

ANNÉE 2021

N° 2021-064

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Thibault MASTAIN**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 08 juillet 2021*

**Utilisation de la médecine personnalisée dans le traitement des  
maladies rares : Exemple du Strimvelis®**

Président :

Monsieur le Professeur Gaël GRIMANDI, PU-PH, Doyen de la Faculté  
de Pharmacie de Nantes.

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Stéphane BIRKLE, PU.

Membre du jury :

Madame le Docteur Catherine DIVE-POULETTY, Pharmacien.

# REMERCIEMENTS

## ***A Monsieur le Professeur Gaël GRIMANDI,***

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour la qualité de vos enseignements durant ce parcours. Je vous adresse mes remerciements respectueux et ma profonde reconnaissance.

## ***A Monsieur le Professeur Stéphane BIRLKE,***

Je vous remercie d'avoir encadré ce travail, et de m'avoir accordé votre confiance ainsi que votre temps, cela malgré les conditions sanitaires si particulières. Au-delà de ce travail de thèse, je souhaiterais vous remercier pour vos enseignements et vos conseils tout au long de mon cursus universitaire.

## ***A Madame le Docteur Catherine DIVE-POULETTY,***

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci également pour ton accompagnement durant ces dernières années, ainsi que pour la confiance que tu m'accordes.

## ***A ma famille,***

### ***Maman et Thierry,***

Merci pour votre soutien inconditionnel et votre présence. Vous m'avez toujours soutenu dans mes choix et votre présence a joué un rôle déterminant dans cette réussite.

### ***Emilie et Corentin,***

Merci pour votre soutien ainsi que pour les bons moments que l'on passe ensemble. Loulou est déjà sur la bonne voie pour apprendre la chimie organique !

***Ayaka***, merci pour ta présence au quotidien, ta bonne humeur, ainsi que pour tous ces bons moments que l'on partage ensemble.

Merci également à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenu et ont contribué à la réalisation de ce travail de thèse, qui marque l'aboutissement de ces six belles années d'études. Mes derniers remerciements vont à mes amis, à Guérande, à Nantes, et à Paris. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ces années d'études ont été beaucoup plus agréables à vos côtés.

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES ANNEXES .....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION .....	14
I. Le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase.....	16
1. Définition .....	16
2. Physiopathologie .....	17
2.1 Mécanisme d'action de l'ADA.....	17
2.2 Conséquences d'un déficit en ADA.....	18
3. Epidémiologie .....	20
4. Manifestations cliniques .....	21
4.1 Manifestations immunes.....	21
4.2 Autres manifestations cliniques.....	22
4.2.1 Troubles neurologiques .....	24
4.2.2 Troubles auditifs .....	24
4.2.3 Troubles squelettiques.....	24
4.2.4 Troubles pulmonaires.....	25
4.2.5 Troubles hépatiques.....	25
4.2.6 Troubles rénaux .....	25
5. Méthodes diagnostiques.....	26
5.1 Les marqueurs biochimiques.....	26
5.2 Le diagnostic génétique moléculaire .....	26

5.3	La Numération Formule Sanguine .....	27
5.4	Le dépistage néonatal en France .....	27
6.	Diagnostic différentiel .....	29
7.	Conseil génétique .....	30
8.	Prise en charge et traitements .....	32
8.1	Stratégie globale de prise en charge.....	32
8.2	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	34
8.3	Enzymothérapie de substitution .....	36
8.4	Thérapie génique .....	38
9	Pronostic .....	39
II.	Strimvelis® : Solution thérapeutique apportée aux patients atteints de DICS-ADA	
	41	
1.	Présentation.....	41
2.	Mécanisme d'action .....	43
2.1	Prélèvement .....	44
2.2	Sélection des CSH / Traitement cellulaire.....	45
2.3	Modification génétique des CSH .....	45
2.3.1	Choix du vecteur viral.....	45
2.3.2	Intégration dans les cellules du patient .....	46
2.4	Transplantation .....	46
3.	Mode d'administration .....	47
4.	Posologie .....	48
5.	Effets indésirables et pharmacovigilance.....	49
6.	Suivi des patients.....	53

III. Mise sur le marché : résultat d'une collaboration réussie entre acteurs publics et privés.....	55
1. Contexte.....	55
2. Principaux acteurs .....	56
2.1 Telethon Fondazione .....	56
2.2 San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy .....	57
2.3 Le laboratoire GlaxoSmithKline.....	58
2.4 MolMed.....	59
3. Recherche & Développement.....	60
3.1 Démonstration de faisabilité .....	61
3.2 Les premières études cliniques.....	61
3.3 Mise en place d'une étude pilote.....	62
3.4 Etude pivot de phase I/II .....	62
3.5 Alliance entre les différents acteurs .....	63
4. Mise sur le marché .....	64
4.1 Principes généraux de la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique en Europe.....	64
4.1.1 Le statut de Médicament de Thérapie Innovante.....	64
4.1.2 Le statut de Médicament Orphelin.....	66
4.2 Chronologie des autorisations réglementaires du Strimvelis®.....	68
4.2.1 Statut de médicament Orphelin (Europe).....	68
4.2.2 Autorisation de mise sur le marché (Europe).....	68
5. Prix et remboursement .....	69
CONCLUSION .....	74
BIBLIOGRAPHIE .....	76

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réaction de catalyse enzymatique de l'adénosine en inosine par l'ADA (5). .....	17
Figure 2 : Conséquences biochimiques d'un déficit en ADA (16). ....	19
Figure 3 : Radiographie thoracique de face d'une patiente atteinte de DICS-ADA (25). .....	23
Figure 4 : Illustration de la transmission autosomique récessive (48). ....	31
Figure 5 : Algorithme de prise en charge des patients atteints de DICS-ADA (49)....	33
Figure 6 : Représentation des différents progéniteurs hématopoïétiques à partir d'une cellule souche hématopoïétique (50). ....	34
Figure 7 : Reconstitution immunitaire et développement de l'auto-immunité après un traitement par PEG-ADA (3).....	37
Figure 8 : Chronologie des différentes étapes de prise en charge du patient (65). ...	42
Figure 9: Les différentes étapes de la thérapie génique à l'aide de cellules souches hématopoïétiques (66).....	43
Figure 10 : Représentation de l'organisation des activités du SR-TIGET (86). ....	57
Figure 11: Représentation chronologique des principales étapes scientifiques et réglementaires dans le développement clinique de la thérapie génique Strimvelis®, menant à son approbation dans l'Union Européenne en 2016 (89). ....	60

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Différents types d'infections rencontrées lors d'un DIC (23).....	22
Tableau 2 : Diagnostic des déficits immunitaires combinés sévères par étiologies (42). .....	29
Tableau 3 : Composition du Strimvelis <sup>®</sup> , d'après le RCP (67). ....	48
Tableau 4 : Effets indésirables répertoriés par classe de système d'organes MeDRA et par fréquence (67). ....	51
Tableau 5 : Liste des MTI approuvés par l'EMA. (96) .....	66
Tableau 6: Comparaison des rapports coût/efficacité entre Strimvelis <sup>®</sup> et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'après l'évaluation du NICE. (104).....	71

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe I : Communication des laboratoires Orchard Therapeutics sur l'apparition d'une leucémie chez un patient ayant été traité par Strimvelis®.....	86
Annexe II : Etiquetage, emballage extérieur et conditionnement primaire du Strimvelis®.....	87

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADA</b>	Adénosine désaminase
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AIFA</b>	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i> , Agence italienne du médicament
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ATMP</b>	<i>Advanced therapy medicinal products</i> , Médicaments de thérapie innovante
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>BPF</b>	Bonnes pratiques de fabrication
<b>CAT</b>	<i>Committee for Advanced Therapies</i> , Comité des médicaments de thérapie innovante
<b>CD</b>	Cluster de différenciation
<b>CE</b>	Conformité européenne
<b>CEPS</b>	Comité Economique des Produits de Santé
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i> , Comité des médicaments à usage humain
<b>COMP</b>	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> , Comité des médicaments orphelins
<b>CSH</b>	Cellule souche hématopoïétique
<b>CSP</b>	Code de la santé publique
<b>dATP</b>	Désoxyadénosine triphosphate
<b>DGS</b>	Direction Générale de la Santé
<b>DICS</b>	Déficit immunitaire combiné sévère

<b>DIP</b>	Déficit immunitaire primitif
<b>DIS</b>	Déficit immunitaire secondaire
<b>DTI</b>	<i>Dulbecco Telethon Institute</i> , Institut Dulbecco Téléthon
<b>EBMT</b>	<i>European group for Bone and Marrow Transplantation</i> , Société européenne de greffe de moelle
<b>EEE</b>	Espace économique européen
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> , Agence européenne des médicaments
<b>ERG</b>	<i>Evidence review group</i> , Groupe d'examen des preuves
<b>ERT</b>	<i>Enzyme replacement therapy</i> , Enzymothérapie de substitution
<b>ESID</b>	<i>European Society for Immunodeficiencies</i> , Société Européenne d'Etude des Immunodéficiences
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i> , Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
<b>G-CSF</b>	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i> , Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>GvHD</b>	<i>Graft-versus-host disease</i> , Maladie du greffon contre l'Hôte
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HLA</b>	<i>Human leukocyte antigen</i> , Antigènes de leucocytes humains
<b>HTA</b>	<i>Health technology assessment</i> , Evaluation des technologies de santé
<b>ICER</b>	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> , Rapport coût/efficacité
<b>IgG</b>	Immunoglobulines G
<b>LAL-T</b>	Leucémie aiguë lymphoblastique de type T
<b>MHC</b>	<i>Major histocompatibility complex</i> , Complexe majeur d'histocompatibilité

<b>MoMLV</b>	<i>Moloney murine leukemia virus</i> , Virus de la leucémie murine
<b>MTI</b>	Médicament de thérapie innovante
<b>MUD</b>	<i>Matched unrelated donor</i> , Donneur non apparenté compatible
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> , Institut national pour l'excellence de la santé et des soins
<b>NK</b>	<i>Natural Killer</i> (lymphocytes)
<b>OD</b>	<i>Orphan drug</i> , Médicament orphelin
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OPG</b>	Ostéoprotégérine
<b>PAP</b>	Protéïnose alvéolaire pulmonaire
<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i> , Réaction en chaîne par polymérase
<b>PEG-ADA</b>	Adénosine désaminase conjuguée au polyéthylène glycol
<b>PPP</b>	Partenariat public-privé
<b>PRAC</b>	<i>Pharmacovigilance risk assessment committee</i> , Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance
<b>QALY</b>	<i>Quality adjusted life years</i> , année de vie pondérée par la qualité
<b>QI</b>	Quotient intellectuel
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>SAH</b>	S-Adénosylhomocystéine
<b>SHU</b>	Syndrome hémolytique et urémique
<b>SMR</b>	Service médical rendu
<b>SR-TIGET</b>	<i>San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy</i> , Institut Téléthon de San Raffaele pour la thérapie génique

<b>TIGEM</b>	<i>Telethon Institute of Genetics and Medicine</i> , Institut Téléthon de génétique et de médecine
<b>TRECs</b>	<i>T-Cell receptor excision circles</i> , Cercles d'excision des récepteurs des cellules T
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

## INTRODUCTION

Entre 6000 et 8000 maladies rares sont actuellement recensées à travers le monde (1). L'ensemble de ces maladies, ne touchant par définition qu'une très faible partie de la population mondiale pour chacune d'entre elles, représente néanmoins un enjeu majeur de santé publique. Principalement d'origines génétiques, ces pathologies complexes nécessitent une sensibilisation des professionnels de santé afin d'aboutir à un diagnostic précoce, ainsi qu'à une prise en charge rapide et adaptée. La plupart des maladies rares étant orphelines, le secteur attire de plus en plus l'attention de chercheurs et industriels, dans l'objectif commun de répondre à des besoins non couverts. L'innovation technologique et le développement des connaissances médicales jouent alors un rôle essentiel, permettant de traiter les pathologies les plus complexes.

Le concept de « médecine personnalisée », pouvant être perçu de prime abord comme un pléonasme, consiste à fournir le bon traitement, au bon patient, avec le bon dosage. Cela sous-entend donc la prise en compte des caractéristiques intrinsèques du patient, en s'intéressant notamment à son patrimoine génétique et aux spécificités qui en résultent, en opposition avec l'approche « *one-size-fits-all* » largement répandue dans le secteur pharmaceutique. Le développement d'innovations de rupture, à l'aide notamment de la thérapie génique, permet ainsi d'apporter une réponse thérapeutique ciblée et efficace pour un patient donné.

Parmi ces maladies rares d'origines génétiques, le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) est une pathologie lourde affectant le système immunitaire des enfants atteints. Les complications associées apparaissent dès les premiers mois suivant la naissance, réduisant ainsi drastiquement l'espérance de vie qui, sans traitement approprié, ne dépasse pas la première année. Une des principales causes entraînant ce déficit immunitaire est liée à l'adénosine désaminase (ADA), une enzyme indispensable au bon développement des lymphocytes et absente chez ces enfants, suite à la mutation du gène responsable de sa synthèse.

Le traitement de première intention consiste alors en une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permettant de rétablir le fonctionnement normal des divers types de lymphocytes. Cependant, les donneurs HLA compatibles étant rares, il est généralement nécessaire de recourir à l'instauration d'un autre traitement.

Le Strimvelis® est une solution thérapeutique curative apportée aux patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères de type ADA. Ce traitement de thérapie génique consiste à prélever les propres cellules défectueuses du patient, et d'en modifier la composition génétique par l'intermédiaire d'un vecteur viral. La réinjection de ces cellules autologues, produisant alors l'enzyme ADA initialement manquante, permet ainsi de rétablir le bon fonctionnement des cellules du système immunitaire et par conséquent de protéger l'organisme des infections.

Approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2016 comme le premier médicament de thérapie génique *ex vivo* (2), le succès du Strimvelis® résulte de la collaboration étroite et réussie entre le secteur public et privé. Ce partenariat alliant différentes expertises a permis de franchir toutes les étapes nécessaires au développement, à la production, et à la commercialisation de ce cette thérapie, reconnue désormais comme un exemple d'avancée majeure en termes de médecine personnalisée.

# **I. Le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase**

## **1. Définition**

C'est en 1972 que la découverte fortuite d'un déficit en adénosine désaminase chez deux patients atteints de déficit en cellules immunitaires est faite par le Docteur Eloise Giblett et ses collègues (3). Cette découverte inaugura la naissance d'une nouvelle ère dans l'étude des mécanismes moléculaires sous-jacents aux troubles de l'immunodéficience primaire.

Les déficits immunitaires combinés sévères représentent un groupe hétérogène de déficits immunitaires génétiquement déterminés, et appartenant à la famille des déficits immunitaires primitifs (DIPs). Ces DIPs sont à différencier des déficits immunitaires secondaires (DIS), acquis au cours de la vie, et pouvant provenir par exemple d'une infection rétrovirale telle que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou encore en conséquence de la prise d'un traitement médicamenteux spécifique. D'un point de vue clinique, les DICS se caractérisent principalement par une anomalie de fonctionnement de l'immunité cellulaire et humorale chez la personne atteinte, mais également par des troubles systémiques atteignant divers organes.

Parmi les multiples origines de ce syndrome, il existe un DICS causé par le défaut d'activité d'une enzyme appelée adénosine désaminase. La mutation du gène ADA, situé sur le chromosome 20 et codant pour l'enzyme ADA, entrainera un défaut de synthèse de cette enzyme. Celle-ci étant essentielle au développement ainsi qu'à la survie des lymphocytes T, B et NK, les conséquences immunitaires et infectieuses seront alors nombreuses, entraînant le décès du patient dès la première année de vie en cas d'absence de prise en charge. Par ailleurs, l'expression omniprésente de l'ADA au sein de l'organisme signifie que l'absence de cette enzyme pourra conduire à un trouble métabolique systémique complexe, avec une implication de plusieurs organes, et avec le risque de provoquer le décès du patient par le biais d'une infection causée par un agent pathogène opportuniste. Un patient diagnostiqué tardivement pourra

développer des complications irréversibles, ce qui représente une réelle « perte de chances » pour prévenir ou limiter les dégâts causés par la maladie.

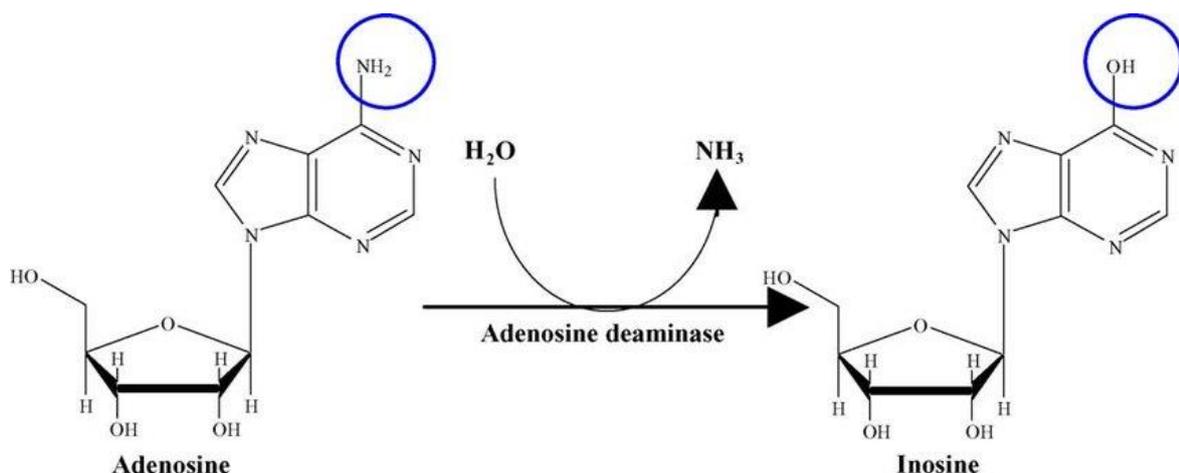
C'est pourquoi le diagnostic et l'initiation précoce d'un traitement sont essentiels. Les options de traitement actuelles incluent l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le traitement enzymatique substitutif, et la thérapie génique.

## 2. Physiopathologie

### 2.1 Mécanisme d'action de l'ADA

L'adénosine désaminase est une enzyme provenant d'un gène localisé sur le bras long du chromosome 20 (locus 20q13.11). Ubiquitaire au sein de l'organisme, elle présente cependant une forte activité dans les tissus lymphoïdes, notamment au niveau du thymus, du cerveau et du tractus gastro-intestinal (4). Cette enzyme, qui agit principalement au niveau intracellulaire, est impliquée dans le métabolisme des purines. Sa fonction principale est alors de catalyser la transformation de l'adénosine en inosine, ainsi que la transformation de la 2'-désoxyadénosine en 2'-désoxyinosine par désamination (**Figure 1**).

