

Embargo du Lancet

10/01/2014

01h01

# Maladie de Parkinson :

une avancée capitale  
grâce à la thérapie génique

Janvier  
2014

**Dossier de presse**



# Maladie de Parkinson : une avancée capitale grâce à la thérapie génique

Une équipe franco-anglaise (AP-HP, Inserm, UPEC, CEA/Mircen, Oxford Biomedica, Cambridge University) a mené une étude clinique de phase 1/2 de thérapie génique chez des patients souffrant d'une forme évoluée de la maladie de Parkinson.

Quinze patients ont pu bénéficier de ce nouveau traitement consistant à injecter un vecteur exprimant les gènes de trois enzymes indispensables à la biosynthèse de dopamine, qui fait défaut dans la maladie de Parkinson. Grâce à cette thérapie, certaines cellules dans le cerveau se mettent de nouveau à fabriquer et à sécréter la dopamine. Chez tous les patients, les symptômes moteurs de la maladie ont été améliorés jusqu'à 12 mois après l'administration du traitement.

rés jusqu'à 12 mois après l'administration du traitement.

Avec un recul de 4 ans, cette étude démontre à ce stade l'innocuité et la tolérance du vecteur lentiviral utilisé pour la première fois chez l'homme.

Cette étude a été coordonnée par le Pr Stéphane Palfi, chef du service de neurochirurgie de l'hôpital Henri-Mondor (AP-HP), au sein du pôle neurolocomoteur dirigé par le Pr Pierre Césaro.

Elle fait l'objet d'une publication dans The Lancet, [sous embargo du 10 janvier 2014 - 00h01 GMT / 01h01 heure française\\*](#).



Parkinson : une maladie neurologique dégénérative fréquente .....	p 3
Développer un nouveau traitement permettant une restitution physiologique de la dopamine manquante.....	p 3
Les travaux du Pr Palfi .....	p 4
Les partenaires .....	p 6
Portfolio .....	p 7

\*Référence - Long term safety and tolerability of ProSavin®, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation open-label phase I/II trial

Avec environ 120 000 patients en France, la maladie de Parkinson est l'affection neurologique dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle se traduit essentiellement par des symptômes moteurs de sévérité progressive et croissante, tels que des tremblements, une rigidité des membres et une diminution des mouvements du corps. Cette pathologie est due à la dégénérescence des neurones produisant la dopamine, un neurotransmetteur intervenant dans le contrôle de la motricité.

Actuellement, le traitement des personnes atteintes de cette maladie consiste à prendre des médicaments mimant l'action de la dopamine manquante dans le cerveau de ces patients. Si ce traitement permet d'obtenir une bonne amélioration de l'activité motrice dans les premiers stades de la maladie, des effets indésirables sévères apparaissent au fil du temps : fluctuations de l'effet du traitement et mouvements anormaux involontaires, appelés dyskinésies.

## Développer un nouveau traitement permettant une restitution physiologique de la dopamine manquante

Depuis quelques années, les experts de la maladie de Parkinson, chercheurs et médecins, ont émis l'hypothèse que la prise intermittente de médicaments dans la journée altère le fonctionnement du cerveau en stimulant de manière trop irrégulière les neurones. Ce phénomène serait à l'origine des complications du traitement dopaminergique.

Les enjeux actuels du traitement de la maladie de Parkinson consistent donc à développer une technologie qui permettrait d'induire :

- une stimulation dopaminergique continue ;
- une stimulation dopaminergique locale afin d'induire des effets moteurs bénéfiques tout en évitant les complications consécutives à la stimulation dans d'autres régions du cerveau non atteintes par la maladie de Parkinson.

C'est pourquoi, aujourd'hui, les chercheurs se tournent vers la thérapie génique, qui consiste à faire exprimer directement un gène thérapeutique par les cellules du cerveau.

La **thérapie génique** consiste à introduire des gènes thérapeutiques in vivo afin qu'ils s'expriment directement dans les cellules ciblées.

