



Paris, le 06 avril 2014

Ataxie de Friedreich : une thérapie génique efficace chez l'animal

L'équipe d'Hélène Puccio, directrice de recherche Inserm à l'IGBMC (Inserm / CNRS / Université de Strasbourg), en collaboration avec celle de Patrick Aubourg (Inserm et Professeur de Neuropédiatrie à l'hôpital Bicêtre-Paris Sud) a démontré chez la souris, l'efficacité d'une thérapie génique sur l'atteinte cardiaque associée à l'ataxie de Friedreich, une maladie neurodégénérative rare héréditaire. Le transfert d'une copie normale du gène déficient dans la maladie, via un vecteur viral, a permis de guérir complètement et très rapidement le cœur malade des souris traitées. Ces résultats ont été publiés le 06 Avril 2014 dans la revue *Nature Medicine*.

L'ataxie de Friedreich est une maladie héréditaire rare et grave, associant une atteinte neurodégénérative progressive, une atteinte du cœur et un risque accru de diabète. Cette pathologie concerne une naissance sur 50 000. Aucun traitement efficace n'est disponible à l'heure actuelle pour cette maladie. L'ataxie de Friedreich débute le plus souvent à l'adolescence par des troubles de l'équilibre et de coordination (ataxie) des mouvements volontaires des jambes et des bras, confinant la plupart des patients au fauteuil roulant au bout de 10 à 20 ans d'évolution. Ce sont cependant les complications cardiaques qui engagent le pronostic vital chez 60 % des patients.

La maladie est causée par une mutation principale dans le gène *FXN*, qui conduit à une réduction drastique de la production de la protéine appelée « frataxine ». Le taux réduit de frataxine perturbe l'activité de la mitochondrie, un organite essentiel à la cellule et qui joue un rôle fondamental dans la production d'énergie. Les tissus nerveux (cervelet, moelle épinière) et cardiaque sont particulièrement touchés par ce déficit énergétique, qui peut provoquer jusqu'à une insuffisance cardiaque fatale.

L'équipe d'Hélène Puccio, directrice de recherche Inserm, et le Pr Patrick Aubourg ont développé une approche thérapeutique basée sur l'utilisation d'un virus adéno-

associé (AAV)¹, qui est connu pour cibler et faire exprimer avec efficacité un gène thérapeutique dans les cellules cardiaques. Le virus a été modifié pour être rendu inoffensif, tout en gardant sa capacité d'introduire une copie normale du gène FXN dans les cellules du cœur et d'y faire ainsi exprimer la frataxine normale.

L'équipe d'Hélène Puccio a testé sur un modèle de souris reproduisant les symptômes cardiaques des patients atteints d'ataxie de Friedreich l'efficacité de ce traitement. Les résultats de l'étude démontrent qu'une **seule injection d'AAVrh10 exprimant la frataxine par voie intraveineuse permet, non seulement d'empêcher le développement de l'atteinte cardiaque chez des animaux avant l'apparition des symptômes, mais de façon plus impressionnante, un rétablissement complet et rapide du cœur d'animaux à un stade avancé de la maladie cardiaque**. Au bout de trois semaines de traitement, le cœur redevient totalement fonctionnel, l'aspect du tissu cardiaque et la fonction des mitochondries sont très proches de ceux de souris saines. *« C'est la première fois qu'une thérapie génique permet une rémission complète, durable et aussi rapide d'une maladie cardiaque dans un modèle animal. »* explique Hélène Puccio.



Par ailleurs, le système nerveux central étant une autre cible des vecteurs AAV, les équipes d'Hélène Puccio et Patrick Aubourg sont en train de vérifier si **une approche similaire de thérapie génique pourrait être aussi efficace qu'elle l'est pour le cœur, au niveau de la moelle épinière et du cervelet**.

Ces résultats prometteurs font d'ores et déjà l'objet d'un développement pour proposer aux patients atteints d'ataxie de Friedreich et une cardiomyopathie évolutive un traitement par thérapie génique. Dans cet objectif, trois des auteurs de la publication ont créé AAVLife, entreprise française dédiée à la thérapie génique pour les maladies rares, pour entreprendre les essais chez l'homme. Cet essai a fait l'objet d'une demande de dépôt de brevet par Inserm Transfert.

¹ AAV : plus particulièrement le serotype AAVrh10.

Cette étude a été réalisée notamment grâce au soutien des associations FARA², AFAF³ et l'AFM⁴.

Hélène Puccio

Directrice de recherche Inserm

Unité Inserm 964 « Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire » - IGBMC (Inserm / CNRS / Université de Strasbourg)

Patrick Aubourg

Unité Inserm 986 « Génomique, facteurs environnementaux et biothérapie des maladies endocriniennes et neurologiques »

Plus d'infos :

France 3 Alsace: <http://alsace.france3.fr/2014/04/07/une-therapie-genique-bientot-testee-chez-des-patients-atteints-d-une-maladie-hereditaire-rare->

Magazine de la santé FR 5 - Reportage jeudi 15 mai 2014

ESPOIR 129 et 132 (2012-2013)

C'est avec joie que l'AFAF a été invitée à participer à la conférence de presse du 4 avril 2014, au sein de l'INSERM à Paris. Hélène Puccio et Patrick Aubourg sont fortement mobilisés et pleins d'espoirs. Nous aussi, bien sûr. Avec des questions logiques : Quand les essais vont-ils commencer chez l'homme ? Comment se passera le recrutement ? Résultats quand ? Et après ? Quid des recherches sur les problèmes neurologiques ? A tout cela bien sûr ils travaillent, et arduement. Un autre train est en marche et nous nous en réjouissons ! Juliette

² Friedreich's Ataxia Research Alliance, association américaine dédiée au traitement de l'ataxie de Friedreich

³ Association Française de l'Ataxie de Friedreich

⁴ Association Française contre les Myopathies