*NB : Il existe deux isoformes de l'ADA : ADA1 et ADA2. Le DICS-ADA est causé par l'absence de l'ADA1.*



**Figure 1 : Réaction de catalyse enzymatique de l'adénosine en inosine par l'ADA (5).**

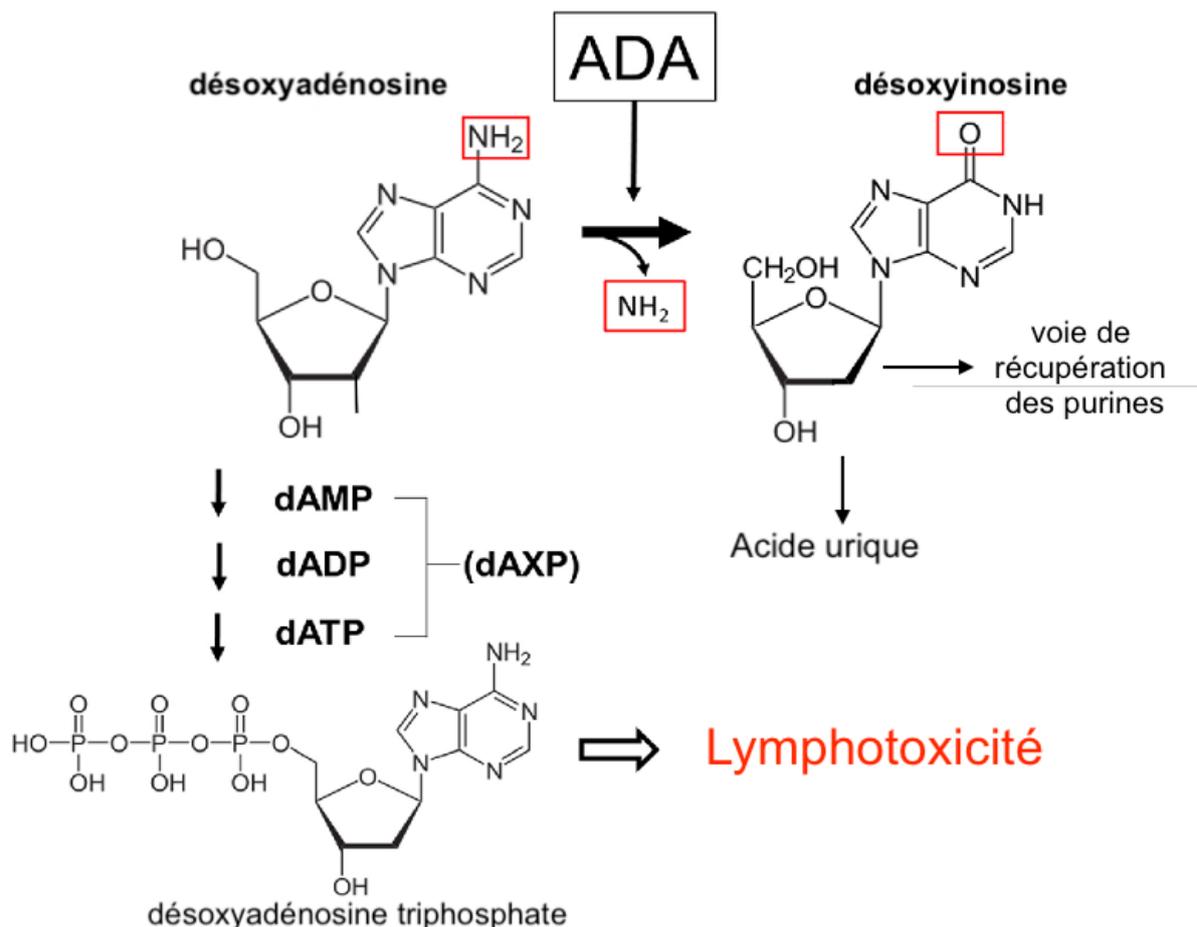
Le catabolisme des purines engendré par cette réaction enzymatique permet ainsi l'élimination d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) par la formation d'acide urique, qui sera ensuite excrété dans les urines sous forme de cristaux d'urate de sodium. Cette réaction participe également à la « voie de récupération des purines », également appelée « *the salvage pathway* », en utilisant l'hypoxanthine, un intermédiaire du catabolisme, comme nouvelle base de synthèse de nucléotides. Cela permet ainsi à l'organisme d'éviter leur biosynthèse *de novo*.

## 2.2 Conséquences d'un déficit en ADA

Un déficit en ADA empêchera la réalisation de la réaction enzymatique permettant la transformation d'adénosine en inosine et de 2'-desoxyadénosine en 2'-desoxyinosine. Chez les personnes dont l'ADA est fonctionnelle, on observera des taux sanguins et urinaires d'adénosine et de 2'-désoxyadénosine extrêmement faibles, ou même indétectables. En revanche, chez les enfants atteints de DICS-ADA, l'élévation significative à la fois de 2'-désoxyadénosine et d'adénosine dans le sang et les urines est considérée comme la principale cause de lymphotoxicité (6,7), par l'intermédiaire de divers mécanismes identifiés :

- Il a été démontré que des niveaux élevés d'adénosine peuvent contribuer à l'apoptose thymique et à l'inhibition de l'activation et de l'expansion des lymphocytes T, provoquant une lymphopénie T sévère chez la souris et chez l'homme (8,9) ;
- Les tissus lymphoïdes tels que la moelle osseuse et le thymus ont tendance à générer et à retenir une quantité élevée de 2'-désoxyadénosine (10,11). En l'absence d'activité de l'ADA, celle-ci s'accumule à l'intérieur des cellules où elle sera convertie en désoxyadénosine triphosphate (dATP) par l'enzyme désoxycytidine kinase (dCydK). Le dATP formé aura notamment le potentiel de générer des ruptures de brin d'ADN, d'inhiber la ribonucléotide réductase, et d'induire l'apoptose des thymocytes en développement (12–14).

La conséquence d'un déficit en ADA et d'une accumulation de substrats incluant différents niveaux de phosphorylation (monophosphate, diphosphate et triphosphate, représentés par « dAXP ») sera donc de perturber significativement la thymopoïèse, conduisant ainsi à une lymphopénie observée dans le déficit en ADA (15), et *in fine* à un DICS chez le patient atteint (**Figure 2**).



**Figure 2 : Conséquences biochimiques d'un déficit en ADA (16).**

Les perturbations métaboliques causées par un déficit en ADA auront donc des conséquences sur le système immunitaire de la personne atteinte, notamment via l'apoptose des lymphocytes en développement et donc l'absence de fonction immunitaire cellulaire et humorale (17). Cependant, des anomalies supplémentaires de manifestations cliniques variées, et attribuées à divers mécanismes, sont également observées au niveau de différents organes. (Cf. 4. Manifestations cliniques)

### 3. Epidémiologie

Les déficits immunitaires combinés sévères constituent un ensemble de pathologies rares et d'étiologies variées. Le déficit en adénosine désaminase constitue la deuxième des causes les plus fréquentes de DICS, après le déficit lié à l'X, et représenterait 10% à 15% des cas totaux chez les populations non consanguines (18). Contrairement au DICS lié à l'X, cette pathologie peut aussi bien affecter les filles que les garçons.

Cependant, il est difficile d'estimer précisément le nombre de personnes atteintes par les DICS. Ainsi, l'incidence des patients atteints de DICS (toutes étiologies confondues) actuellement retenue est de l'ordre de 1/60 000 naissances selon une première étude américaine (19), confirmée par deux synthèses plus récentes : 1/58 000 naissances (Kwan 2014 (20); dans 11 états des Etats-Unis) et 1/58 000 naissances pour les DICS typiques (Van der Spek 2015 (21) ; dans 12 états des Etats-Unis mais aussi quelques études européennes). En Europe, l'incidence globale est plutôt estimée entre 1/375 000 et 1/660 000 naissances vivantes (4).

On observe ainsi de grandes disparités entre les continents, entre les pays, mais également au sein même des populations, avec une plus grande incidence dans les populations à forte consanguinité. Par ailleurs, il est important de souligner le fait que ces chiffres seraient certainement sous-estimés de par l'insuffisance des tests de dépistage réalisés à l'heure actuelle, et donc le décès des nourrissons avant même d'avoir pu établir le diagnostic. Ainsi, seul un dépistage néonatal généralisé permettrait de calculer l'incidence des DICS-ADA de façon plus précise.

## 4. Manifestations cliniques

### 4.1 Manifestations immunes

Les principales conséquences d'un déficit en ADA seront visibles au niveau du système immunitaire, provoquant un grave épuisement des lymphocytes T, B, et des cellules *natural killer* (NK), ce qui entrainera une altération de l'immunité cellulaire et humorale. Des taux élevés d'ADA sont exprimés dans les tissus lymphoïdes en raison de l'importante fréquence de renouvellement cellulaire, en particulier dans le thymus, ce qui pourrait expliquer les graves effets lymphocytotoxiques du déficit qui en résultent. Cela se confirme d'ailleurs lors de l'examen physique, avec en général une difficulté à palper le thymus en conséquence d'une hypoplasie thymique, et une absence de tissus lymphoïdes sur les radiographies (22).

Par ailleurs, les taux d'immunoglobulines totales sont faiblement impactés à la naissance de l'enfant en raison de la contribution maternelle en apport des IgG, tandis que les IgM et les IgA qui ne franchissent généralement pas la barrière placentaire seront souvent absentes. Néanmoins, lorsque les taux d'IgG diminuent avec l'élimination des anticorps maternels, on observe une hypogammaglobulinémie prononcée qui signale l'absence d'immunité humorale (15).

Les conséquences d'un déficit en ADA se manifestent alors très tôt dans la vie de l'enfant, dès les premiers mois faisant suite à sa naissance, au travers d'infections sévères et récurrentes, provoquées par des agents pathogènes opportunistes mettant en jeu le pronostic vital du patient (**Tableau 1**). De plus, les patients atteints de ce type de déficit immunitaire seraient plus à risques de développer des maladies auto-immunes ainsi que des cancers.

Organismes	Défauts en anticorps	Déficits Immunitaires Combinés	Défauts de phagocytose	Défauts du complément
Virus	Entérovirus	Tous, et plus particulièrement : Cytomegalovirus (CMV), Virus respiratoire syncytial (VRS), Virus d'Epstein-Barr (EBV), Virus parainfluenza de type 3	Non	Non
Bactéries	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Idem catégorie "défauts en anticorps", mais aussi : <i>Salmonella typhi</i> , <i>Lysteria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Salmonella typhi</i>	Idem catégorie "défauts en anticorps"
Mycobactéries	Non	Mycobactéries atypiques	Mycobactéries atypiques	Non
Champignons	Non	Espèces de <i>Candida</i> , Espèces d' <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>	Espèces de <i>Candida</i> , Espèces d' <i>Aspergillus</i>	Non
Protozoaires	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>	Non	Non

**Tableau 1 : Différents types d'infections rencontrées lors d'un DIC (23).**

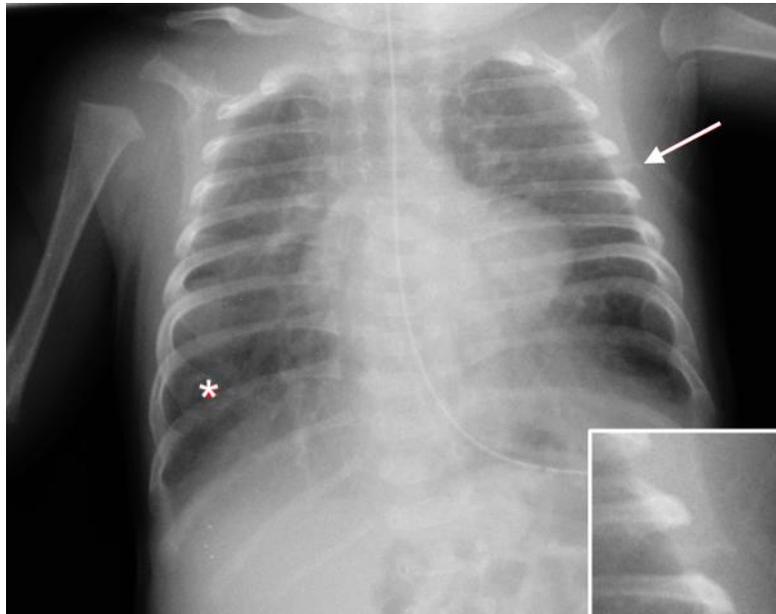
L'absence de défenses immunitaires entraîne la survenue chez l'enfant d'infections à répétition, généralement sévères, et causées par différents types d'agents pathogènes. Il peut s'agir d'infections virales, d'infections bactériennes des voies aériennes supérieures, d'infections mycosiques (notamment les candidoses), d'infections opportunistes (pneumocystose), ou même de réactions suite à la vaccination contre la tuberculose.

## 4.2 Autres manifestations cliniques

Malgré son tropisme pour les cellules du système immunitaire, la nature ubiquitaire de l'ADA dans l'organisme signifie que les conséquences délétères d'un déficit de l'enzyme ne se limiteront malheureusement pas au système immunitaire du patient atteint. Ainsi, de nombreuses autres caractéristiques systémiques non immunologiques sont également observées chez les enfants, avec entre autres un impact sur les systèmes nerveux, auditif, squelettique, pulmonaire, hépatique et rénal.

Ces manifestations non immunologiques se sont révélées plus apparentes ces dernières années, notamment grâce à l'augmentation de la durée de suivi sur le long terme des enfants atteints, ainsi que par l'augmentation de la durée de vie et l'amélioration de la reconstitution immunitaire après une greffe allogénique de cellules souches (24).

L'examen radiographique permet de mettre en évidence une partie des manifestations cliniques de cette pathologie, avec des atteintes osseuses visibles au travers de la **Figure 3** représentant la radiographie d'une enfant atteinte de DICS-ADA, et dont le cas clinique est décrit dans l'étude de Giraud et *al.* de 2015 (25).



**Figure 3 : Radiographie thoracique de face d'une patiente atteinte de DICS-ADA (25).**

Nous pouvons observer plusieurs anomalies sur cette radiographie, notamment :

- Un aspect en éperon de la scapula (indiqué par la flèche) ;
- Un élargissement des articulations costochondrales (astérisque) ;
- Une absence de silhouette thymique.

Cet exemple d'atteinte osseuse, caractéristique des patients atteints de DICS-ADA, fait partie des nombreuses manifestations cliniques atteignant divers organes et détaillées ci-après.

#### **4.2.1 Troubles neurologiques**

Il a été démontré au travers de la littérature que les enfants ayant un déficit en ADA présentent de nombreuses anomalies comportementales, notamment des déficits de l'attention, de l'hyperactivité, de l'agressivité et des problèmes sociaux (22,26). Par ailleurs, l'étude de Titman et *al.* (2008) montre que les niveaux de quotient intellectuel (QI) seraient également plus bas chez les enfants atteints de DICS-ADA en comparaison avec le niveau de QI moyen de la population, ou même des enfants atteints d'autres formes de DICS (26). Cela s'expliquerait en partie par des niveaux anormalement bas d'expression de l'ADA retrouvés dans le cerveau (27), et le fait que les scores de QI soient corrélés au niveau de dATP présent au moment de l'établissement du diagnostic (22).

#### **4.2.2 Troubles auditifs**

L'étude de Tanaka et *al.* (1996) a mis en évidence le cas d'une perte auditive neurosensorielle bilatérale, observée chez deux enfants présentant un déficit en ADA et traités avec succès par allogreffe de CSH. Les causes infectieuses avaient été exclues et les deux patients n'avaient reçu aucun conditionnement avant la greffe, ce qui met en avant l'implication potentielle d'un défaut métabolique sous-jacent (28).

#### **4.2.3 Troubles squelettiques**

Comme abordé précédemment, des anomalies squelettiques telles que celles touchant les articulations costo-chondrales (**Figure 3**) sont également rapportées dans la littérature, et possiblement liées à un déséquilibre entre le ligand du facteur nucléaire  $\kappa$ -B (RANKL) et l'ostéoprotégérine (OPG), perturbant ainsi l'interaction entre ostéoblastes et ostéoclastes et *in fine* la formation correcte des os (29). Toutefois, ces anomalies n'apparaissent qu'en imagerie radiologique, et restent sans conséquences

dysmorphiques (30–33).

#### **4.2.4 Troubles pulmonaires**

Des manifestations pulmonaires ont été observées chez les patients atteints, notamment au travers d'une maladie pulmonaire non infectieuse, comprenant une inflammation chronique, des lésions cicatricielles, et une protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP). Ces manifestations pulmonaires étaient d'apparition plus fréquente chez les patients DICS-ADA en comparaison avec les patients atteints d'autres formes de DICS (34,35).

#### **4.2.5 Troubles hépatiques**

Plusieurs cas de patients atteints de DICS-ADA et ayant des dysfonctionnements hépatiques d'étiologie inconnue ont été rapportés dans la littérature (36,37). Pourtant, aucun agent infectieux n'avait pu être identifié, et les symptômes bien que non spécifiques avaient également été retrouvés chez les souris atteints de DICS-ADA (38–40).

#### **4.2.6 Troubles rénaux**

Des syndromes hémolytiques urémiques (SHU) ont été observés chez plusieurs patients atteints de DICS-ADA (41). Cela se caractérise classiquement par l'association d'une anémie hémolytique, d'une thrombocytopénie, et d'une insuffisance rénale aiguë. Bien que majoritairement d'origine bactérienne (*Escherichia coli*), les cas reportés dans la littérature étaient des SHU atypiques, c'est-à-dire non liés à *E.coli*. Une des causes probables de ce syndrome serait l'activation non contrôlée du système du complément.

Enfin, bien que le déficit en ADA soit largement reconnu comme un trouble métabolique systémique, il semble important de souligner le fait que certaines manifestations systémiques n'aient été rapportées que chez un petit nombre de patients. D'autres facteurs, tels que des agents infectieux divers, peuvent être impliqués dans l'apparition de ces troubles. Il serait ainsi nécessaire d'effectuer des

investigations supplémentaires sur les étiologies sous-jacentes à ces manifestations. C'est pourquoi la prise en compte de l'implication de plusieurs organes est essentielle dans l'objectif d'une prise en charge optimale de ces jeunes patients.

## **5. Méthodes diagnostiques**

Le diagnostic du déficit en ADA peut être établi par des tests biologiques, biochimiques et génétiques. Un dépistage précoce est essentiel pour assurer la survie du patient à l'aide d'une prise en charge rapide et adaptée. L'âge médian des enfants lors du diagnostic est de 4,6 mois, soit environ deux mois après l'apparition des premières manifestations cliniques (42).

### **5.1 Les marqueurs biochimiques**

Les tests biochimiques permettent de mettre en évidence une absence d'activité de l'ADA, ou du moins une activité fortement réduite chez le patient atteint (activité inférieure à 1% de sa valeur normale). Cela s'accompagne d'une augmentation significative de la quantité de dATP ou du total des desoxy-nucléotides (soit l'ensemble des dAMP, dADP et dATP) dans les érythrocytes. Enfin, une activité réduite d'une autre enzyme appelée S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) hydrolase dans les érythrocytes (<5% de sa valeur normale) est également un marqueur biochimique caractéristique d'un déficit en ADA (17).

### **5.2 Le diagnostic génétique moléculaire**

Le diagnostic génétique moléculaire repose sur l'identification de mutations pathogènes bi-alléliques du gène ADA, localisées sur le chromosome 20q12-q13.11 et dans lesquelles plus de 70 mutations causales ont été identifiées (17). Un test génétique par séquençage peut alors s'avérer très utile dans le cadre d'un diagnostic prénatal, particulièrement en cas d'antécédents familiaux. Le séquençage génétique consistera à analyser minutieusement le code génétique du patient afin d'y déceler des potentielles erreurs (mutations) pouvant expliquer la survenue de la pathologie. A

la suite d'un délai variable, nécessaire à l'obtention et au traitement des résultats, le diagnostic pourra être rendu par le médecin lors d'une consultation.