Elle repose sur l'utilisation des vecteurs viraux, tels que les lentivirus, les adénovirus et les AAV (« adeno-associated virus », qui ont la capacité d'introduire leur matériel génétique dans le noyau des cellules hôtes.

Plusieurs exigences doivent être absolument satisfaites pour qu'un virus sauvage puisse être transformé en vecteur capable d'assurer un transfert de gènes d'intérêt thérapeutique en toute sécurité : ces enveloppes virales sont débarrassées de leurs propriétés de multiplication et rendues non pathogènes.

# Les travaux du Pr Palfi : augmenter la synthèse de dopamine par thérapie génique



Dans la majorité des cas, la maladie de Parkinson n'est pas d'origine génétique. Cependant, les modifications biochimiques responsables des symptômes peuvent être corrigées par une stratégie de thérapie génique de type « remplacement ou restauration de fonction » pour augmenter la synthèse de dopamine (par expression des gènes impliqués dans la biosynthèse de la dopamine) et restaurer en partie la fonction des cellules dopaminergiques.

C'est cette approche qui a été adoptée dans l'étude biomédicale de phase I/II coordonnée par le Pr Stéphane Palfi (hôpital Henri-Mondor, AP-HP), dont les résultats viennent d'être publiés.

Quinze patients ont été opérés par le Pr Palfi, investigateur coordonnateur, dans 2 centres d'excellence de neurochirurgie : l'hôpital Hen-

ri Mondor (AP-HP) en France et l'hôpital Addenbrookes à Cambridge, au Royaume-Uni.

Pour la 1<sup>ère</sup> fois chez l'homme, l'équipe a utilisé un vecteur lentiviral <sup>1</sup>, qui exprime les gènes de trois enzymes - AADC (décarboxylase des acides aminés aromatiques), TH (tyrosine hydroxylase) et CH1 (GTP-cyclohydrolase 1) - indispensables à la biosynthèse de la dopamine. Le produit a été administré dans la région du cerveau appelée le striatum lors d'une opération chirurgicale lourde.

Une fois au bon endroit, les gènes contenus dans le lentivirus peuvent s'exprimer et reprogrammer des cellules qui se mettent à fabriquer et à sécréter de la dopamine dans le milieu extracellulaire.

Trois niveaux de doses croissantes (1x, 2x et 5x) ont été testés.

