

Mercredi 13 juin 2018

Communiqué de presse

**ATTENTION : INFORMATIONS SOUS EMBARGO
JUSQU'AU 13 juin 2018 – 19h00, HEURE DE PARIS**

Première médicale : Syndrome de CLOVES et syndromes d'hypercroissance : amélioration remarquable de l'état de santé de 19 patients enfants et adultes grâce à une nouvelle stratégie thérapeutique

Le Dr Guillaume Canaud de l'hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP, l'Université Paris Descartes, l'Inserm (INEM l'Institut Necker Enfants Malades – Centre de médecine moléculaire) et son équipe viennent de démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament, un inhibiteur spécifique appelé BYL719, dans une cohorte de 19 patients suivis à l'hôpital Necker-Enfants Malades – AP-HP et souffrant du syndrome de CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformation, Epidermal Nævi) ou de troubles apparentés. Ce médicament est actuellement en cours d'essai thérapeutique en cancérologie (phase I/II). Aucun effet secondaire significatif n'a été constaté 18 mois après le début du traitement. Cette étude, publiée dans la revue *Nature*, représente un exemple de médecine de précision et démontre l'intérêt majeur de cette stratégie thérapeutique pour ces patients qui voient leur état de santé et leur qualité de vie s'améliorer de manière significative.

Les patients souffrant du syndrome de CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformation, Epidermal Nævi) ou de troubles apparentés présentent des déformations majeures et des tuméfactions vasculaires dues à des mutations d'un gène, appelé PIK3CA. Ce gène régule la prolifération et la croissance des cellules. Lorsqu'il est trop activé il est responsable de croissance excessive des parties du corps touchées par la mutation. Ainsi la présentation clinique des patients est très variable en fonction du nombre de tissus affectés pouvant aller d'une macrodactylie (gros doigt isolé) à des formes très sévères touchant l'ensemble du corps telles que le syndrome de CLOVES.

Au cours des formes les plus graves, il existe des excroissances de tissu graisseux, des malformations vasculaires, une scoliose, des manifestations touchant le squelette comme un élargissement majeur des os ou encore des déformations d'organes tel que le cerveau ou les reins. Jusqu'à présent aucun traitement curatif n'était disponible pour ces patients dont le pronostic pouvait être engagé à court ou moyen terme et pour lesquels, les seules options thérapeutiques consistaient en des traitements symptomatiques, et pour les cas les plus graves, à subir des embolisations ou des chirurgies mutilantes pour préserver les organes ou les membres sains. Enfin, il est important de noter que ces syndromes sont fréquemment associés à des douleurs chroniques et ont un retentissement majeur sur la qualité de vie des patients et leur vie sociale.

Le gène PIK3CA est fréquemment muté dans un certain nombre de cancers (sein et colon notamment) et constitue une cible thérapeutique pour l'industrie pharmaceutique. Les

mutations de PIK3CA dans les cancers sont les mêmes que celles retrouvées chez les patients atteints de syndrome de CLOVES et troubles apparentés.

Fin 2015, le Dr Guillaume Canaud, spécialiste de cette voie moléculaire, a été confronté à un patient de 29 ans porteur d'un syndrome de CLOVES très évolué avec un pronostic engagé pour lequel plus aucune chirurgie ou embolisation radiologique ne pouvait être proposée. Le Dr Guillaume Canaud s'est alors rapproché du laboratoire Novartis qui travaille au développement en cancérologie d'un inhibiteur spécifique du gène PIK3CA appelé BYL719. Ce médicament est actuellement en cours d'essai thérapeutique en oncologie (phase I/II).

En janvier 2016, après avoir obtenu l'autorisation de l'ANSM d'utiliser ce médicament expérimental, le Dr Guillaume Canaud a démarré le traitement chez ce premier patient. Très rapidement, un effet positif a été observé sur l'ensemble des symptômes. Il a notamment été constaté une diminution importante des masses vasculaires et des excroissances dont le patient souffrait mais aussi une amélioration majeure de sa qualité de vie. Dix-huit mois plus tard, ce premier patient n'a présenté qu'un seul effet secondaire, une hyperglycémie, bien contrôlée par un simple régime alimentaire.

En parallèle, afin de mieux comprendre cette pathologie et le mode de fonctionnement du médicament, le Dr Canaud a créé avec son équipe de recherche au sein de l'INEM-Unité Inserm U1151), le premier modèle de souris (modèle murin) au monde regroupant l'ensemble des lésions dont souffrent les patients. Les souris ont été traitées avec le médicament BYL719 et là encore une amélioration majeure et rapide de leur état a pu être constatée.

Fort de ces résultats, le Dr Canaud a rapidement constitué en juin 2016, un groupe de travail réunissant une dizaine de spécialités médicales et chirurgicales prenant en charge les patients atteints de syndrome de CLOVES ou apparentés au sein de l'hôpital Necker – Enfants malades – AP-HP. L'idée de ce groupe était de mieux prendre en charge ces patients.