### **5.3 La Numération Formule Sanguine**

L'hémogramme, ou numération formule sanguine (NFS) est un examen biologique courant permettant d'apprécier l'état de santé du patient au travers de l'analyse des éléments présents dans le sang. Dans le cas d'un DICS-ADA, les résultats obtenus en laboratoire lors de la réalisation d'une NFS comprennent une lymphocytopénie avec l'absence de lymphocytes T, B, et de cellules NK. A cela s'ajoute également un faible taux sérique d'immunoglobulines, même si les IgG peuvent être normales dans la petite enfance en raison du transfert materno-placentaire. Enfin, les réponses prolifératives des lymphocytes T seront faibles ou absentes, de même que les réponses anticorps spécifiques. Il a été démontré au travers de la littérature que le niveau de substrats métaboliques et le génotype étaient en corrélation avec la sévérité du phénotype clinique (43). Ainsi, un diagnostic précoce permet une intervention plus rapide et naturellement de meilleurs résultats : des études indiquent en effet que les frères et sœurs diagnostiqués sur la base d'antécédents familiaux connus ont une survie considérablement améliorée (44).

### **5.4 Le dépistage néonatal en France**

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a étudié en 2018 (45), sur demande de la Direction Générale de la Santé (DGS), la pertinence de l'extension du dépistage néonatal à toute forme de déficit immunitaire combiné sévère, par quantification des « *T-cell receptor excision circles* » (TRECs). Les TRECs peuvent être définies comme des séquences d'ADN excisées lors des réarrangements du récepteur des lymphocytes T, et présentent l'avantage d'être détectables directement dans les lymphocytes T du sang périphérique. La quantification de TRECs permet de mesurer la sortie des lymphocytes matures provenant du thymus, ceux-ci sont indétectables ou détectables à un niveau très faible chez les patients atteints de DICS, reflétant ainsi une lymphopénie T. Cette quantification peut être réalisée par test PCR

(*polymerase chain reaction*) à partir de 2 ou 3 gouttes de sang prélevées à 72 heures de vie, soit au même moment que le prélèvement sanguin systématique actuellement réalisé sur papier buvard appelé « test de GUTHRIE ». La mise en lumière d'une lymphopénie T seule n'est cependant pas spécifique aux DICS, il est donc nécessaire en cas d'absence de TRECs (ou en quantité très faible) de réaliser des analyses biochimiques et génétiques complémentaires afin d'affiner le diagnostic.

En parallèle de ce projet, une étude nommée DEPISTREC été mise en place, avec comme objectif d'étudier la faisabilité de mise en place d'un dépistage néonatal généralisé des DICS en France, ainsi que l'évaluation de son utilité clinique, mais aussi médico-économique (46). Les résultats ont permis de montrer qu'un dépistage des DICS en routine en France serait une pratique faisable et efficace. Ce dépistage permettrait également d'aider au diagnostic de lymphopénie non liée à un DICS, et d'initier rapidement un traitement pour les patients atteints de DICS avant que cela ne leur soit fatal (47). A ce jour, aucune recommandation en ce sens n'a encore été publiée par la HAS.

## 6. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel repose sur l'étude de toutes les formes possibles de DICS, résultant chacune d'anomalies ou de déficits moléculaires bien spécifiques. De nombreuses causes possibles ont été recensées, avec des atteintes caractéristiques des lymphocytes T, B et NK, présentées dans le **Tableau 2**.

Syndrome	Lymphocytes T	Lymphocytes B	Lymphocytes NK	Transmission
Dysgénésie réticulaire	-	-	-	AR
Déficit en ADA	-	-	-	AR
Déficit en RAG1, RAG2	-	-	+	AR
Défaut de recombinaison des gènes TCR + BCR	-	-	+	AR
Déficit en C $\gamma$ C	-	+	-	XL
Déficit en JAK3	-	+	-	AR
Déficit en IL7R $\alpha$	-	+	+	AR
Syndrome d'Omenn	+	-	+	AR
Déficit en tyrosine kinase ZAP-70	CD4+	+	+	AR
Lymphopénie CD34+	CD8+	+	+	AR
Déficit en CMH de classe II	CD8+	+	+	AR
Déficit en p561ck	CD8+	+	+	AR

**Tableau 2 : Diagnostic des déficits immunitaires combinés sévères par étiologies (42).**

ADA : adenosine deaminase; BCR : récepteur des lymphocytes B; C $\gamma$ C : chaîne  $\gamma$  du récepteur à l'interleukine 2; IL7R $\alpha$  : chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'interleukine 7; JAK3 : Janus kinase 3; MHC : complexe majeur d'histocompatibilité; NK : natural killer; RAG : gène activant la recombinaison; TCR : récepteur des lymphocytes T; AR : transmission autosomique récessive ; XL : transmission liée à l'X.

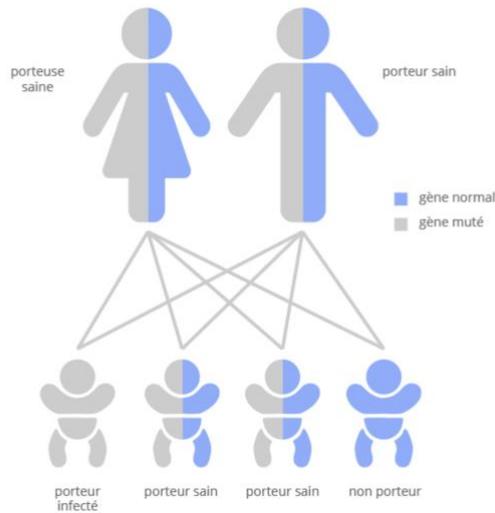
Le déficit en C $\gamma$ C représente la forme la plus fréquente de DICS, et représente 45% à 50% de l'ensemble total des étiologies. Cette forme ne touche que les garçons, et est autrement appelé le DICS lié à l'X. Cette mutation conduit à un défaut de développement des lymphocytes T et des cellules NK, mais sans conséquences pour le développement des lymphocytes B. En l'absence de traitement précoce, cette forme de DICS est également létale au cours de la première année de vie.

## 7. Conseil génétique

Le conseil génétique est un processus de communication qui permet de fournir aux personnes une information médicale précise ainsi qu'un soutien psychologique concernant la nature et les conséquences de leur maladie. Cela permet notamment d'évoquer la probabilité de transmission à la descendance, la possibilité de dépistage de l'anomalie génétique, ainsi que les perspectives en matière de planification de vie et de planification familiale. Ces consultations de conseil génétique sont assurées par un médecin généticien, accompagné généralement d'un conseiller en génétique et d'un psychologue.

Tous les DICS résultent de défauts génétiques, hérités des parents ou plus rarement provenant de nouvelles mutations chez l'enfant atteint. Le conseil génétique est alors une étape importante pour la compréhension de la maladie et/ou avant d'envisager une grossesse. La consultation aura comme but d'effectuer les tests génétiques, d'informer les patients et leur famille quant à leur maladie génétique, d'analyser les risques, et d'assurer le suivi des dossiers familiaux. Ces informations doivent être bien assimilées sur le plan psychologique, l'accompagnement est alors primordial pour aider la personne dans son cheminement personnel et sa prise de décision.

Afin de maximiser la fiabilité et la pertinence du conseil génétique, il est nécessaire d'identifier avec précision l'anomalie génétique ainsi que le mode de transmission de la maladie. Dans le cas d'un DICS-ADA, la transmission s'effectue de manière autosomique récessive. De ce fait, comme illustré sur la **Figure 4**, le risque pour la descendance d'être atteint concerne aussi bien les filles que les garçons, bien que les porteurs de la mutation ne soient pas obligatoirement malades.



**Figure 4 : Illustration de la transmission autosomique récessive (48).**

Pour que la pathologie se manifeste chez l'enfant, il faudra donc que l'anomalie touche les deux exemplaires du gène, provenant respectivement des deux parents. Dans ce cas, les parents sont généralement tous les deux porteurs sains, c'est-à-dire avec seulement un des deux gènes présentant une anomalie pour chacun d'entre eux.

En résumé, l'enfant issu de deux porteurs sains du gène défectueux aura :

- 1 risque sur 4 d'être atteint de la maladie (transmission des deux gènes défectueux des parents) ;
- 1 risque sur 2 d'être porteur sain, avec un seul exemplaire du gène défectueux (mais tout de même transmissible à sa descendance) ;
- 1 chance sur 4 d'hériter des deux gènes sains des parents, et donc sans aucun risque de transmission à sa descendance.

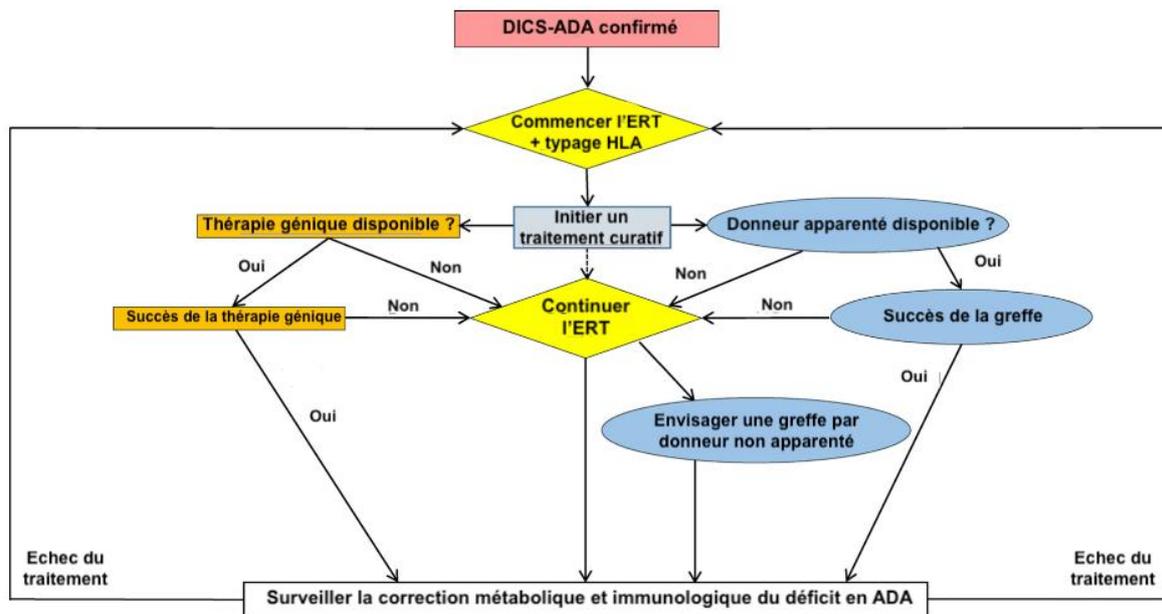
Enfin, il est à noter que le risque augmenté d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique récessive chez les couples consanguins résulte donc de la probabilité que les deux parents soient en fait porteurs sains d'une mutation génétique héritée d'un même ancêtre commun.

## 8. Prise en charge et traitements

### 8.1 Stratégie globale de prise en charge

A l'issue du diagnostic, et dans l'attente de la mise en place d'un traitement approprié permettant la reconstruction du système immunitaire de l'enfant, une prise en charge prophylactique est nécessaire. L'enfant est alors confiné dans une enceinte stérile afin d'éviter toute infection, et dans l'attente de pouvoir bénéficier d'un traitement curatif. Il est également possible d'effectuer une prescription d'antifongiques pour ces « bébés-bulle », avec cependant une contre-indication à la réalisation de vaccins vivants (BCG, ROR, Rotavirus). L'administration de vaccins étant inutile du fait de l'absence de réponse immunitaire.

Il existe actuellement trois types de traitements disponibles pour les enfants atteints de DICS-ADA : l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la greffe de CSH autologues par thérapie génique, et l'enzymothérapie de substitution. Seuls les deux premiers traitements sont curatifs. Récemment, un consensus relatif à la gestion des DICS-ADA a été publié dans la littérature (Kohn et *al.* 2019), proposant un algorithme de prise en charge thérapeutique d'un patient suite à l'établissement du diagnostic (**Figure 5**).



**Figure 5 : Algorithme de prise en charge des patients atteints de DICS-ADA (49).**

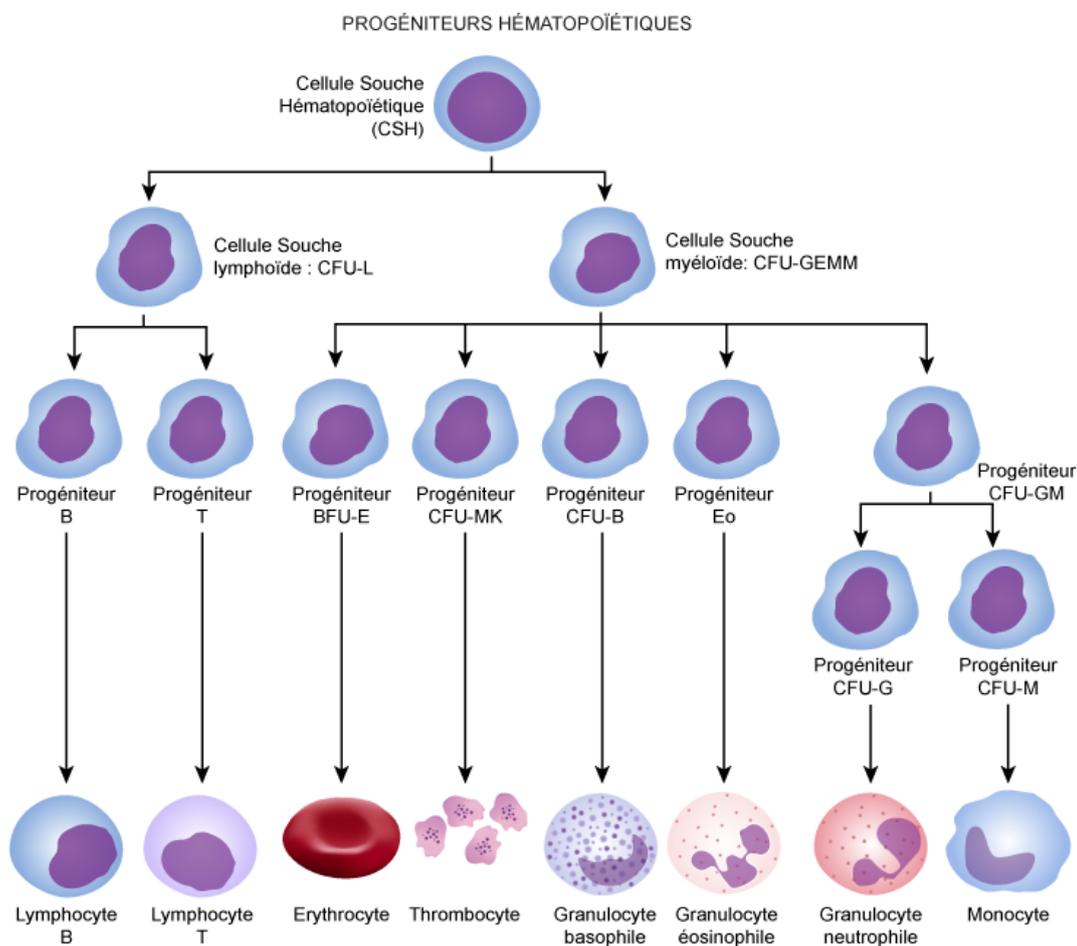
La première étape consiste en l'initiation d'un traitement de première ligne, qui est l'enzymothérapie de substitution (*enzyme replacement therapy* – ERT) et qui a l'avantage de permettre une prise en charge thérapeutique précoce, laissant ainsi le temps de réaliser en parallèle un typage des antigènes d'histocompatibilité humaine (HLA). Le typage HLA consiste en une analyse sanguine qui permet d'identifier des antigènes présents à la surface de cellules et de tissus. Il s'agit d'une étape indispensable lorsqu'une greffe de cellules souches est envisagée, afin de s'assurer de la parfaite compatibilité entre le donneur et le receveur.

L'ERT étant un traitement chronique, donc non curatif, les recommandations actuelles suggèrent de procéder ensuite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui peut être réalisée soit par un donneur familial HLA compatible, soit par l'intermédiaire d'une greffe de CSH autologues. Dans une situation où une greffe se révélerait impossible ou infructueuse, le patient devrait alors continuer le traitement par ERT tout en considérant les dernières options restantes, comme par exemple une greffe provenant d'un donneur compatible ne provenant pas de la famille (*matched unrelated donor* – MUD) ou d'une greffe intrafamiliale HLA haploidentique.

Cependant, quelle que soit l'option thérapeutique envisagée, une surveillance fine est nécessaire afin de détecter des anomalies qui pourraient apparaître et de s'assurer de la bonne reconstitution du système immunitaire du patient.

## 8.2 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques sont des cellules multipotentes se situant dans la moelle osseuse, et dont la différenciation aboutit à l'ensemble des lignées cellulaires sanguines (**Figure 6**).



**Figure 6 : Représentation des différents progéniteurs hématopoïétiques à partir d'une cellule souche hématopoïétique (50).**

L'allogreffe de CSH est un traitement curatif permettant de remplacer les cellules défaillantes du système immunitaire de l'enfant atteint. Plus la prise en charge

thérapeutique par greffe de CSH aura lieu rapidement après la naissance, et plus son efficacité sera importante.

Une étape de conditionnement est généralement nécessaire en amont de la greffe, afin de détruire l'hématopoïèse résiduelle et ainsi éliminer les dernières cellules anormales et préparer l'arrivée des nouvelles cellules. Il a été reporté dans la littérature que la greffe de CSH non conditionnée et provenant d'un donneur apparenté serait associée à une reconstitution immunitaire cellulaire et humorale également réussie, toutefois le statut immunitaire à long terme reste inconnu, et un suivi renforcé du patient est alors nécessaire (42).

En raison des problématiques de compatibilité du système HLA, ce traitement sera recommandé en première intention uniquement dans le cas où un donneur apparenté serait disponible (frère, sœur, ou autre membre de la famille) afin d'obtenir une reconstitution immunitaire optimale (51), le risque d'échec et de complications pour l'hôte étant trop important dans le cas contraire. La probabilité pour des frères et sœurs d'avoir un HLA identique étant de 25%.

