

Communiqué de presse,
Paris, le 19 avril 2018

Nouveau succès de thérapie génique dans la bêta-thalassémie : 22 patients traités en France, aux Etats-Unis, en Thaïlande et en Australie

Dans un article du *New England Journal of Medicine* paru le 19 avril, les résultats intermédiaires d'un essai clinique (HGB-205) conduit par la Pr. Marina Cavazzana et ses équipes à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP en collaboration avec l'Institut *Imagine* (AP-HP/Inserm/Université Paris Descartes) ainsi que ceux d'un essai multicentrique international (HGB-204) mené aux Etats-Unis, en Thaïlande et en Australie, montrent que **la thérapie génique est efficace pour améliorer l'état de santé ou guérir les patients atteints de bêta-thalassémie**. Ces deux essais cliniques ont utilisé le même vecteur thérapeutique « LentiGlobin », développé à l'université d'Harvard à Boston et au CEA de Fontenay-aux-Roses par le Pr. Philippe Leboulch, en collaboration avec la société américaine bluebird bio dont il est fondateur.

La Pr Marina Cavazzana, cheffe du département de biothérapie de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, co-directrice de laboratoire du laboratoire Inserm de lymphohématopoïèse humaine à l'Institut *Imagine*, et son équipe ont traité des malades qui produisent désormais une hémoglobine thérapeutique en quantité suffisante pour **arrêter le recours aux transfusions sanguines mensuelles**.

Huit ans après la première thérapie génique dans cette maladie, réalisée par les Pr Cavazzana et Leboulch (Cavazzana et al. 2010), le vecteur lentiviral « LentiGlobin » de cette thérapie a été généré sous la direction du Pr. Leboulch des universités Paris-Sud et d'Harvard et ses collaborateurs, comme le Dr. Emmanuel Payen, au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) où le Pr Leboulch est Haut-Conseiller pour l'innovation médicale de la Direction de la Recherche Fondamentale du CEA et Directeur Scientifique Honoraire de l'Institut de recherches François Jacob. Ces essais sont promus par la société américaine bluebird bio, qui a été fondée par le Pr Leboulch à Boston. Cumulant 15 à 42 mois de suivi, les patients des deux essais ne présentent aucun effet adverse et ont repris leurs activités professionnelles ou scolaires.

Une jeune femme témoigne :

« J'ai bientôt 24 ans j'ai bénéficié d'une autogreffe il y a 4 ans. Grâce à ça aujourd'hui, je n'ai plus de transfusion mais surtout plus de Desféral, qui était mon traitement en forme de piqûre sous cutanée que je devais faire tous les jours afin de descendre ma ferritine. C'était assez compliqué, surtout mentalement car j'étais jeune et je ne me sentais pas comme les autres... Aujourd'hui je me sens mieux psychologiquement. Je ne prends qu'un traitement par voie



*orale qui est un antibiotique, car on m'avait enlevé la rate [endommagée par des dépôts de fer liés aux transfusions, ndlr] et un traitement hormonal. Je suis suivie à l'Hôpital L'Archet [...] ainsi qu'à l'hôpital Necker par le Dr Cavazzana ainsi que le Dr Semeraro. Je vais à Paris tous les 6 mois à peu près, pour faire un bilan sur ma santé (un contrôle) mais tout va très bien. **Je suis ravie, j'ai eu la chance d'avoir bénéficié de cette autogreffe et je la souhaite à toute personne malade.** »*

La bêta-thalassémie est l'une des maladies génétiques monogéniques les plus fréquentes. Elle est causée par plus de 200 mutations du gène de la bêta-globine (HBB) et touche près de **288 000 personnes** dans le monde avec 60 000 nouveaux cas par an. Transmise selon un mode autosomique récessif, elle perturbe la production de la chaîne bêta de l'hémoglobine, entraînant une anémie plus ou moins sévère. Dans sa forme majeure, la bêta-thalassémie nécessite des transfusions mensuelles, et un traitement contre l'effet délétère des dépôts de fer causés par ces transfusions. Celles-ci n'ont qu'un effet palliatif.