Au cours de l'été 2016, un enfant de 9 ans atteint d'une forme sévère du syndrome de CLOVES avec une tuméfaction vasculaire menaçant sa vie et pour laquelle un acte chirurgical ou d'embolisation n'était pas possible, a bénéficié de ce traitement expérimental. De nouveau, le BYL719 a eu un effet spectaculaire sur l'ensemble des symptômes, déformations et sur la tuméfaction vasculaire. Il est important de noter qu'aucun effet secondaire n'a été constaté chez ce premier enfant, le premier dans le monde à recevoir ce traitement, et que sa croissance n'a pas été affectée au cours des 12 mois du suivi.

En février 2017, 17 nouveaux patients (14 enfants et 3 adultes âgés de 4 ans à 50 ans) suivis à l'hôpital, et pour lesquels le pronostic était engagé ou une chirurgie mutilante programmée, ont bénéficié, grâce à une autorisation de l'ANSM, du traitement par BYL719 fourni par Novartis. Dès les premiers jours après initiation du traitement, tous les patients ont présenté une amélioration spectaculaire de leur état général et notamment une réduction rapide de la taille des tumeurs vasculaires, des dilatations veineuses, de l'aspect cutané ou du volume anormal des membres ainsi qu'une diminution de la fatigue et une meilleure résistance à l'effort. Par ailleurs, tous les patients ont connu une amélioration de leur scoliose. Ils ont ainsi pu selon les cas reprendre une activité physique, arrêter les traitements à base de morphine, retourner à l'école, ...

Après six mois de traitement, ces 17 patients sont encore en vie et aucune intervention chirurgicale n'a été effectuée. Des effets secondaires mineurs, tels que des aphtes, ont été observés chez trois d'entre eux.

Les 19 patients continuent de recevoir quotidiennement le BYL719.



Patients à j 0 et à j + 180 - © Dr Canaud, AP-HP

Cette étude, dont le protocole a été approuvé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), démontre l'efficacité de cette approche thérapeutique.

Pour le Dr Canaud, « ce traitement va radicalement changer le devenir des patients porteurs de syndromes d'hypercroissance associés à une mutation de PIK3CA. Le médicament a permis d'obtenir des résultats dépassant nos espérances avec des régressions de malformations, pourtant présentes depuis de nombreuses années, mais aussi une amélioration de la qualité de vie des patients et de leur entourage. Le BYL719 représente ainsi un formidable espoir thérapeutique même pour des formes très sévères. Enfin, notre étude démontre l'intérêt de mettre au point des traitements ciblés dans les maladies génétiques pour développer une médecine dite de précision, mais également la nécessité d'une très forte interaction entre cliniciens et chercheurs pour faire avancer la connaissance et le développement de nouveaux médicaments. »

Ces travaux ont fait l'objet du dépôt d'une demande de brevet par Inserm Transfert au nom de l'AP-HP, de l'Université Paris Descartes et de l'Inserm.

Sources :

Molecular targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome

Quitterie Venot¹, Thomas Blanc^{1,2,3*}, Smail Hadj Rabia^{2,4,5*}, Laureline Berteloot^{5,6}, Sophia Ladraa¹, Jean-Paul Duong^{2,7}, Estelle Blanc⁸, Simon C. Johnson⁹, Clément Huguin¹, Olivia Boccarda⁴, Sabine Sarnacki^{2,3}, Nathalie Boddaert^{2,5,6}, Stephanie Pannier^{2,10}, Frank Martinez¹¹, Sato Magassa¹, Junna Yamaguchi¹, Bertrand Knebelmann^{1,2,11}, Pierre Merville^{12,13}, Nicolas Grenier¹⁴, Dominique Joly^{1,2,11}, Valérie Cormier-Daire^{2,5,15}, Caroline Michot^{2,5,15}, Christine Bole-Feysot⁵, Arnaud Picard^{2,16}, Véronique Soupre¹⁶, Stanislas Lyonnet^{2,5,15}, Jeremy Sadoine¹⁷, Lotfi Slimani¹⁷, Catherine Chaussain^{2,17}, Cécile Laroche-Raynaud¹⁸, Laurent Guibaud¹⁹, Christine Broissand²⁰, Jeanne Amiel^{2,5,15}, Christophe Legendre^{1,2,11}, Fabiola Terzi^{1,2}, Guillaume Canaud^{1,2,11†}.

Nature, 13 juin 2018

<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0217-9>

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'Inserm : Créé en 1964, 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.

A propos de l'Université Paris Descartes : L'Université Paris Descartes, l'université des sciences de l'Homme et de la santé à Paris. Avec ses 9 Unités de Formation et de Recherche (UFR) et son IUT, l'Université Paris Descartes couvre l'ensemble des connaissances en sciences de l'Homme et de la santé. Seule université francilienne réunissant médecine, pharmacie, dentaire et maïeutique, son pôle santé est internationalement reconnu pour la qualité de ses formations et l'excellence de sa recherche



Contact presse :

Service de presse de l'AP-HP : Juliette Hardy & Marine Leroy - 01 40 27 37 22 - service.presse@aphp.fr