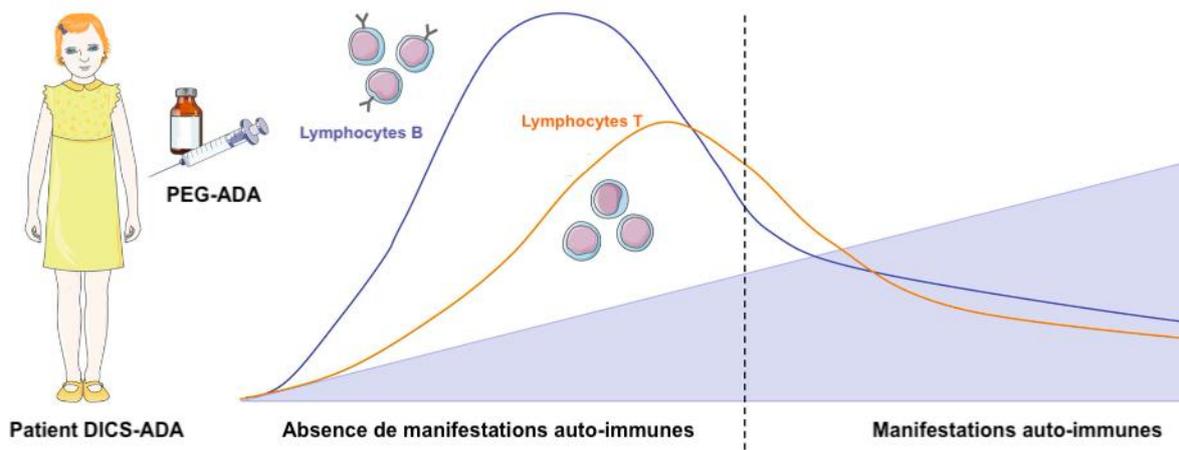
Des études montrent par ailleurs que la greffe de CSH provenant d'un donneur HLA compatible offre une bonne correction immunologique et biochimique, avec un taux de survie de 85%. Cette histocompatibilité est capitale, car dans le cas d'un donneur mal assorti le résultat est bien moins favorable (52).

Le principal risque associé à une greffe de CSH allogénique est la maladie du greffon contre l'hôte (*Graft-versus-host disease* – GvHD). Il s'agit d'une réaction des cellules immunitaires du donneur qui attaquent les cellules saines et les tissus du receveur. Cette réaction survient plus fréquemment, et avec une gravité supérieure, lorsque la greffe de CSH est réalisée avec des donneurs non apparentés ou moins bien appariés par rapport à un donneur intrafamilial (51,53). C'est pour cette raison qu'il n'est actuellement plus recommandé d'effectuer une greffe provenant d'un donneur non apparenté, les risques de complications étant trop importants pour l'enfant receveur.

### 8.3 Enzymothérapie de substitution

L'enzymothérapie de substitution consiste en l'injection intramusculaire de l'enzyme ADA d'origine bovine, conjuguée au polyéthylène glycol (PEG-ADA, Adagen®), et ce de manière hebdomadaire tout au long de la vie du patient. Cela permet ainsi d'éviter l'apparition des complications inhérentes à l'absence de l'enzyme. Cette option thérapeutique, non curative, permet ainsi au patient d'éliminer les métabolites toxiques des purines sans avoir les complications associées à la greffe allogénique de CSH, avec comme avantage majeur de permettre une initiation très rapide du traitement. Ici, la « pegylation » (c'est-à-dire le couplage de l'enzyme au polyéthylène glycol) est utilisée afin d'augmenter le temps de présence de l'enzyme dans l'organisme, et ainsi augmenter l'intervalle entre les injections. Le traitement par enzymothérapie est une alternative intéressante de par sa rapidité d'instauration, permettant une prise en charge rapide du patient une fois le diagnostic établi ainsi qu'une restauration du système immunitaire dans l'attente d'effectuer une greffe.

Idéale comme thérapeutique de première ligne, l'utilisation au plus long cours de l'enzymothérapie de substitution présente toutefois plusieurs limites. Des études montrent en effet que malgré l'augmentation du nombre de lymphocytes T, B, et NK à l'initiation du traitement, l'efficacité à long terme serait relativement moins évidente. On observe en effet que la reconstitution immunitaire est variable d'un enfant à l'autre, et qu'un traitement prolongé entraîne une lymphopénie significative (54). D'autres études montrent également que la récupération du nombre de lymphocytes est variable selon les patients, avec des taux en-dessous des valeurs normales pouvant diminuer après 5 à 12 ans de traitement (54,55).



**Figure 7 : Reconstitution immunitaire et développement de l'auto-immunité après un traitement par PEG-ADA (3).**

La **Figure 7** présentée ci-dessus permet de schématiser la réponse immunitaire suite au traitement par ERT, montrant une différence d'efficacité selon la durée d'utilisation chez le patient :

- **A court terme**, ce traitement permet d'éliminer de façon rapide et efficace les métabolites toxiques, tout en rétablissant les fonctions protectrices du système immunitaire avec une reconstitution des stocks de lymphocytes B et T ;
- **A long terme**, on observe une baisse progressive du nombre de lymphocytes, associée à des réactions auto-immunes (diabète de type I, hypothyroïdie, thrombopénie immunitaire), ainsi qu'à la production d'anticorps anti-ADA bovine. Cela résulte du développement d'anticorps IgG spécifiques contre les épitopes peptidiques bovins du PEG-ADA, phénomène qui a été rapporté par plusieurs études (56–58).

Parmi les autres limites liées à l'utilisation de l'enzymothérapie de substitution, nous pouvons citer le manque de disponibilité du produit dans certains pays, ainsi que l'impact financier pour les familles en raison de son coût élevé, et le fait qu'un traitement à vie soit nécessaire. Bien qu'efficace en première ligne, ce traitement peut donc avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients et de leur entourage.

## 8.4 Thérapie génique

La thérapie génique est une alternative thérapeutique qui consiste à modifier génétiquement les propres cellules du patient. Cette modification s'effectue par l'introduction de matériel génétique (ADN ou ARN) dans ces cellules, afin d'en corriger une anomalie, comme par exemple une mutation génétique responsable de la survenue d'une pathologie. Ces cellules peuvent être modifiées *in vivo* ou *ex vivo*. Dans le cadre du DICS-ADA, la modification des cellules présentant le gène atteint s'effectuera de manière *ex vivo* (c'est-à-dire avec le prélèvement des cellules pour modification génétique puis réinjection). Ainsi, les cellules du patient seront collectées par simple prise de sang ou ponction de moelle osseuse, puis modifiées à l'aide d'un vecteur viral et réinjectées au patient.

Le traitement des DICS-ADA par thérapie génique est une alternative qui représente un progrès médical majeur, permettant de pallier aux contraintes associées à l'allogreffe de CSH ou à l'enzymothérapie de substitution. Historiquement, le DICS-ADA est le premier des déficits immunitaires primitifs pour lequel un traitement par thérapie génique fut proposé (59). Par ailleurs, la fiabilité de la méthode a été reconnue au travers de récentes études, montrant que l'amélioration des méthodes de transfert de gènes et que le conditionnement préalable avec du busulfan à faible dose (utilisé pour éliminer les cellules anormales résiduelles de la moelle osseuse) permettent une reconstitution immunitaire efficace. Les principaux avantages de la thérapie génique incluent l'absence de risque de maladie du greffon contre l'hôte (puisque les cellules modifiées et réinjectées sont celles du patient), et l'instauration plus rapide du traitement par rapport à la l'allogreffe de CSH puisque l'on s'affranchit de la nécessité de trouver un donneur compatible. Cependant, les résultats sur le long terme ne sont pas encore connus et une surveillance supplémentaire est nécessaire pour permettre une meilleure compréhension des risques associés à la thérapie génique par rapport à une greffe allogénique de CSH ou à l'enzymothérapie. Enfin, bien que la thérapie génique utilisant des vecteurs gamma-rétroviraux ait démontré un excellent profil d'innocuité à ce jour, de nouvelles pistes de développement se concrétisent, en

utilisant par exemple un lentivirus comme vecteur, avec des résultats qui apparaissent prometteurs en termes d'efficacité et d'innocuité clinique (60–62).

## 9 Pronostic

Le premier paramètre à prendre en compte afin d'améliorer le pronostic est la précocité du diagnostic. En effet, les maladies rares sont généralement associées à une période d'errance diagnostique. Le DICS-ADA pouvant être qualifié d'urgence thérapeutique, cette période plus ou moins longue sans diagnostic constitue une perte de chances pour le patient en l'absence d'une prise en charge adaptée.

Les premières manifestations cliniques d'un DICS-ADA chez l'enfant se traduiront par des infections opportunistes graves et récurrentes, provenant d'organismes pathogènes variés (cf. 4.1 Manifestations immunes). Suite à ces épisodes infectieux à répétition, un diagnostic précoce suivi de l'instauration rapide d'un traitement seront essentiels pour augmenter les chances de survie, mais aussi pour réduire les atteintes physiques et/ou neurologiques. En l'absence de prise en charge, les patients atteints de DICS décèdent dès la première année de vie.

L'instauration rapide d'une enzymothérapie de substitution permet de prendre en charge le patient de manière efficace, et de restaurer ses fonctions immunitaires dans l'attente d'un relai par une solution thérapeutique pérenne. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ainsi que la thérapie génique ont montré des résultats probants sur la survie globale au moyen/long terme de ces enfants.

Une étude portant sur l'efficacité de l'allogreffe de CSH chez des enfants atteints de DICS-ADA a révélé des taux de survie à 6,5 ans de 86% chez les frères et sœurs HLA compatibles et de 83% pour les donneurs familiaux HLA compatibles, contre 67% pour les greffes provenant d'un donneur non apparenté (63). La survie était la plus faible pour les patients ayant reçus une greffe de donneurs indépendants non apparentés (43%) et de donneurs non compatibles « *mismatched donor* » (29%).

Le traitement par thérapie génique (Strimvelis®) a montré quant à lui une survie globale de 100% sur 2,3 ans à 13,4 ans (médiane, 6,9 ans), chez 18 patients atteints de DICS-ADA. (63)

## II. **Strimvelis® : Solution thérapeutique apportée aux patients atteints de DICS-ADA**

### 1. **Présentation**

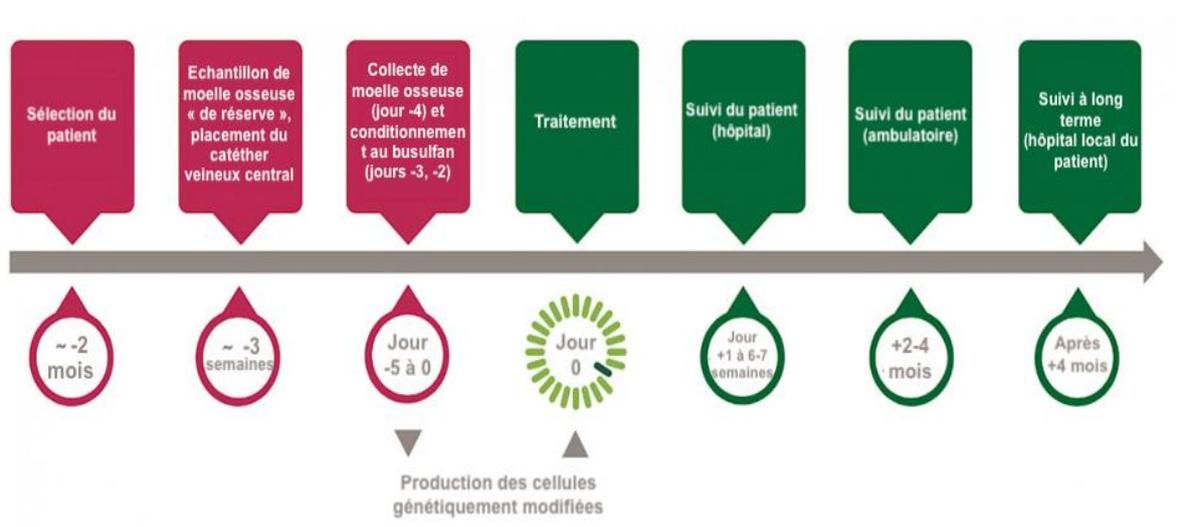
L'émergence des techniques de thérapie génique au cours des dernières années fut une réelle avancée en termes de médecine personnalisée. La production d'un traitement sur mesure a comme avantage le fait de pouvoir s'affranchir des principaux risques liés à la greffe de CSH intrafamiliale, à savoir la difficulté de trouver un donneur HLA compatible sous peine de voir apparaître, le cas contraire, une réaction du greffon contre l'hôte avec des conséquences parfois dramatiques. Le plus gros défi fut donc le développement d'un vecteur viral efficace et sûr, permettant de réaliser une greffe de CSH autologues qui exprimeraient le gène manquant.

Le Strimvelis® est un médicament de thérapie génique, composé de cellules CD34+ autologues transduites pour exprimer l'ADA, et utilisé pour le traitement des patients atteints de déficits immunitaires combinés sévères de type ADA dont aucun donneur intrafamilial de cellules souches HLA compatibles n'est disponible.

En mai 2016, le Strimvelis® fut la première thérapie génique *ex vivo* approuvée par l'Agence Européenne du Médicament, indiquée pour « le traitement du déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase pour les patients n'ayant pas de donneurs compatibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques » (2). La thérapie génique *ex vivo* consiste en la modification des cellules du patient par transfert de gènes après prélèvement et mise en culture de ces cellules, avant réinjection au patient. Cette technique s'oppose donc à la thérapie génique *in vivo*, qui consiste en un transfert de gènes par injection directe au patient, sans étape de prélèvement de ses cellules. L'approbation de la thérapie génique pour les patients atteints de DICS-ADA représente une avancée majeure dans la prise en charge de cette maladie extrêmement rare, avec le potentiel d'un traitement correctif concernant les manifestations immunologiques et systémiques chez les patients éligibles. La Société européenne pour les immunodéficiences (ESID) et la Société

européenne pour la greffe de sang et de moelle osseuse (EBMT) ont depuis mis à jour leurs directives communes afin de recommander la thérapie génique en tant que traitement de première ligne pour les patients atteints de DICS-ADA en l'absence de donneur intrafamilial compatible (64).

S'agissant d'un traitement sur mesure, fabriqué au cas par cas pour chaque patient et avec les propres cellules de ces mêmes patients, il est nécessaire de respecter différentes étapes dans la prise en charge avant et après l'administration du Strimvelis®. La **Figure 8** illustre les différentes étapes du parcours de soins d'un patient diagnostiqué, depuis la sélection et jusqu'au suivi.



**Figure 8 : Chronologie des différentes étapes de prise en charge du patient (65).**

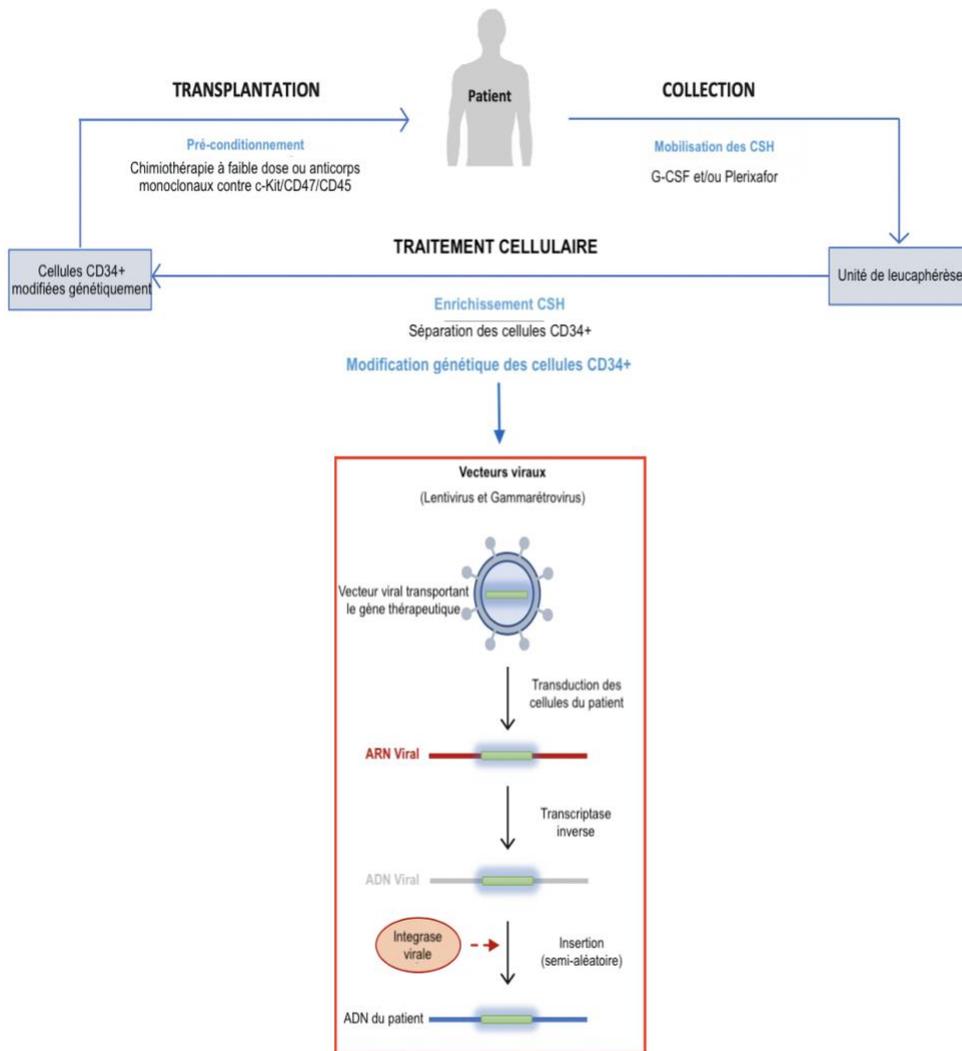
Le délai moyen nécessaire entre l'identification du patient candidat et l'injection de Strimvelis® est d'environ deux mois. Durant ces deux mois, les premiers prélèvements seront effectués chez le patient dans le but de préparer à la fois un échantillon de réserve de moelle osseuse, mais aussi pour procéder à la préparation du Strimvelis® par modification des cellules du patient quelques jours avant l'injection.

L'injection du traitement au patient marquera le début d'un suivi régulier et continu tout au long de la vie du patient. Ce suivi commencera durant l'hospitalisation suivant l'injection, jusqu'à plus long terme lors de visites au sein de l'hôpital local du patient.

## 2. Mécanisme d'action

Le traitement par Strimvelis® repose sur **4 grandes étapes (Figure 9)** :

1. Le prélèvement de la moelle osseuse du patient ;
2. La sélection des cellules souches hématopoïétiques CD34+ ;
3. La modification des CSH CD34+ à l'aide d'un vecteur viral ;
4. La transplantation (autogreffe).



**Figure 9: Les différentes étapes de la thérapie génique à l'aide de cellules souches hématopoïétiques (66).**

## 2.1 Prélèvement

Les CSH sont des cellules situées principalement dans la moelle osseuse, lieu de l'hématopoïèse. Il est possible de constater la présence de CSH dans le sang périphérique, mais celles-ci représentent moins de 0,1% du total des cellules sanguines circulantes (66). Le prélèvement de CSH dans le sang périphérique nécessite alors une étape supplémentaire de « mobilisation » afin de faire migrer les cellules de la moelle osseuse vers le sang périphérique, à l'aide notamment d'injection de facteurs de croissance (G-CSF). Dans le cas du Strimvelis<sup>®</sup>, la méthode de recueil des CSH se fait par prélèvement de moelle osseuse.

Deux prélèvements de moelle osseuse sont effectués chez le patient, au niveau de la crête iliaque :

- Le premier prélèvement de CSH a lieu 3 semaines avant le traitement, et sera conservé pour utilisation dans le cas où la préparation du Strimvelis<sup>®</sup> ne fonctionnerait pas correctement. On qualifie alors ce prélèvement de « greffon de secours », contenant au moins 1 million de cellules CD34+ par kilo de poids de corps. Ce greffon de secours de cellules souches est prélevé pour être utilisé comme « traitement de remplacement en cas de défaut lors de la fabrication du produit, d'échec de la greffe ou d'aplasie médullaire prolongée après un traitement par Strimvelis<sup>®</sup> » (67).
- Le deuxième prélèvement de CSH a lieu 4 à 5 jours avant le traitement, et servira à fabriquer le Strimvelis<sup>®</sup> contenant les cellules génétiquement modifiées. Il est important de récolter une quantité suffisante de CSH afin de compenser les éventuelles pertes lors de la préparation du produit fini.