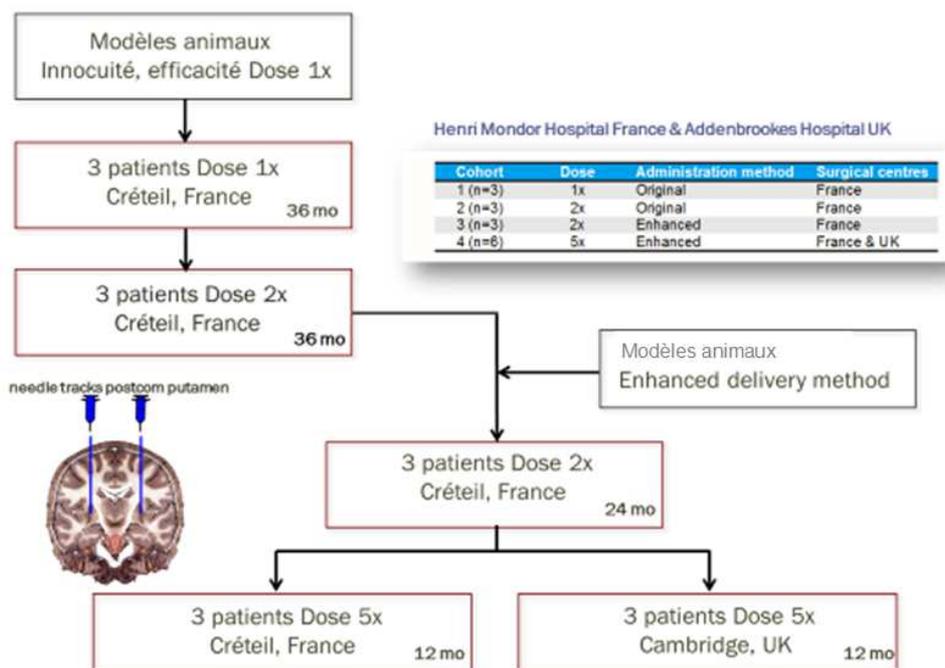
## Chiffres clés

**15** patients traités

**1** vecteur lentiviral utilisé pour la 1<sup>ère</sup> fois chez l'homme

**3** niveaux de doses testés

Architecture de l'essai clinique de phase I/II



1. Le ProSavin®, développé à partir de l'équine infectious anemia virus (EIAV).

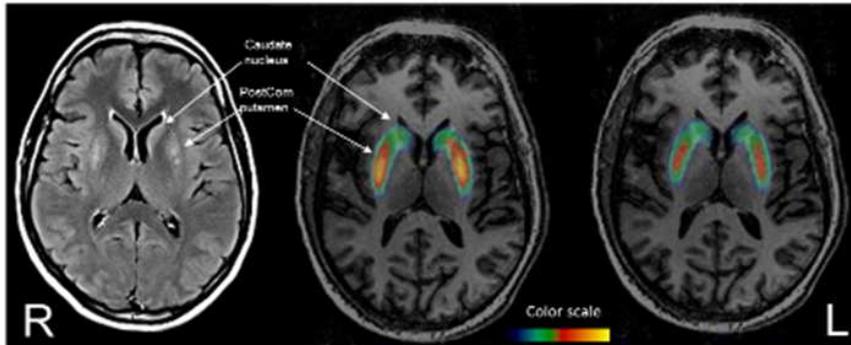
La production de dopamine in vivo de façon locale et continue a été restaurée chez les 15 patients souffrant d'une forme évoluée de cette maladie. Le suivi sur le long terme de ces patients (4 ans) a mis en évidence l'innocuité, la

tolérance et des signes d'efficacité thérapeutique du vecteur viral indéniables et dépendant de la dose administrée : la plus forte dose de vecteur induisant des effets thérapeutiques plus importants.

IRM: Flair 2D séquences

Avant

6 mois



L'image IRM à gauche, indique les régions anatomiques dans lesquelles le vecteur a été injecté.

Les images du centre et de droite superposant l'IRM (en gris) à l'image de tomographie par émission de positons – TEP – (en couleur) d'un patient mettent en évidence la reprogrammation des neurones pour produire de la dopamine par le vecteur viral. Sur ces images, plus l'échelle de couleur tend vers le vert et plus la dopamine produite par les neurones du striatum est élevée.

Images et analyses réalisées par l'équipe MIRCen /clinique dans le Service Hospitalier Frédéric Joliot.



Pr Palfi



« Cette étude biomédicale de thérapie génique montre l'innocuité sur le long terme du transfert de gènes par le vecteur lentiviral lorsqu'il est injecté directement dans le cerveau de patients atteints par la maladie de Parkinson » explique le Pr Stéphane Palfi. « L'analyse clinique suggère que le vecteur utilisé permet une réduction des symptômes moteurs selon la dose de vecteur administrée, la plus forte dose étant la plus efficace. »

Les prochains développements cliniques du vecteur auront pour objectifs de valider une construction virale améliorée permettant d'induire une libération accrue de dopamine (phase 2a). Cette phase sera suivie de l'étude de l'effet thérapeutique de ProSavin® en comparant un groupe de patients traités à un autre groupe non traité (phase 2b). Cette étude pionnière de l'utilisation en thérapie génique d'un lentivirus injecté in-situ va certainement ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans les maladies du système nerveux. »

#### Des recherches entamées en 2009

Cet essai clinique fait suite à une étude préclinique publiée en 2009, qui avait montré pour la première fois l'efficacité et l'innocuité du médicament chez un modèle animal. Réalisée au sein de la plateforme translationnelle MIRCen du CEA, elle a ouvert la voie à l'étude clinique de ProSavin®.

