



==== CP sous embargo jusqu'au 1er mars 2017 à 23 heures, heure de Paris ====

Drépanocytose : rémission des signes de la maladie chez le premier patient au monde traité par thérapie génique

Une équipe dirigée par le Pr. Marina Cavazzana a réalisé à l'hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP et à l'Institut Imagine (AP-HP/Inserm/Université Paris Descartes) en octobre 2014 une thérapie génique dans le cadre d'un essai clinique de phase I/II chez un patient de 13 ans atteint de drépanocytose sévère. Menée en collaboration avec le Pr. Philippe Leboulch (CEA/Facultés de médecine de l'université Paris-Sud et de l'université d'Harvard) qui a mis au point le vecteur utilisé et dirigé les études précliniques, ce traitement novateur a permis la rémission complète des signes cliniques de la maladie ainsi que la correction des signes biologiques. Les résultats (suivi de 15 mois après la greffe) font l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* le 2 mars 2017 et confirment l'efficacité de cette thérapie d'avenir.

La drépanocytose, forme grave d'anémie chronique d'origine génétique, est caractérisée par la production d'une hémoglobine anormale et de globules rouges déformés (falciformés), dus à une mutation dans le gène codant pour la β -globine. Cette maladie entraîne des épisodes de douleurs très importantes provoqués par des crises vaso-occlusives. Elle cause également des lésions de tous les organes vitaux, une grande sensibilité aux infections, ainsi qu'une surcharge en fer et des troubles endocriniens. On estime que les hémoglobinopathies touchent 7% de la population mondiale. Parmi elles, la drépanocytose est considérée comme la plus fréquente avec 50 millions de personnes porteuses de la mutation - ayant un risque de transmettre la maladie - ou atteintes. Les anomalies génétiques de la β -globine, drépanocytose et β -thalassémie, sont les maladies héréditaires les plus répandues dans le monde, plus fréquentes que toutes les autres maladies génétiques additionnées.

L'essai clinique, coordonné par le Pr Marina Cavazzana*, a été mené à l'hôpital Necker-Enfants malades de l'AP-HP et à l'Institut Imagine.

La première phase a consisté à prélever des cellules souches hématopoïétiques, à l'origine de la production de toutes les lignées de cellules sanguines, au niveau de la moelle osseuse du patient. Un vecteur¹ viral porteur d'un gène thérapeutique, déjà mis au point pour traiter la β -thalassémie, a ensuite été introduit dans ces cellules afin de les corriger. Ce vecteur lentiviral, capable de transporter de longs segments d'ADN complexes, a été développé par le Pr Philippe Leboulch** et est produit à grande échelle par la société américaine bluebird bio².

¹ Un vecteur est une molécule d'ADN ou d'ARN capable de s'autorépliquer (plasmide, cosmide, ADN viral) dans laquelle on introduit de l'ADN étranger et que l'on utilise ensuite pour faire pénétrer cet ADN dans une cellule cible.

² Société fondée par le Pr. Philippe Leboulch et promotrice de l'essai clinique.

Les cellules traitées ont ensuite été réinjectées au jeune patient par voie veineuse en octobre 2014. L'adolescent a ensuite été pris en charge durant son hospitalisation dans le service d'immunohématologie pédiatrique de l'Hôpital Necker-Enfants malades en collaboration avec le Pr. Stéphane Blanche et le Dr. Jean-Antoine Ribeil.

Quinze mois après la greffe des cellules corrigées, le patient n'a plus besoin d'être transfusé, ne souffre plus de crises vaso-occlusives, et a complètement repris ses activités physiques et scolaires. « Nous notons aussi que l'expression de la protéine thérapeutique provenant du vecteur, hautement inhibitrice de la falciformation pathologique, est remarquablement élevée et efficace » explique le Pr Philippe Leboulch.

« Nous souhaitons, avec cette approche de thérapie génique, développer de futurs essais cliniques et inclure un nombre important de patients souffrant de drépanocytose, en Ile-de-France et sur le territoire national » indique le Pr. Marina Cavazzana.

***Pr Marina Cavazzana** - M.D., Ph.D. professeur d'hématologie à l'Université Paris-Descartes, chef du département de Biothérapie et du Centre d'Investigation Clinique de biothérapie de l'Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP et co-directrice du laboratoire de Lymphohématopoïèse humaine Inserm à l'Institut des maladies génétiques *Imagine*, Paris, France.

****Pr. Phillippe Leboulch**, professeur de médecine à la faculté de l'Université Paris-Sud ainsi que Haut Conseiller du CEA pour l'innovation médicale et Directeur Scientifique International de l'institut de biologie François Jacob et visiting professor/lecturer à Harvard Medical School et le Brigham & Women's Hospital à Boston, MA, USA, a été à l'origine du vecteur thérapeutique utilisé (publié en 2001 dans le journal *Science*), et il a dirigé les études précliniques avec son collaborateur le Dr. Emmanuel Payen (Inserm, CEA).

