Paul.

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Email : patrick.aubourg@inserm.fr

Tel : 01 40 48 80 74

Nathalie Cartier

Directrice de recherche Inserm

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 745 « Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux »

Tel : 01 70 64 94 03

Email : nathalie.cartier@inserm.fr

Pierre Bougnères

Professeur de Pédiatrie, Chef du Service d'Endocrinologie et Neurologie Pédiatrique, Hôpital Saint Vincent de Paul.

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Email: pierre.bougneres@inserm.fr

Tel: 01 4040 8073

Salima Hacein-Bey-Abina :

Professeur d'Immunologie, Responsable du Laboratoire de Thérapie Génique, Département de Biothérapie, Hôpital Necker Enfants malades Paris

Professeur à la Faculté de pharmacie Paris Descartes

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 768 « développement normal et pathologique du système immunitaire »,

Email : salima.hacein-bey@nck.aphp.fr

Tél 01 44 38 15 27

Marina Cavazzana Calvo

Professeur d'Hématologie, Chef du Département de Biothérapie, Hôpital Necker Enfants malades Paris

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 768 « développement normal et pathologique du système immunitaire »,

Email : m.cavazzana@nck.aphp.fr

Tel : 01 44 49 50 68

Alain Fischer

Professeur de Pédiatrie, Chef du Service d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants malades Paris

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 768 « développement normal et pathologique du système immunitaire »

Email : alain.fischer@nck.aphp.fr

Tel : 01 44 49 48 13

Contact presse :

Inserm

01 44 23 60 97

presse@inserm.fr