#### Contact presse

**Service de presse de l'AP-HP** : Anne-Cécile Bard, Olivier Bordy, Clémence Rémy  
service.presse@sap.aphp.fr - 01 40 27 37 22

**Hôpitaux universitaires Henri-Mondor** : Joëlle Teixier, directrice de la communication  
joelle.teixier@hmn.aphp.fr - 01 49 81 40 20 / 06 45 18 32 68

# Les partenaires



L'**AP-HP**, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, est le Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Île-de-France et le 1er CHU d'Europe. Ses 92 000 professionnels s'engagent à offrir à tous, 24h/24, des soins de grande qualité. Les 7 millions de personnes soignées chaque année bénéficient de traitement de pointe dans l'ensemble des disciplines médicales.



Les **Hôpitaux universitaires Henri-Mondor** proposent une offre de recours et d'excellence en médecine et chirurgie, du SSR gériatrique et spécialisé, une offre psychiatrique de secteur et universitaire et une filière gériatrique complète sur 2 territoires de santé. Les hôpitaux universitaires Henri-Mondor sont un centre référent en Ile-de-France pour la prise en charge de la maladie de Parkinson. Chiffres clés : 90 000 hospitalisations et consultations externes en 2012 - 3139 lits - 8000 professionnels.



Créé en 1964, l'**Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)** est un établissement public, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et du ministère de la Santé. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm soutient près de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe près de 13 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires. L'Inserm est membre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, fondée en avril 2009. En 2014, l'Inserm célèbre son cinquantième anniversaire.



Avec 30 000 étudiants et 12 facultés et instituts, l'Université Paris-Est Créteil Val de Marne (**UPEC**) est la plus grande université multidisciplinaire avec santé d'Île-de-France. Créée en 1971, l'UPEC est une réussite collective qui offre aujourd'hui une gamme complète de formations (du diplôme universitaire de technologie au doctorat) et compte 31 laboratoires couvrant presque toutes les disciplines.



Le **CEA** intervient dans quatre grands domaines de recherche dont les technologies pour la santé. Plus de 1000 chercheurs et techniciens contribuent à ce secteur, de la recherche fondamentale jusqu'aux applications biomédicales en neurologie, oncologie, immunovirologie... La contribution du CEA à l'étude clinique sur Parkinson a impliqué les deux plateformes biomédicales suivantes :

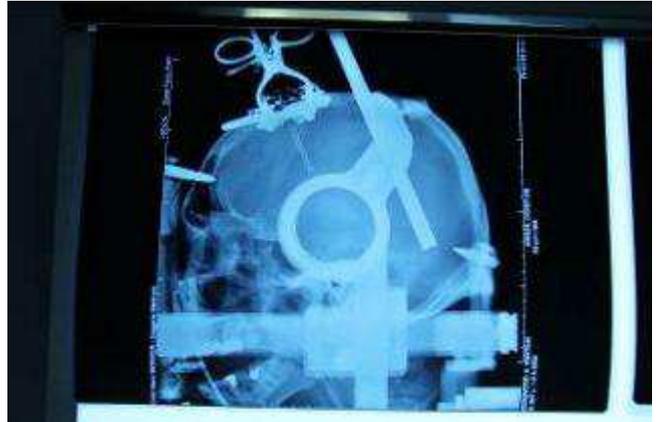
- **MIRCent**, une infrastructure de recherche translationnelle dédiée aux biothérapies et à l'imagerie dans le domaine des maladies neuro dégénératives.
  - **Le Service Hospitalier Frédéric Joliot** qui développe l'imagerie fonctionnelle et moléculaire à l'aide de la tomographie par émission de positons principalement, pour des applications en neurologie, en oncologie, en psychiatrie.
- Plus d'informations sur [www.cea.fr](http://www.cea.fr).

# Portfolio

Photos et rush vidéos disponibles sur demande auprès du service de presse de l'AP-HP



1—Repérage des cibles en téléradiographie.



2—Cliché en vue de profil des canules d'administration



3—Système d'infusion intracrânébrale du vecteur viral



4—Mise en place du système d'infusion



5—Abord intracrânébrale

© AP-HP