

# Résultat de l'essai clinique I/II de thérapie génique pour la MPS III B

jeudi 16 mars 2017, par [Denis LE BASTARD](#)

À l'occasion du 13<sup>ème</sup> WORLD Symposium, le professeur Marc Tardieu a présenté les résultats à 30 mois de l'essai clinique de phase I/II soutenu financièrement par Pasteur, l'AFM et VML. L'objectif premier de cet essai était de démontrer la bonne tolérance et l'innocuité de cette approche. Les autres objectifs étaient de déterminer si un effet thérapeutique était observable.

Pour rappel 4 enfants ont été inclus dans cet essai, âgés de 20, 26, 30 et 53 mois. Ces enfants ont reçu 16 injections simultanées, directement dans le cerveau (dans chaque hémisphère + cervelet), d'une certaine quantité de vecteur AAV2/5 dans lequel est inséré le gène humain NAGLU (gène de l'enzyme déficiente dans le Sanfilippo B). Comme pour une greffe, ces enfants reçoivent un traitement immunosuppresseur au long court.

Après plus de 30 mois de suivi, le traitement reste bien toléré (absence de signes de toxicité, d'inflammation et d'épanchement sanguin sur les imageries cérébrales). L'objectif premier est donc concluant.

Les tests cliniques (tests neurocognitifs et comportementaux) obtenus pour ces enfants ont été comparés aux résultats de publications récentes sur le déclin du quotient de développement et l'évolution au cours du temps observés chez des enfants Sanfilippo A et B lors d'études de l'Histoire Naturelle. Des imageries cérébrales ont été effectuées afin de suivre le développement cérébral des enfants traités. Des mesures de marqueurs biologiques ont également été réalisées pour estimer les réactions immunitaires, l'activité enzymatique et l'évolution de la surcharge en glycosaminoglycanes (GAG).

Les résultats à 30 mois mettent en évidence une efficacité clinique et radiologique de ce traitement. Le plus jeune patient continue à acquérir des compétences à un rythme légèrement inférieur à celui d'enfants non malades. On observe chez le patient le plus âgé, un début de déclin neurocognitif mais probablement moins important que ce qui est attendu chez des enfants malades du même âge. Pour les deux autres patients, les acquisitions persistent à un rythme légèrement plus important que chez des enfants malades non traités.

L'imagerie cérébrale montre chez le plus jeune des patients traités, un développement normal. Les trois autres ont une imagerie cérébrale qui reste stable.

Chez tous, une activité enzymatique dans le liquide céphalo-rachidien est encore détectée après 30 mois de suivi (activité de 15 à 20% de la normale) mais le taux élevé de GAG reste persistant, pouvant traduire que le traitement ne stoppe pas la maladie dans les méninges, les capillaires cérébraux et les plexus choroïdes (endroit du cerveau où le liquide céphalo-rachidien est sécrété).

Les résultats de l'immunologie semblent suggérer qu'une tolérisation apparaît au cours du temps.

Ces résultats encourageants indiquent que ce traitement apporte une modification de l'Histoire Naturelle de la maladie d'autant plus marquée qu'il est instauré précocement.

## Quelles perspectives ?

Les résultats présentés par le Professeur Marc Tardieu montrent à l'évidence qu'une poursuite de l'essai en phase III se justifie pleinement. Il convient à présent de mesurer l'apport thérapeutique de cette technologie médicale de pointe, c'est tout l'objet d'une phase III. Vaincre les Maladies Lysosomales va donc soumettre la question aux autres parties prenantes que sont l'Institut Pasteur, l'AFM-Téléthon et

Unique (l'entreprise produisant les vecteurs).

Delphine GENEVAZ

mars 2017