Ces prélèvements sont pour le moment exclusivement effectués à l'hôpital *San Raffaele* (Milan), « en accord avec les normes de qualité et de sécurité décrites dans les directives européennes 2004/23/EC et 2006/17/EC » (68).

## **2.2 Sélection des CSH / Traitement cellulaire**

Une fois le prélèvement effectué, un traitement sera nécessaire afin de ne garder que les cellules d'intérêt, c'est-à-dire les cellules CD34+ aptes à fabriquer des lymphocytes, et qui seront ensuite transduites par l'intermédiaire d'un vecteur viral. La séparation de la population CD34 + est effectuée en utilisant un anticorps anti-CD34 lié à des billes paramagnétiques. Les billes ont comme intérêt de se lier aux cellules exprimant le CD34 extracellulaire, qui pourront ensuite être sélectionnées positivement. Suite à cela, les cellules subiront une série de procédures de lavage afin d'éliminer dans un premier temps toutes les cellules indésirables (monocytes, granulocytes et autres lymphocytes), puis dissocier les billes magnétiques de la population CD34 + enrichie (66). Le prélèvement obtenu est transféré de la seringue vers un autre récipient, afin de pouvoir compter et effectuer les différents tests microbiologiques sur ces cellules CD34+.

## **2.3 Modification génétique des CSH**

Plusieurs techniques sont aujourd'hui utilisées pour modifier génétiquement les cellules, avec différentes approches : l'utilisation d'un vecteur viral, l'édition génomique, ou l'utilisation de transposons. La fabrication du Strimvelis® utilise un vecteur viral pour modifier les CSH.

### **2.3.1 Choix du vecteur viral**

L'objectif principal de la thérapie génique est de transférer un gène thérapeutique dans les cellules des patients, avec une expression à long terme permettant de traiter la maladie. Ce transfert peut s'effectuer à l'aide de divers vecteurs, cependant l'utilisation d'un vecteur viral est aujourd'hui considérée comme la technique la plus efficace pour transférer un gène (69). Les vecteurs viraux sont des outils très efficaces pour le transport et le transfert d'acides nucléiques. Dérivés de virus naturels dont la pathogénicité a été neutralisée, ils gardent leur capacité à infecter le patient afin de délivrer le matériel génétique d'intérêt dans les cellules, tout en restant

inoffensifs pour le patient. Chaque virus a des caractéristiques uniques, qui le rend apte à un traitement spécifique (70). Le vecteur utilisé pour Strimvelis® est un vecteur gamma-retroviral dérivé du virus « *Moloney murine leukaemia* » (MoMLV), et codant pour la séquence d'acide désoxyriboribonucléique complémentaire (ADNc) de l'ADA. Appartenant à un sous-groupe de la famille des *Retroviridae*, c'est un vecteur dit « intégratif », qui permet à l'ADN du virus de s'intégrer directement à l'ADN de la cellule hôte. En conséquence, le gène thérapeutique pourra être transmis aux cellules filles lors de divisions cellulaires.

### **2.3.2 Intégration dans les cellules du patient**

L'intégration du matériel génétique viral dans la cellule hôte est qualifiée de transduction. Le travail du vecteur viral débute lorsque que celui-ci atteint le cytoplasme de la cellule souche hématopoïétique. Les rétrovirus ont comme particularité de posséder une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet de transcrire le génome viral en ADN double brin. Cet ADN pourra alors migrer dans le noyau de la cellule hôte à l'aide d'une intégrase virale, pour ensuite s'insérer dans le génome de la cellule infectée (71). Une fois ces étapes effectuées, nous obtenons des cellules souches hématopoïétiques CD34+ modifiées génétiquement, et désormais capables d'exprimer le gène ADA initialement manquant au patient. Enfin, il est important de garder en mémoire que toute procédure qui consiste à insérer un nouveau fragment d'ADN dans une cellule est en réalité une mutation, susceptible d'induire un risque de leucémie. C'est pourquoi le suivi au long terme des patients traités reste primordial.

## **2.4 Transplantation**

La transplantation représente la dernière étape, qui consiste en l'injection par voie intraveineuse du Strimvelis® au patient. Cela fait suite à une étape de conditionnement préalable, nécessaire à la réussite de la greffe des cellules transplantées. Une fois le produit injecté, les cellules souches hématopoïétiques vont pouvoir migrer en direction de la moelle osseuse afin de repeupler le système

hématopoïétique et ainsi reconstituer les lignées cellulaires sanguines, dont les lymphocytes T, B et NK initialement défectueux, avec des taux pharmacologiquement actifs de l'enzyme ADA.

### **3. Mode d'administration**

L'administration du Strimvelis® s'effectue dans un centre de transplantation spécialisé situé en Italie, par l'intermédiaire d'un médecin ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints de DICS-ADA, et formé à l'utilisation de produits de thérapie génique *ex vivo*.

Un traitement préalable de conditionnement est réalisé avec l'administration de busulfan par voie intraveineuse. Cette molécule a comme intérêt d'exercer une activité pharmacologique cytotoxique, et ce uniquement au sein de la moelle osseuse. Cela permet ainsi d'éliminer les cellules anormales résiduelles de la moelle osseuse du patient afin de préparer au mieux l'arrivée des cellules réinjectées.

Les patients reçoivent ensuite une deuxième prémédication avec un produit antihistaminique dans un délai de 15 à 30 minutes avant le traitement par Strimvelis®, dans le but cette fois de réduire la probabilité de survenue de réactions allergiques lors de la perfusion.

Enfin, avant l'administration, il convient de s'assurer que le Strimvelis® prêt à être injecté servira bien à traiter le même patient dont la moelle osseuse a été utilisée pour fabriquer le médicament. Toutes les informations sur le produit ainsi que sur l'identité du patient sont mentionnées sur l'étiquetage apposé sur l'emballage extérieur ainsi que sur le conditionnement primaire qui se présente sous la forme d'une poche de perfusion (cf. Annexe II : Etiquetage, emballage extérieur et conditionnement primaire du Strimvelis®).

L'administration se fait alors au goutte-à-goutte par voie intraveineuse pendant une durée d'environ 20 minutes. La dose administrée dépend du poids corporel du patient, avec un débit ne dépassant pas les 5ml/kg de poids de corps/heure.

## 4. Posologie

D'après les données recueillies dans les études cliniques préalables, il existe une « corrélation directe entre la quantité de cellules CD34+ administrée au patient et le taux de succès de la greffe de progéniteurs transduits » (72). Il est donc nécessaire de collecter en amont une quantité suffisante de cellules CD34+ transduites qui seront réinjectées au patient.

Le Strimvelis® se présente sous la forme d'une solution injectable pour perfusion intraveineuse, et dont la concentration en cellules CD34+ est comprise entre 1 et 10 millions de cellules CD34+/ml. Les informations quantitatives sur le nombre de cellules présentes dans le produit sont indiquées sur l'étiquetage de chaque lot. A cela s'ajoute un seul excipient qui est le chlorure de sodium, fréquemment utilisé lors de perfusions (**Tableau 3**).

Composant	Quantité	Fonction
Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34+ contenant des cellules CD34+ dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'ADA.	1 à 10 millions de cellules CD34+ par millilitre.	Principe actif
Chlorure de sodium (0,9%)	0,9% m/v	Véhicule

**Tableau 3 : Composition du Strimvelis®, d'après le RCP (67).**

D'après le résumé des caractéristiques du produit, la dose recommandée (qui est une dose unique) est comprise « entre 2 et 20 millions de cellules CD34+/kg » (67). Dans le cas où le produit contiendrait moins de 2 millions de cellules CD34+/kg, c'est au médecin que revient la décision de procéder ou non à l'administration, après avoir évalué le rapport bénéfice/risque. Il est à noter cependant que lors de la réalisation d'essais cliniques, un échec thérapeutique a été observé chez un patient ayant été traité par moins de 2 millions de cellules CD34+/kg.

## 5. Effets indésirables et pharmacovigilance

La pharmacovigilance peut être définie selon l'article R.5121-150 du Code de la santé publique (CSP) comme l'activité « qui a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain » (73). Cela consiste donc à détecter, évaluer, comprendre, et prévenir les effets secondaires, et en particulier les effets indésirables, résultant de l'utilisation de des médicaments. Cette activité débute pendant les études cliniques et se poursuit lors de la « Phase IV » pendant de la commercialisation d'un médicament, c'est-à-dire après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but de surveiller et d'évaluer les effets secondaires du médicament en conditions réelles et sur un plus grand nombre de patients. Cette surveillance appliquée au Strimvelis® est aussi nécessaire que délicate. En effet, la modification génétique de cellules humaines n'est jamais anodine, et les risques liés à l'activité du vecteur viral nécessitent une attention particulière dans le suivi des patients. Néanmoins, le faible nombre de patients complexifie l'interprétation des données, et seules les études au long terme permettraient d'avoir un recul nécessaire sur l'efficacité et la sécurité du traitement.

Dans le cadre du processus de développement clinique, l'innocuité et l'efficacité du Strimvelis® ont été évaluées chez 18 enfants n'ayant pas de donneurs familiaux compatibles, et pour qui l'enzymothérapie de substitution n'était pas une option thérapeutique envisageable (notamment pour cause d'intolérance ou de manque de disponibilité). D'après l'étude de Cicalese et *al.*, « la totalité de ces enfants traités par Strimvelis® était en vie à la date limite de soumission des données réglementaires (soit le 8 mai 2014), et 14 de ces enfants (82%) étaient restés sans nécessité d'intervention (sans besoin d'allogreffe de CSH ni d'enzymothérapie de substitution pendant au moins 3 mois consécutifs au traitement) après une médiane suivi de 6,9 ans (2,3 à 13,4 ans) » (63,74). En février 2016, tous les patients étaient en vie après un suivi médian de 8,2 ans, et des données de suivi de plus de 15 ans étaient disponibles pour le premier de ces enfants ayant eu recours au traitement (75). Ces données de survie

se veulent donc encourageantes quant à l'efficacité et l'innocuité du traitement, même si le risque de survenue d'effets indésirables reste présent.

En parallèle des données relatives à la survie des patients inclus dans cette étude, et afin d'étudier et de prévenir les effets indésirables liés à l'utilisation du produit, les données de tolérance du Strimvelis® ont été recueillies grâce au suivi et à l'évaluation de l'état de santé de ces mêmes 18 patients entre les années 2000 et 2011, avec une durée médiane de suivi à 7 ans (63). Les événements indésirables rencontrés par ces patients, et décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont repris dans le **Tableau 4** ci-dessous :

Classement par système d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie* Neutropénie*	Anémie hémolytique auto-immune, anémie aplasique auto-immune, thrombocytopénie auto-immune
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie	Thyroïdite auto-immune
Affections du système nerveux		Syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	Hypertension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Asthme, rhinite allergique	
Affections hépatobiliaires		Hépatite auto-immune

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite atopique, eczéma	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	
Investigations	Enzymes hépatiques augmentées*, anticorps antinucléaires (AAN) positifs	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) positifs, anticorps antimuscle lisse positifs

\* Effets indésirables considérés comme potentiellement liés au prétraitement de conditionnement par busulfan.

**Tableau 4 : Effets indésirables répertoriés par classe de système d'organes MeDRA et par fréquence (67).**

Les effets indésirables rencontrés par les patients au cours de l'étude ont été classés par système d'organes et par fréquence. On observe par ailleurs que certains des événements indésirables rencontrés pourraient être liés au traitement de conditionnement, plutôt qu'à l'utilisation du Strimvelis® (anémie, neutropénie, augmentation des enzymes hépatiques et hypertension).

Il est également important de souligner qu'à ce stade, aucun événement indiquant une transformation leucémique ou une myélodysplasie n'avait été rapporté chez les patients traités avec Strimvelis®. En effet, aucun cas de maladie lymphoproliférative n'avait été rapporté jusqu'ici, dans aucune étude de thérapie génique pour DICS-ADA, impliquant plus de 70 patients et utilisant une variété de vecteurs et d'approches de traitement (49,63,74,76–78).

Le 30 octobre 2020, une communication du laboratoire Orchard Therapeutics (laboratoire pharmaceutique ayant racheté le Strimvelis®) alertait cependant sur la survenue d'une leucémie aiguë lymphoblastique de type T (LAL-T) chez un enfant ayant été traité par Strimvelis® en 2016 (79), dans le cadre d'un programme d'usage

compassionnel (cf. Annexe I : Communication des laboratoires Orchard Therapeutics sur l'apparition d'une leucémie chez un patient ayant été traité par Strimvelis®). Ce diagnostic pouvant être attribuable à une prolifération maligne engendrée par l'insertion du vecteur viral (mutagenèse), une enquête approfondie est en cours dans l'objectif de déterminer si le lien de causalité est avéré ou non (80). Pour rappel, la mutagenèse est un facteur de risque connu lors de l'utilisation de la thérapie génique à base de vecteurs gamma-rétroviraux. Bien que non reporté jusqu'alors chez les patients ayant bénéficié du Strimvelis®, ce risque est néanmoins décrit dans les informations du produit. Par ailleurs, il est rapporté dans la littérature que lors d'un essai clinique évaluant une forme différente de DICS (lié à l'X), et utilisant un vecteur rétroviral similaire, 5 des 20 patients inclus dans l'étude ont développé une leucémie aiguë lymphoblastique de type T entre 2,5 et 5 ans après traitement par thérapie génique (81). Le risque de mutagenèse est donc un élément clé à investiguer lors de l'utilisation de cette stratégie thérapeutique, et pouvant nécessiter des adaptations, notamment au travers du choix du vecteur viral utilisé.

Ainsi, le faible échantillon de patients couplé à la période de suivi relativement courte rend difficile l'interprétation de ces données pour extrapolation, qui ne donnent pas une vision complète sur la nature et la fréquence de ces effets rencontrés. Il est donc nécessaire d'effectuer un suivi rigoureux des patients traités par Strimvelis® tout au long de leur vie, afin d'augmenter l'échantillon de patients traités ainsi que le suivi au long terme. L'augmentation du recours à cette stratégie thérapeutique au fil du temps permettra d'affiner les données de tolérance du produit.

## 6. Suivi des patients

Contrairement aux médicaments « classiques », les médicaments de thérapie génique sont des produits complexes d'origine biologique dont l'objectif est de modifier le matériel génétique du patient. Si cette particularité d'action permet le développement de grandes innovations, cela n'est pas sans risques. La potentielle implication de l'administration du Strimvelis® dans la survenue d'une LAL-T chez un enfant en est l'exemple. La complexité, la spécificité technique et le manque de recul sur les effets au long terme d'un tel type de produit nécessitent donc de prendre toutes les précautions nécessaires.

L'EMA a publié en 2008 des lignes directrices concernant la surveillance au long terme, la gestion des risques, et la sécurité des patients prenant des médicaments de thérapie innovante, dont le Strimvelis®. Cela au travers notamment de l'évaluation de critères tels que l'auto-immunité, le développement de tumeurs malignes, et le potentiel de réactivation du vecteur (82). Ce document est actuellement en cours de révision.

Ainsi, au fur et à mesure des découvertes scientifiques et technologiques, les thérapies géniques peuvent être soumises à de nouvelles exigences en matière de sécurité et d'efficacité postérieures à l'approbation, qui tiennent compte du type de vecteur utilisé (vecteur viraux intégratifs ou non intégratifs), de la cellule cible, et des caractéristiques sous-jacentes du virus (83). La récente mise à disposition du traitement par Strimvelis®, utilisé chez un faible nombre de patients dont le pronostic vital est engagé, ne permet pas à l'heure actuelle d'avoir un recul nécessaire sur la sécurité du produit. De ce fait, les effets indésirables au long terme ainsi que la durée de réponse au traitement ne sont pas encore documentés.

Ainsi, les patients traités doivent être étroitement suivis, afin de surveiller :

- Les manifestations immunologiques : infections sévères ou opportunistes ;
- Les manifestations non immunologiques : stéatose hépatique, atteintes du système nerveux central, troubles de l'audition, facultés neurologiques et comportementales ;
- Les risques d'induction d'une leucémie, à l'aide de tests biologiques spécifiques (rétrovirus compétent pour la réplication – RCR, site d'intégration rétrovirale – RIS) ;
- L'efficacité et la durabilité du traitement dans le temps, au moyen d'analyses hématologiques à vie. Pour toute suspicion de perte d'immunité, il convient d'effectuer des analyses biologiques comme par exemple :
  - o La numération des lymphocytes, y compris des lymphocytes T ;
  - o La fonction des lymphocytes T, mesurée par leur capacité de prolifération stimulée par des mitogènes induisant la division cellulaire ;
  - o Les taux de métabolites de l'ADA : des taux élevés de dAxp présents dans les globules rouges indiquent une perte d'activité de l'enzyme ADA et l'échec de la thérapie génique.

Un registre observationnel a été mis en place dans l'objectif de permettre le suivi régulier des patients traités par Strimvelis® sur une période minimale de 15 ans, afin d'étudier la sécurité et l'efficacité au long terme du traitement (75). Cette initiative est d'autant plus importante que le Strimvelis® est un médicament réservé en grande majorité à l'usage pédiatrique, avec un faible nombre de patients, et avec une très large répartition géographique. Ce suivi, centré sur le patient, a été mis en place grâce à la coordination des différents acteurs à l'origine du développement du Strimvelis®.

### **III. Mise sur le marché : résultat d'une collaboration réussie entre acteurs publics et privés**

#### **1. Contexte**

Le Strimvelis® est une solution thérapeutique résultant de l'aboutissement d'une collaboration étroite entre plusieurs acteurs d'horizons variés, formant une alliance que l'on qualifie de « partenariat public-privé » (PPP) ou encore de « *joint-venture* ». Ces partenariats sont généralement réalisés par des entités qui ont l'objectif commun d'améliorer le développement et l'accessibilité de nouvelles solutions thérapeutiques, avec la mise en commun des ressources et la réunion d'acteurs aux compétences et aux expertises différentes mais complémentaires.

Nous pouvons facilement imaginer le champ des possibilités ainsi que les bénéfices apportés par la mise en commun de ces différentes expertises. La coopération entre les secteurs publics et privés est ainsi vivement encouragée au niveau international. Dans son rapport annuel de 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) indiquait que « la réalisation des objectifs sanitaires nationaux et mondiaux nécessite de nouvelles ressources et un degré de coopération sans précédent entre les organismes multilatéraux, les autorités nationales, les communautés, le secteur privé et les autres parties prenantes » (84).

C'est donc dans un contexte de travail collaboratif, centré sur le patient et sa pathologie, que le développement du Strimvelis® a été réalisé. Les travaux de recherche d'institutions publiques combinés aux capacités logistiques et techniques de l'industriel GlaxoSmithKline ont permis d'optimiser les moyens nécessaires à l'élaboration et la mise sur le marché d'un produit thérapeutique aussi complexe.

