

## Du gène au médicament : 20 ans de recherche sur l'achondroplasie *Une des premières maladies génétiques en passe d'être traitée à Imagine*

Cela fait vingt ans que le gène responsable de l'achondroplasie, forme la plus courante de nanisme, a été identifié par l'équipe du Pr Arnold Munnich grâce au soutien de l'Inserm, de l'Université Paris Descartes et de l'AP-HP. Etroitement associée à cette découverte, le Dr Laurence Legeai-Mallet, chercheuse Inserm à l'Institut *Imagine*, a développé plusieurs modèles expérimentaux pertinents qui ont contribué à la compréhension des mécanismes de la maladie et au développement de plusieurs approches thérapeutiques.

Un essai thérapeutique développé par le laboratoire BioMarin fait aujourd'hui l'objet d'un essai clinique de phase 2 incluant 26 enfants de différents pays. Au sein de l'Institut *Imagine*, sur le campus de l'hôpital Necker-Enfants malades de l'AP-HP, cet essai est dirigé par le Pr Valérie Cormier-Daire, Coordonnateur du Centre de Référence des maladies osseuses constitutionnelles, et les Dr Geneviève Baujat et Kim-Hanh Le Quan Sang.

### Les symptômes parfois sévères d'une maladie génétique et...identitaire

L'achondroplasie est le nom scientifique de la forme la plus courante de nanisme. C'est une affection génétique, qui touche 1 enfant sur 15 000 naissances environ. Le gène impliqué dans cette pathologie est le gène FGFR3 (*fibroblast growth factor receptor*). Dans la majorité des cas il s'agit d'une mutation *de novo*, qui entraîne une surexpression de la protéine, altérant ainsi la croissance osseuse.

L'achondroplasie se caractérise cliniquement par une petite taille (1,20 -1,30 m à l'âge adulte) associée à des anomalies squelettiques, un canal rachidien étroit, une hyperlordose, une compression de la moelle épinière au niveau du *foramen magnum*, des infections répétitives de l'oreille, des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte... Si la prise en charge est aujourd'hui bien codifiée, vivre avec l'achondroplasie ne représente pas les mêmes difficultés pour tous les patients. Au-delà des soucis de santé qu'elle engendre, la petite taille est une composante de l'identité des patients adultes.

### De la paillasse au patient : les promesses de 20 ans de recherche

Après l'identification du gène responsable de la maladie en 1994, les travaux de recherche mis en place ont permis de comprendre les mécanismes responsables de ces anomalies de la croissance osseuse tout en étudiant différentes approches thérapeutiques. Une de ces approches, développée par la compagnie BioMarin, utilise un petit peptide (BMN111) qui favorise la croissance osseuse, en inhibant les voies de signalisation en aval de FGFR3. D'abord testée sur des cultures de cellules de cartilage porteuses de la mutation de l'achondroplasie, BMN111 a été analysé dans des cultures de fémurs, et enfin, dans un modèle murin reproduisant la pathologie humaine. Les résultats positifs ont permis de confirmer le mécanisme d'action du BMN111 et d'apporter la preuve de concept que le BMN111 était une approche

thérapeutique possible pour l'achondroplasie. Tous ces résultats ont été publiés en 2012\* par l'équipe d'Imagine.

Le laboratoire BioMarin a obtenu en 2012 un IND (Investigational New Drug) ; ce qui lui a permis de mettre en place un essai clinique de phase I chez les volontaires sains. En 2014, tous les résultats obtenus étaient en faveur de la mise en place d'un essai de phase II chez les enfants atteints d'achondroplasie. Le 17 juin 2015, la compagnie BioMarin communiquait les premiers résultats de la phase II. Une tendance de croissance est observée chez les patients atteints d'achondroplasie après 6 mois de traitement.

#### Sources :

[http://www.fiercebiotech.com/story/biomarin-shines-dwarfism-drug-boosts-growth-children/2015-06-18?utm\\_medium=nl&utm\\_source=internal](http://www.fiercebiotech.com/story/biomarin-shines-dwarfism-drug-boosts-growth-children/2015-06-18?utm_medium=nl&utm_source=internal)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=achondroplasia&Search=Search>

<http://investors.bmrn.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=918431>).

#### Institut Imagine

Premier pôle européen 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* d'accélérer les découvertes et leurs applications au bénéfice des malades.

Les quelque 9000 maladies génétiques recensées touchent 35 millions de patients en Europe, dont 3 millions en France, où l'on compte chaque année 30 000 nouveaux cas. 60 % des enfants accueillis 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](http://www.institutimagine.org)

#### Contacts médias :

Béatrice Parinello-Froment, [beatriceparrinello@bpfconseil.com](mailto:beatriceparrinello@bpfconseil.com), 06 63 72 16 06

Pauline Rodrigue-Moriconi, [pauline.rodrigue@institutimagine.org](mailto:pauline.rodrigue@institutimagine.org), 06 77 23 71 19

\*Evaluation of the Therapeutic Potential of a CNP Analog in a Fgfr3 Mouse Model Recapitulating Achondroplasia. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lassel C, Mugniery E, Oppeneer T, Wendt DJ, Bell SM, Bullens S, Bunting S, Tsuruda LS, O'Neill CA, Di Rocco F, Munnich A, Legeai-Mallet L. Am J Hum Genet. 2012 Dec 7;91(6):1108-14