Le traitement curatif proposé à ces patients est en général une greffe allogénique de cellules de moelle osseuse, quand ils ne présentent pas un état clinique trop fragile et qu'ils ont un donneur compatible dans leur fratrie, ce qui n'est possible que dans environ 25% des cas. De plus, les taux de succès sont inégaux et les patients demeurent vulnérables aux infections dans les mois qui suivent la greffe et à la « maladie du greffon contre l'hôte »

Dans les essais HGB-204 et HGB-205 de phase 1-2, commencés en 2013, les chercheurs ont prélevé des cellules souches sanguines des patients. Ils les ont modifiées à l'aide du vecteur LentiGlobin BB305 pour leur apporter un gène sain substitutif, avant de les greffer aux patients préalablement conditionnés par un traitement myéloabatif. Ces cellules souches thérapeutiques ont ainsi produit des globules rouges à l'hémoglobine saine en quantité satisfaisante. Selon les génotypes des patients, la thérapie génique les a libérés de toute transfusion (12 sur 13 patients avec un génotype non-bêta0/bêta0), ou a réduit leur volume de 73 % et diminué la fréquence des transfusions (3 des 9 patients avec un génotype bêta0/bêta0 ou deux copies de la mutation IVS1-110).

« Après la preuve de principe thérapeutique que nous avons obtenu chez un patient thalassémique et un patient drépanocytaire, ces essais multicentriques internationaux confirment la consistance et la magnitude de l'efficacité thérapeutique de notre vecteur chez de nombreux patients. Des essais cliniques de phase 3 sont maintenant en cours sur plusieurs continents avant d'effectuer la demande de mise sur le marché de ce médicament biologique » a déclaré le Pr. Leboulch.

« La thérapie génique a de nouveau montré sa puissance thérapeutique , à condition que les expertises provenant de différents domaines soient réunies . A ce titre, je remercie l'ensemble des équipes soignantes de l'Hôpital Necker et de l'AP-HP pour nous avoir fait bénéficier de cette expertise

incontournable , clé du succès de ce traitement. Notre effort doit maintenant porter sur l'extension de cette approche à un grand nombre de patients » a souligné le Pr. Cavazzana.

La vie de ces patients a déjà radicalement changé. Dans le cadre des essais HGB-204 et HGB-205, ils continueront à être suivis pendant 13 ans.

L'article « Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia » est paru le 19 avril dans le *New England Journal of Medicine*. Il est disponible en ligne :

Contacts presse :

- Pr Cavazzana :

Béatrice Parrinello-Froment, beatriceparrinello@bpfconseil.com , 06 63 72 16 06

Pauline Rodrigue-Moriconi, pauline.rodrigue@institutimagine.org , 06 77 23 71 19

- Pr Le Boulch :

Tuline Laeser ou Guillaume Milot : presse@cea.fr 01 64 50 20 97



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 sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, a pour mission de les comprendre et les guérir. L'Institut rassemble 900 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

À propos de l'AP-HP :

L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire, acteur majeur de la recherche clinique en France et en Europe mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 10 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'Île-de-France : 95 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent.

<http://www.aphp.fr>

A propos de l'Hôpital universitaire Necker-Enfants malades :

L'hôpital universitaire Necker-Enfants malades propose l'ensemble des spécialités médicales et chirurgicales pédiatriques, un service d'accueil des urgences pédiatriques, une maternité de type 3 et des services adultes très spécialisés (néphrologie, transplantation rénale, hématologie, maladies infectieuses). Il est le siège du SAMU 75, AP-HP.

Hôpital de recours pour le traitement de pathologies lourdes et complexes, ses équipes ont développé une approche médicale de haut niveau grâce à la forte synergie entre les unités cliniques, le plateau technique et les unités de recherche qui font de l'hôpital un acteur important de la recherche clinique avec plus de 500 projets en cours. Il abrite près de 60 centres de référence ou de compétence de maladies rares.

Ses 5 000 professionnels prennent en charge plus de 500 000 patients par an, dont près de 17% viennent de province ou de l'étranger.

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.

www.cea.fr

A propos de l'Inserm :

L'Inserm est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du ministère de la Santé et du ministère de la Recherche. Dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine, il se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Sur la scène internationale, il est le partenaire des plus grandes institutions engagées dans les défis et progrès scientifiques de ces domaines.

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 a été 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 Honoraire 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 en 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 fondateur de la société américaine bluebird bio, qui est le promoteur de ces essais, et il est co-président de son Conseil Scientifique.