## 2. Principaux acteurs

### 2.1 Telethon Fondazione

Un téléthon est un terme générique visant à définir une émission de télévision dont l'objectif est de recueillir des dons pour une œuvre caritative. L'origine de ce terme provient de la contraction des mots « télévision » et « marathon ». Ainsi, chaque pays possède son propre téléthon, dont les fonds récoltés sont *in fine* destinés à une association nationale qui leur est propre. C'est en Italie qu'un téléthon a contribué au financement de la recherche et du développement du Strimvelis®.

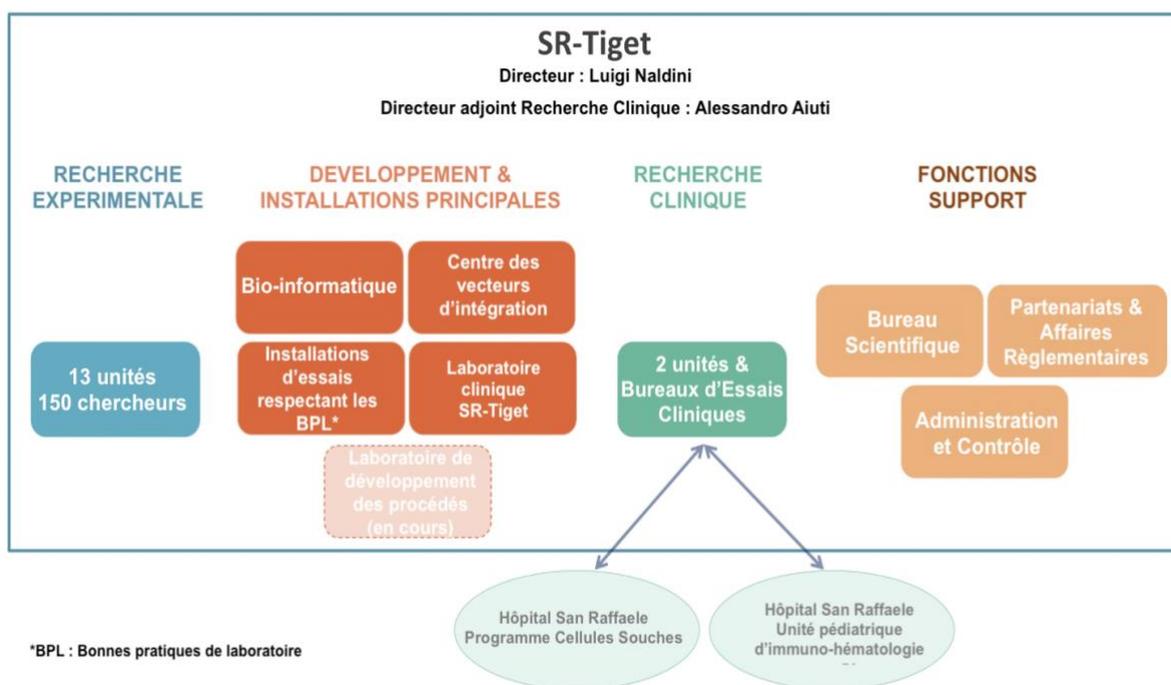
La *Telethon Fondazione* a été créée en 1990, suite à la demande des familles de patients atteints de dystrophies musculaires, qui avaient exprimé le besoin d'une organisation indépendante en Italie pour soutenir la recherche, initialement pour ces pathologies. Depuis, cette fondation a investi plus de 530 millions d'euros, permettant de financer plus de 2 500 projets, et concernant plus de 470 maladies rares d'origines génétiques (85). Les décisions de financement sont guidées par deux principes fondamentaux : les recherches doivent tout d'abord relever de l'excellence scientifique, ce critère est jugé par l'intermédiaire de procédures de sélection réalisées à l'aide d'un comité d'experts en recherche biomédicale. Le second principe repose sur le fait que ces recherches doivent répondre aux attentes des patients, afin de leur permettre une mise à disposition de nouvelles thérapies qui correspondent à leurs besoins.

Peu de temps après sa création, l'augmentation rapide et significative du budget alloué à la *Telethon Fondazione* lui a permis un développement à plus grande échelle au fil des années. Cela commença par la fondation en 1994 du *Telethon Institute of Genetics and Medicine* (TIGEM), puis par la fondation en 1995 du *San-Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy* (SR-TIGET) en collaboration avec l'hôpital *San Raffaele*, et enfin par la création en 1999 du *Dulbecco Telethon Institute* (DTI), un institut virtuel créé avec le soutien du médecin Renato Dulbecco, ayant remporté le prix Nobel de « physiologie ou médecine » en 1975, et éponyme de cet institut.

## 2.2 San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy

Le *San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy* est un institut de recherche basé à l'hôpital *San Raffaele* dans la ville de Milan, et financé par la *Telethon Fondazione*. Ses principales missions sont l'étude des maladies génétiques rares afin de proposer des solutions thérapeutiques innovantes provenant de la thérapie génique et cellulaire, ainsi que la conduite d'essais précliniques et cliniques de phase précoce (**Figure 10**).

Ces compétences académiques multidisciplinaires de haut niveau permettent ainsi la formation de collaborations avec des partenaires industriels qui apportent de leur côté une expertise en réglementation et transposition industrielle d'une thérapie prometteuse en phase clinique précoce.



**Figure 10 : Représentation de l'organisation des activités du SR-TIGET (86).**

Le SR-TIGET est dirigé par Luigi Naldini, médecin de formation, et également Professeur de biologie cellulaire et tissulaire, et de thérapie génique à l'Université de Médecine de *San Raffaele*. Ses travaux lui ont permis d'être un des pionniers dans le

développement de l'utilisation des vecteurs lentiviraux pour le transfert de gènes. Dans le cadre du développement du Strimvelis<sup>®</sup>, Luigi Naldini fut accompagné par Alessandro Aiuti, médecin et chercheur à l'origine de nombreuses découvertes sur l'utilisation des cellules souches hématopoïétiques, et spécialisé en hématologie et immunologie pédiatrique. En parallèle de la supervision des essais cliniques du Strimvelis<sup>®</sup>, ses recherches sur les CSH transduites à l'aide de vecteurs lentiviraux ont également permis d'aboutir à un autre traitement dans le domaine des DIPs, le syndrome de Wiskott-Aldrich.

### **2.3 Le laboratoire GlaxoSmithKline**

D'origine britannique, GlaxoSmithKline (GSK) est une multinationale de l'industrie pharmaceutique résultant de la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham au cours de l'année 2000. Depuis, cette entreprise qui comporte un peu plus de 95 000 employés à travers le monde, se concentre sur trois principaux secteurs : les médicaments et produits de santé, les vaccins, et des produits « Santé Grand Public ».

La participation de GSK au développement du Strimvelis<sup>®</sup> a été pour cette entreprise l'occasion d'investir dans la création d'une nouvelle plate-forme de fabrication de thérapies cellulaires et géniques, réputée désormais comme un centre d'expertise de haut niveau en la matière. Le Strimvelis<sup>®</sup> est par ailleurs un projet parmi de nombreux autres essais de thérapie génique *ex vivo* en cours de développement sur cette plateforme, et indiqués dans des maladies ultra-rares. A cette occasion, GSK a développé une technologie de lignée cellulaire stable lentivirale, permettant de produire des vecteurs lentiviraux dont l'ensemble des composants peuvent être introduits de manière permanente et stable dans une lignée cellulaire en une seule étape. Cela permet notamment d'obtenir un procédé de production plus efficace, plus sûr et plus rapide.

Aujourd'hui, leur portefeuille de produits destinés à lutter contre les maladies rares a été réduit, notamment avec le transfert des produits de thérapie génique au

laboratoire Orchard Therapeutics, dans le but de se concentrer sur d'autres aires thérapeutiques comme l'oncologie et l'immunologie.

## 2.4 MolMed

Créée en 1996 à Milan par le Docteur Claudio Bordignon, « *Molecular Medicine S.p.A* », abrégé en « MolMed » est une entreprise privée que l'on peut qualifier de « *spin-off* » académique, ou encore de « *start-up* ». C'est à la suite de ses travaux de recherche à l'Université *Vita-Salute San Raffaele* que le Dr. Bordignon effectue la première procédure de thérapie génique utilisant des CSH comme vecteurs de gènes destinés corriger des maladies héréditaires (87), et qu'il décida par la suite de fonder MolMed. La création d'une entreprise privée à la suite de travaux universitaires est en effet répandue dans le secteur académique, dans une logique de transfert des connaissances (développement de nouveaux produits ou procédés) et dans le but d'en tirer profit au travers d'une activité commerciale.

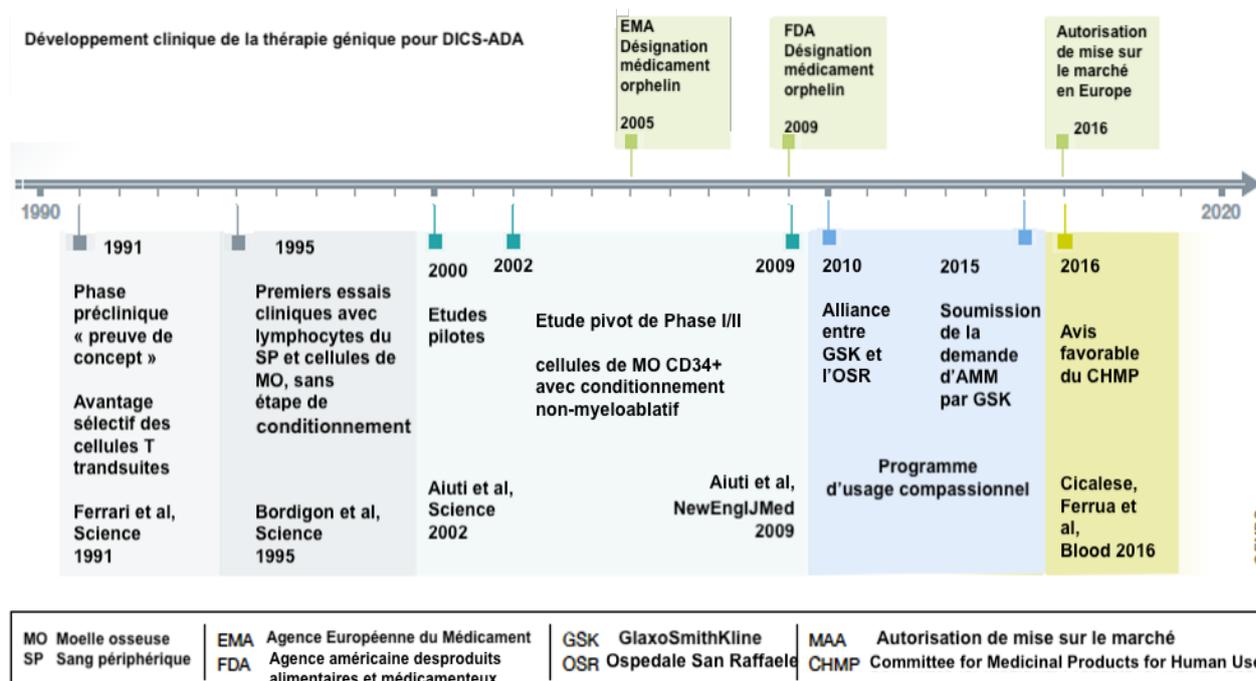
C'est dans cette logique que MolMed n'a cessé de se développer, apportant une expertise et un savoir-faire dans le domaine de la manipulation *ex vivo* de cellules humaines. Il s'agit désormais d'une société de biotechnologie médicale axée sur la recherche, le développement et la validation clinique de nouvelles thérapies anticancéreuses et de thérapies destinées à traiter les maladies rares. Ses activités se concentrent sur l'expertise de haut niveau en thérapie cellulaire et génique à des tiers pour développer, mener et valider des projets allant des essais précliniques jusqu'aux essais cliniques de phase III. En termes de production, ses services comprennent la mise à l'échelle et la production selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) de vecteurs viraux et de cellules génétiquement modifiées. En association avec le SR-TIGET et GSK, MolMed a joué un rôle capital dans le procédé de production du Strimvelis®.

En 2020, l'entreprise MolMed est rachetée par AGC Biologics, une organisation internationale biopharmaceutique de développement et de fabrication sous contrat (sous-traitance). Cette acquisition permet désormais à AGC Biologics d'être l'une des

rare entreprises de sous-traitance « capable de fournir des services de production de plasmides et de thérapie génique et cellulaire de bout-en-bout » (88).

### 3. Recherche & Développement

L'approbation du Strimvelis® en 2016 par l'EMA en tant que premier médicament utilisant un vecteur rétroviral pour modification de cellules souches *ex vivo* est en fait la consécration d'un travail de recherche sur la thérapie génique débutant 25 ans auparavant. Une succession d'étapes, présentées dans la **Figure 11**, auront été nécessaires pour mener à bien ce projet :



**Figure 11: Représentation chronologique des principales étapes scientifiques et réglementaires dans le développement clinique de la thérapie génique Strimvelis®, menant à son approbation dans l'Union Européenne en 2016 (89).**

Suite à la phase de preuve de concept réalisée au début des années 1990, et ayant la conviction que les CSH représentaient un levier idéal pour permettre la correction pérenne des erreurs génétiques, plusieurs études pilotes ont été initiées par des équipes de chercheurs en utilisant un vecteur gamma-rétroviral pour le traitement des DICS-ADA. La mise en place d'une étape de conditionnement préalable à la greffe

fut ensuite étudiée à l'occasion d'étude pivot. C'est à partir de cette période que la naissance d'une alliance entre GSK et l'hôpital *San Raffaele* permit de réellement potentialiser les connaissances et expertises de chacun, aboutissant *in fine* au dépôt d'un dossier d'AMM pour un médicament de thérapie génique dans le cadre du DICS-ADA.

### **3.1 Démonstration de faisabilité**

La démonstration de faisabilité, ou « *proof of concept* » constitue la première étape du développement d'un nouveau médicament. Cela se traduit par le succès d'une expérimentation *in vitro* destinée à prouver la faisabilité d'une nouvelle technique. C'est en 1991 qu'une étude italienne (90) menée par Ferrari et son équipe, composée notamment de Claudio Bordignon, a permis de démontrer que des lymphocytes T provenant du sang périphérique et exprimant l'ADA avaient une durée de vie augmentée après injection à des souris atteintes de DICS, en comparaison avec les lymphocytes T déficitaires en enzyme ADA. Cela a mis en évidence le fait que l'expression de l'ADA pouvait être essentielle à la survie des lymphocytes T matures du sang périphérique (90). Le DICS-ADA était alors considéré comme un candidat idéal pour la thérapie génique cellulaire somatique, en raison de l'expression ubiquitaire et de la grande capacité de survie des cellules exprimant l'ADA.

### **3.2 Les premières études cliniques**

A partir de 1995, les travaux préliminaires de différents groupes de recherche localisés en Italie et aux États-Unis ont permis de démontrer que la thérapie génique était faisable, et avec un profil de sécurité acceptable. Les premières approches reposaient sur les résultats d'un essai clinique utilisant un vecteur rétroviral pour le transfert du gène de l'adénosine désaminase dans les cellules de moelle osseuse ainsi que dans les lymphocytes T périphériques de deux enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère de type ADA (59,76). Après deux ans de traitement, il a été observé une survie sur le long terme des lymphocytes T, B, des cellules médullaires et des granulocytes exprimant le gène ADA transféré. Cela a permis la

restauration de l'immunité cellulaire et humorale des deux patients. De plus, après arrêt du traitement, ces cellules ont continué à proliférer, indiquant un transfert de gènes réussi dans les cellules progénitrices.

### **3.3 Mise en place d'une étude pilote**

Le traitement de thérapie génique par modification des CSH ayant démontré sa sécurité et sa faisabilité par le passé chez des patients atteints de DICS-ADA, une nouvelle étape commença dans les années 2000 avec l'instauration d'études cliniques à plus grande échelle.

Dans l'étude d'Alessandro Aiuti et *al.* en 2000, un protocole a été proposé pour deux patients pour qui le traitement par enzymothérapie de substitution n'était pas possible, et qui ont donc été traités par thérapie génique après une étape de conditionnement avec du busulfan. L'absence de traitements antérieurs a donc eu pour avantage de permettre d'évaluer le potentiel curatif de la thérapie génique seule. Les résultats ont montré une augmentation du nombre de lymphocytes, une amélioration des fonctions immunitaires, et une diminution de la quantité des métabolites toxiques signant l'efficacité et la sécurité de ce traitement (91).

### **3.4 Etude pivot de phase I/II**

Faisant suite aux précédentes études, les résultats très encourageants furent confirmés grâce à l'instauration d'une étude pivot de phase I/II conduite chez 10 patients au SR-TIGET. Cette étude confirma l'efficacité et la sécurité au long terme d'un traitement par thérapie génique chez des patients n'ayant pas de donneurs intrafamiliaux HLA compatibles et n'étant pas traités par enzymothérapie de substitution. Après un suivi médian de 4 ans (allant de 1,8 à 8 ans), tous les patients étaient en vie. Les CSH transduites s'étaient greffées de manière stable, différenciées en cellules myéloïdes et lymphoïdes possédant l'ADA (92). Parmi ces 10 patients, « 8 n'ont pas eu besoin de recourir à l'enzymothérapie de substitution suite à la thérapie génique (leurs cellules continuaient d'exprimer l'ADA), et 9 patients ont eu une

reconstitution immunitaire avec une augmentation du nombre de lymphocytes T et une normalisation de leurs fonctions ».

### **3.5 Alliance entre les différents acteurs**

A la suite de cette série d'études cliniques démontrant l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique chez les enfants atteints de DICS-ADA, une collaboration démarra entre le laboratoire GSK et les différentes structures publiques au cours de l'année 2010.

A ce stade, le SR-TIGET avait déjà effectué une grande partie de la recherche pour cette thérapie. L'apport de GSK à ce projet fut essentiellement au travers de leur expertise relative aux processus de mise sur le marché d'un médicament, avec tous les aspects réglementaires que cela implique, mais aussi au niveau de l'optimisation et de la standardisation de fabrication qui convenait jusqu'alors uniquement à une échelle plus modeste, dont les phases d'essais cliniques.

Un dernier acteur s'ajoute à cela, la société de biotechnologies MolMed. Active depuis le début des recherches, cette société apporta son expertise en termes de production (vecteurs viraux, modifications cellulaires) en adéquation avec les Bonnes pratiques de fabrication. Ce travail a permis de standardiser les méthodes de production tout en apportant la qualité et la robustesse nécessaires à l'approvisionnement, et en respectant les contraintes inhérentes à la fabrication d'un médicament de thérapie génique. Cette mise en commun de compétences a permis un travail efficace conduisant au succès de la mise sur le marché de Strimvelis® en 2016.

## **4. Mise sur le marché**

### **4.1 Principes généraux de la mise sur le marché d'un médicament de thérapie génique en Europe**

#### **4.1.1 Le statut de Médicament de Thérapie Innovante**

Au sein de l'Espace économique européen (EEE), un médicament ne peut être commercialisé qu'à la suite d'un processus d'obtention d'autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'autorité compétente d'un État membre pour son propre territoire (autorisation nationale) ou lorsque l'autorisation a été accordée conformément au règlement (CE) n°726/2004 pour l'ensemble de l'Union (Directive européenne 2001/83 sur les médicaments).