Références : **Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease** (- lien à compléter)

À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne 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'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. www.aphp.fr

A propos de l'Institut Imagine : Figurant parmi les premiers pôles européens de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, l'Institut Imagine a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 850 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à Imagine de faire des découvertes au bénéfice des malades.

Les quelques 9000 maladies génétiques recensées touchent 35 millions de patients en Europe, et près de 3 millions en France, où l'on compte chaque année 30 000 nouveaux cas. Près de 60 % des enfants reçus en consultation repartent sans diagnostic génétique et 90 % des maladies génétiques n'ont pas encore de traitement curatif. Face à cette problématique majeure de santé publique, le défi est double : diagnostiquer et guérir. www.institutimagine.org

A propos du CEA : Le CEA est un organisme public de recherche qui intervient dans quatre domaines : la défense et la sécurité, les énergies nucléaire et renouvelables, la recherche technologique pour l'industrie et la recherche fondamentale.

S'appuyant sur une capacité d'expertise reconnue, le CEA participe à la mise en place de projets de collaboration avec de nombreux partenaires académiques et industriels. Fort de ses 16 000 chercheurs et collaborateurs, il est un acteur majeur de l'espace européen de la recherche et exerce une présence croissante à l'international. En savoir plus : www.cea.fr

Contacts presse :

Service de presse de l'AP-HP : Anne-Cécile Bard & Marine Leroy - 01 40 27 37 22 - service.presse@aphp.fr

Service de presse Imagine : Pauline Rodrigue-Moriconi - 06 77 23 71 19 - pauline.rodrigue@institutimagine.org ou Béatrice Parinello-Froment : 06 63 72 16 06 beatriceparinello@bpfconseil.com

Service de presse du CEA : Tuline Laeser tuline.laeser@cea.fr 01 64 50 20 97 ou Guillaume Milot guillaume.milot@cea.fr 01 64 50 14 88



Pr. Marina Cavazzana

Co-directrice du laboratoire de Lymphohématopoïèse humaine au sein de l'Institut *Imagine*, Marina Cavazzana est pédiatre de formation. Originnaire d'Italie, elle a reçu le diplôme de docteur en médecine en 1983, une certification en pédiatrie en 1987 et un doctorat en sciences de la vie en 1993.

Professeur d'hématologie depuis 2000, elle est également chef de service du département de biothérapie de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et directrice du centre d'investigation clinique de biothérapie de l'Inserm/ Hôpitaux universitaires Paris Ouest AP-HP. Ses travaux de recherche sur le développement du système immunitaire et les maladies génétiques du système hématopoïétique dans le but d'améliorer leur prise en charge thérapeutique ont été récompensés par différentes sociétés savantes comme l' « American Society of Hematology », l' « European Society of Cell and Gene Therapy ».

C'est au Pr Marina Cavazzana ainsi qu'aux Pr Alain Fischer et Pr Salima Hacein-Bey que l'on doit le premier succès de thérapie génique sur les « bébés bulles », atteints de déficits immunitaires sévères (SCID severe combined immunodeficiencies).

Marina Cavazzana a reçu le titre d'Officier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur en 2011, et obtenu le prix Irène Joliot Curie de la « femme scientifique de l'année » en 2012 décerné par l'Académie des Sciences et le Ministère Français de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. En décembre 2016, elle a reçu le Prix national de l'Académie de médecine pour l'ensemble de ses travaux.

Pr. Philippe Leboulch

Pr. Leboulch est docteur en médecine de la faculté de Paris 12 et Ancien Interne des Hôpitaux de Paris (1985-1988). Il a été *postdoctoral fellow* au Massachusetts Institute of Technology (1989-1993) avant de rejoindre le corps professoral d'Harvard Medical School de 1993 à 2007, où il y demeure Visiting (full) professor / Lecturer.

Il est Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) à la faculté de médecine de Paris-Sud, et il fonda et dirigea l'institut des Maladies Emergentes et des Thérapies Innovantes (iMETI) du CEA. Depuis 2017, il est le Haut Conseiller pour l'innovation médicale du CEA et Directeur Scientifique International du nouvel institut de biologie François Jacob de la Direction des Sciences Fondamentales du CEA. Il est aussi Visiting professor à la faculté de médecine Ramathibodi de l'université de Mahidol à Bangkok, Thaïlande.

Pr. Leboulch est un pionnier de la thérapie génique et a obtenu de nombreuses récompenses pour ces travaux, comme des grants majeurs du National Institutes of Health (NIH) ainsi qu'une Chaire d'Excellence et une Chaire industrielle de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR). Il a été membre du Board des éditeurs de la revue *Blood* et de nombreux panels internationaux, tel que Chairman de sous-comité du "*Strategic review and recommendation panel for the 21st century*" du National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) du NIH. Il a reçu le Grand Prix Etancelin de l'Académie des Sciences et est décoré dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur. Il est le fondateur et co-chairman du Conseil Scientifique de la société américaine bluebird bio, qui est le promoteur de cet essai.