L'Agence Européenne du Médicament est l'agence chargée de coordonner les ressources scientifiques de chacun des États membres de l'Union Européenne (UE), en vue de l'évaluation et de la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire. De nombreux médicaments de composition variée sont actuellement commercialisés dans l'ensemble des états membres, la grande majorité ayant comme principe actif une substance naturelle ou de synthèse. Parallèlement à cela, l'émergence de médicaments d'origine biologique a permis de révolutionner la prise en charge de certaines pathologies. Cependant, bien que répondant de la même façon à la définition de médicament telle que définie dans l'article L5111-1 du Code de la santé publique, leur complexité structurale et fonctionnelle ne leur permet pas d'être évalués de la même manière en termes de qualité, d'efficacité, et de sécurité.

Ainsi, en Europe, le règlement (CE) n° 1394/2007 a instauré le cadre réglementaire des médicaments dits de « thérapie innovante » ou MTI (*Advanced therapy medicinal products – ATMP*). Cela s'inscrit dans l'objectif « d'assurer la libre circulation de ces médicaments au sein de l'Union Européenne, de faciliter leur accès au marché, et de favoriser la compétitivité des entreprises pharmaceutiques européennes dans le domaine, tout en garantissant le plus haut niveau de protection sanitaire pour les patients » (93).

Il existe actuellement quatre catégories de MTI (94):

- **Les médicaments de thérapie génique ;**
- Les médicaments thérapie cellulaire somatique ;
- Les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire ;
- Les médicaments combinés de thérapie innovante (associant un MTI avec un dispositif médical).

Les nombreuses spécificités des MTI ont conduit l'EMA, au travers de ce règlement, à créer le Comité des thérapies avancées (*Committee for Advanced Therapies* – CAT) en tant que comité multidisciplinaire au sein même de l'EMA. Sa principale responsabilité est d'évaluer à l'aide d'experts de haut niveau la qualité, l'innocuité et l'efficacité des MTI, ainsi que de suivre les avancées scientifiques dans ce domaine. Le CAT émet également les projets d'avis lorsqu'une demande de statut MTI est soumise à l'EMA. C'est ensuite le Comité des médicaments à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP) qui adoptera un avis définitif, positif ou non, sur l'octroi, la variation, la suspension ou la révocation d'une AMM pour le médicament concerné (95).

A l'heure actuelle, seuls quelques médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en tant que médicaments de thérapie innovante, délivrée par la Commission Européenne sur proposition du CHMP (**Tableau 5**) :

Nom	Développeur	Indication	Date d'autorisation
Dectova	GSK	Grippe	Mars 2019
Luxturna	Spark Therapeutics	Dystrophie rétinienne	Septembre 2018
Yescarta	Kite Pharma	Cancer du sang	Août 2018
Kymriah	Novartis	Cancer du sang	Août 2018
Alofisel	TiGenix	Fistules périanales chez des patients atteints de la maladie de Crohn	Mars 2018
Spherox	CO.DON	Lésions du cartilage du genou	May 2017
Zalmoxis	MolMed	Transplantation de cellules souches pour les hémopathies malignes	Juin 2018
<b>Strimvelis</b>	<b>GSK</b>	<b>DICS-ADA</b>	<b>Avril 2016</b>
Imlygic	Amgen	Mélanome	Octobre 2015
Holoclar	Chiesi	Déficit en cellules souches limbiques	Mars 2015

**Tableau 5 : Liste des MTI approuvés par l'EMA. (96)**

Parmi les médicaments listés, seuls Luxturna<sup>®</sup>, Yescarta<sup>®</sup>, Kymriah<sup>®</sup>, Zalmoxis<sup>®</sup>, Imlygic<sup>®</sup> et Strimvelis<sup>®</sup> font partie de la classe des médicaments de thérapie génique. Certains MTI ont par ailleurs été retirés du marché suite à leur commercialisation, et ne figurent pas dans ce tableau (Provenge<sup>®</sup>, Glybera<sup>®</sup>, MACI<sup>®</sup>, Chondrocelect<sup>®</sup>).

#### **4.1.2 Le statut de Médicament Orphelin**

La plupart des médicaments ayant le statut de MTI revendiquent également le statut de « médicament orphelin » (*Orphan Drug* – OD). L'obtention de ce statut, qui est associé à de nombreux avantages, nécessite néanmoins de remplir certaines conditions. Ces conditions sont définies dans le Règlement (CE) No. 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil (97) :

« Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

- a) qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la

demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et

- b) qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. »

Les nouveautés apportées par ce règlement concernent donc principalement la mise en place d'une procédure communautaire pour la désignation des médicaments orphelins, la création d'un Comité des médicaments orphelins (*Committee for Orphan Medicinal Products* – COMP) au sein de l'EMA, et la mise en place de mesures incitatives pour la recherche, le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins. Cette désignation de médicament orphelin peut être obtenue à n'importe quel stade du développement, en amont de l'obtention de l'AMM. Créé pour l'occasion, le Comité des Médicaments Orphelins évalue et recommande la désignation des produits qui se soumettent à la définition de médicament orphelin, avec des conditions qui répondent aux critères établis dans le Règlement.

Cet engouement croissant pour l'obtention de ce statut s'explique par les avantages notables dont bénéficient les industriels possédant un médicament correspondant aux critères :

- Réalisation d'essais cliniques à plus petite échelle (car faible population), moins coûteux ;
- Processus d'AMM accéléré ;
- Exclusivité de commercialisation de 10 ans à partir de la commercialisation.

## **4.2 Chronologie des autorisations réglementaires du Strimvelis®**

### **4.2.1 Statut de médicament Orphelin (Europe)**

C'est en date du 26 août 2005, soit environ 11 ans avant son autorisation de mise sur le marché au sein de l'UE, que la désignation orpheline (EU/3/05/313) a été accordée pour la première fois, par la Commission européenne, à la *Telethon Fondazione* pour des « cellules CD34+ autologues transfectées avec un vecteur rétroviral contenant le gène de l'adénosine désaminase pour le traitement de l'immunodéficience combinée sévère (SCID) en raison d'un déficit en adénosine désaminase (ADA) » (98). Depuis, ce « *sponsorship* » a été transféré à Glaxo Group Limited en juin 2011, puis à GlaxoSmithKline Trading Services Limited en juillet 2014, et enfin à Orchard Therapeutics en septembre 2018 suite au rachat du Strimvelis®.

Une réévaluation menée par le COMP a été effectuée le 8 avril 2016, soit au moment de l'autorisation de mise sur le marché du Strimvelis®. Cette réévaluation avait comme objectif d'examiner si le Strimvelis® remplissait toujours les conditions de désignation du statut « médicament orphelin », au travers de critères tels que la gravité, la prévalence et les alternatives thérapeutiques disponibles à date pour la maladie. Le Comité a opté pour le maintien du statut « médicament orphelin », ce qui n'est pas anodin : cela implique une exclusivité commerciale de 10 ans dans l'Union Européenne, à partir de la commercialisation. En d'autres termes, aucun produit similaire et de même indication thérapeutique ne peut être mis sur le marché jusqu'en 2026 (99).

### **4.2.2 Autorisation de mise sur le marché (Europe)**

Strimvelis® a fait l'objet d'une procédure centralisée, qui permet d'obtenir une AMM pour tous les pays de la communauté européenne de manière simultanée. Une fois déposé auprès de l'EMA, le dossier de demande d'AMM a été examiné par le *Committee for Human Medicinal Products* et par le PRAC (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance) afin d'évaluer le plan de gestion des risques (PGR),

obligatoire pour ce type de traitement. Le 01 avril 2016, le CHMP proposa un avis favorable à la Commission Européenne, organisation chargée de la délivrance de l'AMM pour les produits approuvés via la procédure centralisée. Cette autorisation de mise sur le marché a été facilitée grâce à la coopération des autorités publiques. L'agence européenne des médicaments s'est engagée à permettre aux patients d'accéder rapidement aux nouveaux médicaments, en particulier pour ceux répondant à un besoin médical non couvert, ou qui présentent un intérêt majeur de santé publique.

## **5. Prix et remboursement**

L'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour les produits de thérapie génique au sein de l'Union Européenne est un phénomène récent, marqué par l'approbation de Glybera® (alipogène tiparvovec), qui fut le premier traitement par thérapie génique autorisé au cours de l'année 2012. Cependant, cette autorisation de commercialisation n'est pas pour autant synonyme de disponibilité du produit pour le patient, ni même d'un remboursement systématique par les collectivités. Dans les pays européens, les nouvelles thérapies, quel qu'en soit le mécanisme d'action, doivent être évaluées au moyen d'un processus officiel d'évaluation des technologies de la santé (*Health Technology Assessment – HTA*), où il est nécessaire de convaincre les systèmes de santé nationaux au travers de plusieurs critères, justifiant notamment le fait qu'ils devraient investir dans ces produits généralement très onéreux, à condition que les avantages pour les patients sur le long terme en valent le coût. A titre d'exemple, la Haute Autorité de Santé a jugé insuffisant le service médical rendu (SMR) du Glybera® suite à sa demande de prise en charge par la solidarité nationale en novembre 2015 (100). Il est difficile dans ce cas de bénéficier de ce type de médicament, qui eut pendant un temps le statut de médicament le plus cher au monde (101). Depuis, le Glybera® a été retiré du marché en 2017, faute de rentabilité (102).

Comme de nombreux produits de thérapie génique, ou plus largement de thérapie innovante, le prix de commercialisation du Strimvelis® est au centre des débats. Le prix de l'injection unique fixé à 594.000€ ne permettrait pourtant pas, selon

le laboratoire GSK, de générer un retour sur investissement, prenant en considération les coûts de recherche et développement, par rapport au nombre extrêmement faible de patients à traiter par an en Europe. Le développement de ce traitement servirait en revanche à bâtir l'avenir, grâce aux moyens investis dans la toute nouvelle plate-forme de recherche issue de ce médicament, permettant de concentrer à l'avenir sur le développement de solutions thérapeutiques innovantes indiquées dans les maladies ultra-rares.

A titre de comparaison, nous pouvons nous appuyer sur le coût des autres alternatives thérapeutiques indiquées dans la prise en charge des enfants atteints de DICS-ADA, à savoir :

a) L'enzymothérapie de substitution

A la suite des problématiques énoncées précédemment, l'ERT est une solution qui ne devrait être utilisée qu'en attente de greffe allogénique de CSH ou de thérapie génique. Le traitement repose sur l'injection hebdomadaire à vie du produit afin de pallier au manque de l'ADA endogène et éliminer les métabolites toxiques. Le coût annuel du traitement par enzymothérapie de substitution (Adagen®) est estimé entre 200 000 \$ et 400 000 \$ US par patient (103).

b) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Afin de comparer de nouvelles thérapeutiques en termes de coût et d'efficacité, les instances en charge de l'évaluation utilisent généralement le rapport coût/efficacité (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER), permettant d'exprimer le coût par année de vie gagnée pondéré par la qualité de vie (*Quality Adjusted Life Years* – QALY). Cet exercice a été réalisé par un groupe de travail du « *National Institute for Health and Care Excellence* » (NICE) dans le cadre de l'évaluation du Strimvelis® en Angleterre.

Hypothèse de base	Strimvelis®	Greffe de CSH par donneur non apparenté HLA compatible	Greffe de CSH haploidentique
Coûts			
Produit	£505,000		
Procédure de présélection	£161	£45,127	£45,127
Hospitalisation/transplantation	£92,217	£81,973	£108,760
Sauvetage par PEG-ADA/transplantation	£339,955	£203,973	£815,893
Infection sévère	£12,786	£9310	£8600
Immunoglobulines intraveineuses	£17,977	£12,863	£15,147
GvHD	£635	£5089	£6376
Suivi du patient	£65,457	£46,792	£58,502
Déplacement jusqu'au SR-TIGET à Milan	£1412	£0	£0
Total	£1,035,601	£405,126	£1,058,405
Effets			
QALYs	31.3	22.8	19.7
Coût/Efficacité			
ICER par QALY gagnés		£74,430	Dominé

**Tableau 6: Comparaison des rapports coût/efficacité entre Strimvelis® et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'après l'évaluation du NICE. (104)**

Le **Tableau 6** représente les rapports coût/efficacité associés respectivement à l'utilisation du Strimvelis®, d'une allogreffe de CSH provenant d'un donneur HLA compatible non apparenté, et d'une allogreffe de CSH provenant d'un donneur haploidentique. Strimvelis® est indiqué en cas d'absence de donneur intrafamilial compatible, ce qui explique l'absence de ce comparateur dans cette analyse. On observe un ICER de £74,430 par QALY gagné pour Strimvelis® par rapport à allogreffe de CSH provenant d'un donneur compatible non apparenté, alors que la dernière solution faisant appel à une greffe de CSH provenant d'un donneur haploidentique est considérée comme dominée (coûtant plus cher, avec de moins bons résultats). Ainsi, bien que pouvant apparaître comme une solution plus chère qu'une greffe de CSH, le NICE démontre ici que le Strimvelis® permet *in fine* d'avoir une meilleure espérance

de vie en bonne santé, avec un surcoût acceptable pour les payeurs en comparaison à la greffe de CSH provenant d'un donneur compatible non apparenté.

La problématique liée au prix du Strimvelis® réside dans la potentielle impossibilité d'accès au traitement pour les patients. En effet, sans prise en charge par le système de santé, l'accès au traitement est alors compromis pour le patient, ce qui ne peut être acceptable dans le cas d'une thérapie curative dont la balance bénéfices/risques est en faveur du patient. Le Strimvelis® est obtenu à partir d'un procédé de fabrication complexe, qui nécessite des capacités de traitement cellulaire spécifiques et qui doit être réinjecté au patient dans un délai très court. Ainsi, seul le site de production de l'entreprise MolMed (Milan, Italie) a été approuvé pour la fabrication de cette thérapie génique à ce jour. Les patients éligibles au traitement et résidant dans d'autres pays européens doivent alors se rendre à Milan afin de pouvoir en bénéficier. Il est donc nécessaire de tenir compte des frais liés au voyage du patient et de sa famille dans le cas où celui-ci ne résiderait pas à proximité du centre de soins. Une action conjointe de l'hôpital *San Raffaele* et de la *Telethon Fondazione* a permis de mettre en place un service de conciergerie au bénéfice du patient et de sa famille lors des déplacements à Milan. Les services comprennent la prise en charge du voyage et de l'hébergement spécialisé (adapté aux patients immunodéprimés), et la mise à disposition d'un traducteur lors de l'hospitalisation pour les patients ne parlant pas italien. La *Telethon Fondazione* propose de prendre en charge le coût de ces services pour les familles ayant besoin d'une aide financière.

A l'heure actuelle, seuls l'Italie et l'Angleterre ont évalué et accepté la prise en charge du Strimvelis® dans le cadre du traitement des DICS-ADA. L'agence italienne du médicament (*Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA*) a approuvé le remboursement du Strimvelis® au prix de 594.000€ (105) moins de deux mois après sa commercialisation grâce à la mise en place d'une procédure d'évaluation accélérée. Cependant, prenant en considération le manque de recul sur l'efficacité à vie du traitement, il s'agit d'un accord qualifié de « *pay-to-perform* », acceptant de payer le traitement uniquement si celui-ci s'avère efficace. Plus récemment, le NICE donc jugé justifiée la prise en charge du Strimvelis® par le système de santé (**Tableau 6**), suite à

constitution d'un groupe de travail (*Evidence Review Group* – ERG) ayant pour objectif d'évaluer le Strimvelis® de manière indépendante sur la base de données cliniques et économiques (104).

## CONCLUSION

Le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase est un syndrome rare, caractérisé par une atteinte systémique impactant le fonctionnement du système immunitaire, mais aussi divers organes, pouvant favoriser l'apparition de séquelles irréversibles. L'errance diagnostique, le retard, ou l'absence de prise en charge thérapeutique engage le pronostic vital du nourrisson en seulement quelques mois après la naissance, suite aux complications infectieuses sévères et fréquentes qui en résultent. Dans l'attente d'un traitement curatif, l'instauration rapide d'un traitement de première ligne comme l'enzymothérapie de substitution permet de neutraliser la formation des métabolites toxiques, et de restaurer le fonctionnement du système immunitaire de l'enfant. Cependant, cette solution thérapeutique présente plusieurs limites, et son efficacité au long terme n'est pas démontrée à ce jour. Ainsi, l'instauration d'un traitement en relai par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou par thérapie génique est à envisager afin d'améliorer d'une part le pronostic de survie du patient avec un minimum de complications irréversibles, mais aussi pour améliorer sa qualité de vie ainsi que celle de ses proches.

La mise à disposition d'un traitement « sur mesure » avec Strimvelis® apparaît alors comme une solution innovante, efficace, et pérenne pour ces jeunes enfants atteints de DICS-ADA. La modification des propres cellules du patient par transduction permet de s'affranchir des principales problématiques rencontrées lors d'une allogreffe de CSH, notamment au travers du risque de réaction du greffon contre l'hôte, tout en s'affranchissant également de la nécessité de trouver un donneur compatible. Une seule injection suffit pour permettre l'intégration de la séquence d'ADN manquante dans les cellules souches hématopoïétiques du patient, traitant ainsi le problème à la racine, et favorisant le renouvellement des lignées sanguines dont le défaut de synthèse de l'ADA aura été corrigé.

Faisant suite aux recherches préliminaires sur la thérapie génique appliquée aux DICS-ADA, le partenariat instauré entre acteurs académiques et industriels a permis de créer une synergie dans les étapes de développement, de production et de

commercialisation du Strimvelis®. L'autorisation de mise sur le marché de ce traitement par l'EMA en 2016 apparaît alors comme la consécration de dizaines d'années de travail sur le sujet, offrant un nouveau paradigme de traitements curatifs reconnus par la communauté médicale mondiale. Le schéma de prise en charge d'un patient candidat reste cependant contraignant, nécessitant le déplacement de l'enfant et de sa famille dans un hôpital spécialisé basé à Milan. L'impact financier nécessaire aux déplacements est à ajouter au coût du produit en lui-même, inabordable pour la majorité des patients en l'absence de prise en charge par la collectivité. Des stratégies innovantes sont alors nécessaires pour permettre un accès mondial à ces traitements et garantir une équité de traitement pour tous les patients. La généralisation et la multiplication des techniques de thérapie génique devraient permettre de réduire les coûts de traitement au cours du temps.

Enfin, la faible population de patients actuellement traités et le caractère récent de cette solution thérapeutique rend difficile l'interprétation des résultats concernant l'efficacité et la sécurité au long terme. Il est alors nécessaire d'effectuer un suivi rigoureux des patients tout au long de leur vie, afin de prévenir la survenue de complications. L'apparition récente d'un cas de leucémie chez un patient traité par Strimvelis® soulève des interrogations quant au choix du vecteur (gamma-rétroviral), connu pour des faits similaires de mutagénèse dans le traitement de patients atteints de DICS lié à l'X. Des adaptations en termes de méthodes et de technologies seront certainement nécessaires à l'avenir, avec une évolution des normes dans un contexte innovant et évolutif. Ce traitement représente donc un réel espoir pour les enfants atteints de DICS-ADA, tout en permettant d'ouvrir la voie vers la généralisation de l'utilisation de la thérapie génique dans le traitement de maladies complexes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Alliance maladies rares [Internet]. [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.alliance-maladies-rares.org/les-maladies-rares/definition-et-chiffres-cles/>
2. EMA - Approval of a new gene therapy treatment for children with ultra rare immune disorder [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-gene-therapy-treatment-children-ultra-rare-immune-disorder-recommended-approval>
3. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwissen HJ. Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet Lond Engl*. 18 nov 1972;2(7786):1067-9.
4. Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. Autoimmune dysregulation and purine metabolism in adenosine deaminase deficiency. *Front Immunol*. 2012;3:265.
5. Paul M, Grover V, Mukhopadhyay A. Merits of HPLC-based method over spectrophotometric method for assessing the kinetics and inhibition of mammalian adenosine deaminase. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 1 sept 2005;822:146-53.
6. Blackburn MR, Thompson LF. Adenosine deaminase deficiency: unanticipated benefits from the study of a rare immunodeficiency. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 févr 2012;188(3):933-5.
7. Blackburn MR, Kellems RE. Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol*. 2005;86:1-41.
8. Kizaki H, Suzuki K, Tadakuma T, Ishimura Y. Adenosine receptor-mediated accumulation of cyclic AMP-induced T-lymphocyte death through internucleosomal DNA cleavage. *J Biol Chem*. 25 mars 1990;265(9):5280-4.
9. Huang S, Apasov S, Koshiba M, Sitkovsky M. Role of A2a extracellular adenosine receptor-mediated signaling in adenosine-mediated inhibition of T-cell activation and expansion. *Blood*. 15 août 1997;90(4):1600-10.
10. Whitmore KV, Gaspar HB. Adenosine Deaminase Deficiency - More Than Just an Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016;7:314.
11. Cassani B, Mirolo M, Cattaneo F, Benninghoff U, Hershfield M, Carlucci F, et al. Altered intracellular and extracellular signaling leads to impaired T-cell functions in ADA-SCID patients. *Blood*. 15 avr 2008;111(8):4209-19.
12. Benveniste P, Cohen A. p53 expression is required for thymocyte apoptosis induced by adenosine deaminase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 août 1995;92(18):8373-7.

13. Apasov SG, Blackburn MR, Kellems RE, Smith PT, Sitkovsky MV. Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signaling. *J Clin Invest.* juill 2001;108(1):131-41.
14. Van De Wiele CJ, Vaughn JG, Blackburn MR, Ledent CA, Jacobson M, Jiang H, et al. Adenosine kinase inhibition promotes survival of fetal adenosine deaminase-deficient thymocytes by blocking dATP accumulation. *J Clin Invest.* août 2002;110(3):395-402.
15. Hirschhorn R, Grunebaum E, Roifman C, Candotti F. Immunodeficiency Due to Defects of Purine Metabolism: Territorial Administration under Attack in Orleans and Washington [Internet]. *Primary Immunodeficiency Diseases.* Oxford University Press; [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195389838.001.0001/med-9780195389838-chapter-14>
16. Bradford KL, Moretti FA, Carbonaro-Sarracino DA, Gaspar HB, Kohn DB. Adenosine Deaminase (ADA)-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (SCID): Molecular Pathogenesis and Clinical Manifestations. *J Clin Immunol.* oct 2017;37(7):626-37.
17. Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/>
18. Gaspar HB. Bone marrow transplantation and alternatives for adenosine deaminase deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* mai 2010;30(2):221-36.
19. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn Screening for SCID and T Cell Lymphopenia in California: Results of the First Two Years. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2013;132(1):140-50.
20. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in 11 Screening Programs in the United States. *JAMA.* 20 août 2014;312(7):729-38.
21. van der Spek J, Groenwold RHH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol.* 2015;35(4):416-30.
22. Rogers MH, Lwin R, Fairbanks L, Gerritsen B, Gaspar HB. Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *J Pediatr.* juill 2001;139(1):44-50.
23. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2):S182-94.

24. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 24 2018;13(1):65.
25. Giraud A, Lavocat M-P, Cremillieux C, Patural H, Thouvenin S, David A, et al. [Adenosine deaminase 1 deficiency, an inborn error of metabolism underlying a severe form of combined immunodeficiency]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juin 2015;22(6):630-5.
26. Titman P, Pink E, Skucek E, O'Hanlon K, Cole TJ, Gaspar J, et al. Cognitive and behavioral abnormalities in children after hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital immunodeficiencies. *Blood.* 1 nov 2008;112(9):3907-13.
27. Hirschhorn R, Martiniuk F, Rosen FS. Adenosine deaminase activity in normal tissues and tissues from a child with severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase deficiency. *Clin Immunol Immunopathol.* mars 1978;9(3):287-92.
28. Tanaka C, Hara T, Suzaki I, Maegaki Y, Takeshita K. Sensorineural deafness in siblings with adenosine deaminase deficiency. *Brain Dev.* août 1996;18(4):304-6.
29. Cederbaum SD, Kaitila I, Rimoin DL, Stiehm ER. The chondro-osseous dysplasia of adenosine deaminase deficiency with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr.* nov 1976;89(5):737-42.
30. Manson D, Diamond L, Oudjhane K, Hussain FB, Roifman C, Grunebaum E. Characteristic scapular and rib changes on chest radiographs of children with ADA-deficiency SCIDS in the first year of life. *Pediatr Radiol.* mars 2013;43(5):589-92.
31. Ratech H, Greco MA, Gallo G, Rimoin DL, Kamino H, Hirschhorn R. Pathologic findings in adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. I. Kidney, adrenal, and chondro-osseous tissue alterations. *Am J Pathol.* juill 1985;120(1):157-69.
32. Sauer AV, Mrak E, Hernandez RJ, Zacchi E, Cavani F, Casiraghi M, et al. ADA-deficient SCID is associated with a specific microenvironment and bone phenotype characterized by RANKL/OPG imbalance and osteoblast insufficiency. *Blood.* 8 oct 2009;114(15):3216-26.
33. Kaitila I, Rimoin DL, Cedarbaum SD, Stiehm ER, Lachman RS. Chondroosseous histopathology in adenosine deaminase deficient combined immunodeficiency disease. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1976;12(6):115-21.
34. Booth C, Algar VE, Xu-Bayford J, Fairbanks L, Owens C, Gaspar HB. Non-infectious lung disease in patients with adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* juin 2012;32(3):449-53.

35. Grunebaum E, Cutz E, Roifman CM. Pulmonary alveolar proteinosis in patients with adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2012;129(6):1588-93.
36. Köhl JS, Schwarz K, Münch A, Schmutz M, Pekrun A, Meisel C, et al. Hyperbilirubinemia and rapid fatal hepatic failure in severe combined immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID). *Klin Padiatr.* mars 2011;223(2):85-9.
37. Bollinger ME, Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Schwarz K, Hershfield MS, Lederman HM. Brief report: hepatic dysfunction as a complication of adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 23 mai 1996;334(21):1367-71.
38. Wakamiya M, Blackburn MR, Jurecic R, McArthur MJ, Geske RS, Cartwright J, et al. Disruption of the adenosine deaminase gene causes hepatocellular impairment and perinatal lethality in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 25 avr 1995;92(9):3673-7.
39. Migchielsen AA, Breuer ML, Hershfield MS, Valerio D. Full genetic rescue of adenosine deaminase-deficient mice through introduction of the human gene. *Hum Mol Genet.* oct 1996;5(10):1523-32.
40. Blackburn MR, Datta SK, Kellems RE. Adenosine deaminase-deficient mice generated using a two-stage genetic engineering strategy exhibit a combined immunodeficiency. *J Biol Chem.* 27 févr 1998;273(9):5093-100.
41. Nikolajeva O, Worth A, Hague R, Martinez-Alier N, Smart J, Adams S, et al. Adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency presenting as atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Clin Immunol.* mai 2015;35(4):366-72.
42. Gennery A, Cant A. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol.* mars 2001;54(3):191-5.
43. Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Daniels S, Toutain S, Hershfield MS. Adenosine deaminase deficiency: genotype-phenotype correlations based on expressed activity of 29 mutant alleles. *Am J Hum Genet.* oct 1998;63(4):1049-59.
44. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood.* 17 mars 2011;117(11):3243-6.
45. Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal au déficit immunitaire combiné sévère en France par quantification des TRECs (T-cell receptor excision circles) - Feuille de route [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2866980/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-en-france-par-quantification-des-trecs-t-cell-receptor-excision-circles-feuille-de-route](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2866980/fr/evaluation-a-priori-de-l-extension-du-depistage-neonatal-au-deficit-immunitaire-combine-severe-en-france-par-quantification-des-trecs-t-cell-receptor-excision-circles-feuille-de-route)

46. DEPISTREC : Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique du dépistage néonatal généralisé des Déficits Immunitaires Combinés Sévères (DICS) par quantification des TREC<sub>s</sub> sur cartes de Guthrie [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.urc-eco.fr/DEPISTREC-Evaluation-de-l-utilite>
47. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallié S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2019;202:33-9.
48. Test génétique de porteur qCarrier - Techniques complémentaires [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.girexx.fr/services/techniques-complementaires/test-genetique>
49. Kohn DB, Hershfield MS, Puck JM, Aiuti A, Blincoe A, Gaspar HB, et al. Consensus approach for the management of severe combined immune deficiency caused by adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):852-63.
50. Physiologie de l'hématopoïèse - Cours soignants [Internet]. EspaceSoignant.com. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/physiologie-hematopoiese>
51. Hassan A, Booth C, Brightwell A, Allwood Z, Veys P, Rao K, et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood.* 25 oct 2012;120(17):3615-24; quiz 3626.
52. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet Lond Engl.* 15 févr 2003;361(9357):553-60.
53. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Höning M, Lankester AC, Buckley RH, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2014;134(4):935-943.e15.
54. Chan B, Wara D, Bastian J, Hershfield MS, Bohnsack J, Azen CG, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol Orlando Fla.* nov 2005;117(2):133-43.
55. Serana F, Sottini A, Chiarini M, Zanotti C, Ghidini C, Lanfranchi A, et al. The different extent of B and T cell immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapies in SCID patients with adenosine

deaminase deficiency. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 déc 2010;185(12):7713-22.

56. Chaffee S, Mary A, Stiehm ER, Girault D, Fischer A, Hershfield MS. IgG antibody response to polyethylene glycol-modified adenosine deaminase in patients with adenosine deaminase deficiency. *J Clin Invest*. mai 1992;89(5):1643-51.

57. Lainka E, Hershfield MS, Santisteban I, Bali P, Seibt A, Neubert J, et al. Polyethylene Glycol-Conjugated Adenosine Deaminase (ADA) Therapy Provides Temporary Immune Reconstitution to a Child with Delayed-Onset ADA Deficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. juill 2005;12(7):861-6.

58. Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, Buckley R, Hoenig M, Mahlaoui N, et al. Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). *Clin Immunol Orlando Fla*. mai 2007;123(2):139-47.

59. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science*. 20 oct 1995;270(5235):475-80.

60. Carbonaro DA, Zhang L, Jin X, Montiel-Equihua C, Geiger S, Carmo M, et al. Preclinical demonstration of lentiviral vector-mediated correction of immunological and metabolic abnormalities in models of adenosine deaminase deficiency. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. mars 2014;22(3):607-22.

61. Gaspar HB, Buckland K, Carbonaro DA, Shaw K, Barman P, Davila A, et al. C-8. Immunological and Metabolic Correction After Lentiviral Vector Gene Therapy for ADA Deficiency. *Mol Ther*. mai 2015;23:S102-3.

62. New horizons in the Management of ADA-SCID. Independent education in Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency. [Internet]. ADA SCID. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ada-scid.online/welcome-editorial-board/>

63. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Pajno R, Barzaghi F, Giannelli S, et al. Update on the safety and efficacy of retroviral gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *Blood*. 07 2016;128(1):45-54.

64. UPDATED! EBMT/ESID GUIDELINES FOR HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PI / Resources / Inborn Errors Working Party (IEWP) / Working Parties / Home - Esid [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UPDATED!-EBMT-ESID-GUIDELINES-FOR-HAEMATOPOIETIC-STEM-CELL-TRANSPLANTATION-FOR-PI>

65. Strimvelis® Treatment process [Internet]. Strimvelis. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.strimvelis.co.uk/treatment-process/>
66. Alessandrini M, Krause K-H, Speck RF, Pepper MS. Transplantation of gene-modified haematopoietic stem cells: Application and clinical considerations. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 10 sept 2019;109(8b):64-9.
67. Anonymous. Strimvelis [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/strimvelis>
68. The EU Tissue and Cell Directives [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.eshre.eu/Europe/European-Union/Legislation-EUTCD>
69. Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of Escherichia coli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* oct 1972;69(10):2904-9.
70. Boulaiz H, Marchal JA, Prados J, Melguizo C, Aránega A. Non-viral and viral vectors for gene therapy. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr.* 2 sept 2005;51(1):3-22.
71. Temin HM, Mizutani S. RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature.* 27 juin 1970;226(5252):1211-3.
72. Shaw KL, Garabedian E, Mishra S, Barman P, Davila A, Carbonaro D, et al. Clinical efficacy of gene-modified stem cells in adenosine deaminase-deficient immunodeficiency. *J Clin Invest.* 1 mai 2017;127(5):1689-99.
73. Section 13 : Pharmacovigilance (Articles R5121-150 à R5121-201) - Légifrance [Internet]. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190672/2004-08-08/#LEGISCTA000006190672](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190672/2004-08-08/#LEGISCTA000006190672)
74. Cicalese MP, Ferrua F, Castagnaro L, Rolfe K, De Boever E, Reinhardt RR, et al. Gene Therapy for Adenosine Deaminase Deficiency: A Comprehensive Evaluation of Short- and Medium-Term Safety. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 07 2018;26(3):917-31.
75. Stirnadel-Farrant H, Kudari M, Garman N, Imrie J, Chopra B, Giannelli S, et al. Gene therapy in rare diseases: the benefits and challenges of developing a patient-centric registry for Strimvelis in ADA-SCID. *Orphanet J Rare Dis.* 06 2018;13(1):49.
76. Bordignon C, Notarangelo LD, Nobili N, Ferrari G, Casorati G, Panina P, et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science.* 20 oct 1995;270(5235):470-5.

77. Otsu M, Yamada M, Nakajima S, Kida M, Maeyama Y, Hatano N, et al. Outcomes in two Japanese adenosine deaminase-deficiency patients treated by stem cell gene therapy with no cytoreductive conditioning. *J Clin Immunol*. mai 2015;35(4):384-98.
78. Gaspar HB, Bjorkegren E, Parsley K, Gilmour KC, King D, Sinclair J, et al. Successful reconstitution of immunity in ADA-SCID by stem cell gene therapy following cessation of PEG-ADA and use of mild preconditioning. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. oct 2006;14(4):505-13.
79. Orchard Therapeutics. ADA Gene Transfer Into Hematopoietic Stem/Progenitor Cells for the Treatment of ADA-SCID [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 juill [cité 9 déc 2020]. Report No.: NCT00598481. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00598481>
80. Orchard Statement on Strimvelis®, a Gammaretroviral Vector-Based Gene Therapy for ADA-SCID | Orchard Therapeutics [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://ir.orchard-tx.com/news-releases/news-release-details/orchard-statement-strimvelisr-gammaretroviral-vector-based-gene/>
81. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. 20 years of gene therapy for SCID. *Nat Immunol*. juin 2010;11(6):457-60.
82. GUIDELINE ON SAFETY AND EFFICACY FOLLOW-UP - RISK MANAGEMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS. 2008;22.
83. Anonymous. Follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products>
84. OMS | Résumé [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/whr/2003/overview/fr/index2.html>
85. Telethon Fondazione [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.telethon.it/en>
86. San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy - HSR Research [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://research.hsr.it/en/institutes/san-raffaele-telethon-institute-for-gene-therapy.html>
87. Bordignon: «La terapia genica ci allungherà la vita (ma non troppo)» [Internet]. *Corriere della Sera*. 2018 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://corriereinnovazione.corriere.it/2018/09/14/bordignon-la-terapia-genica-ci-allunghera-vita-ma-non-troppo-d67a80ee-b806-11e8-b9e5-0b431d882227.shtml>

88. Biologics AGC. AGC to Complete the Acquisition of MolMed on July 31, 2020 [Internet]. [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/agc-to-complete-the-acquisition-of-molmed-on-july-31-2020-301099750.html>
89. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* 2017;9(6):737-40.
90. Ferrari G, Rossini S, Giavazzi R, Maggioni D, Nobili N, Soldati M, et al. An in vivo model of somatic cell gene therapy for human severe combined immunodeficiency. *Science.* 15 mars 1991;251(4999):1363-6.
91. Aiuti A, Slavin S, Aker M, Ficara F, Deola S, Mortellaro A, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science.* 28 juin 2002;296(5577):2410-3.
92. Aiuti A, Cattaneo F, Galimberti S, Benninghoff U, Cassani B, Callegaro L, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 29 janv 2009;360(5):447-58.
93. Anonymous. Legal framework: Advanced therapies [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapies/legal-framework-advanced-therapies>
94. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. :19.
95. Advanced Therapy Medicinal Products: How to Bring Cell-Based Medicinal Products Successfully to the Market - Report from the CAT-DGTI-GSCN Workshop at the DGTI Annual Meeting 2014 - FullText - Transfusion Medicine and Hemotherapy 2015, Vol. 42, No. 3 - Karger Publishers [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/Fulltext/382107>
96. European Medicines Agency (EMA) Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) Approvals [Internet]. PharmaBoardroom. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmaboardroom.com/facts/european-medicines-agency-ema-advanced-therapy-medicinal-product-atmp-approvals/>
97. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins - APHP DAJDP [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/reglement-ce-no-1412000-du-parlement-europeen-et-du-conseil-du-16-decembre-1999-concernant-les-medicaments-orphelins/>

98. Anonymous. EU/3/05/313 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu305313>
99. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Strimvelis (autologous CD34+ cells transfected with retroviral vector containing adenosine deaminase gene) for the treatment of severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency (ADA-SCID). :2.
100. GLYBERA (alipogène tiparvovec), thérapie génique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2579395/fr/glybera-alipogene-tiparvovec-therapie-genique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579395/fr/glybera-alipogene-tiparvovec-therapie-genique)
101. Morrison C. \$1-million price tag set for Glybera gene therapy. Nat Biotechnol. mars 2015;33(3):217-8.
102. étrangères M de l'Europe et des A. La FDA autorise pour la première fois la mise sur le marché d'un traitement de thérapie génique aux USA [Internet]. France Diplomatie - Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. [cité 11 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/diplomatie-scientifique-et-universitaire/veille-scientifique-et-technologique/etats-unis/article/la-fda-autorise-pour-la-premiere-fois-la-mise-sur-le-marche-d-un-traitement-de>
103. Kohn DB, Gaspar HB. How We Manage Adenosine Deaminase-Deficient Severe Combined Immune Deficiency (ADA SCID). J Clin Immunol. mai 2017;37(4):351-6.
104. South E, Cox E, Meader N, Woolacott N, Griffin S. Strimvelis® for Treating Severe Combined Immunodeficiency Caused by Adenosine Deaminase Deficiency: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Highly Specialised Technology Evaluation. Pharmacoeconomics - Open. juin 2019;3(2):151-61.
105. 3 The technology | Strimvelis for treating adenosine deaminase deficiency—severe combined immunodeficiency | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst7/chapter/3-The-technology>

## Annexe I : Communication des laboratoires Orchard Therapeutics sur l'apparition d'une leucémie chez un patient ayant été traité par Strimvelis®.



### **Orchard Statement on Strimvelis®, a Gammaretroviral Vector-Based Gene Therapy for ADA-SCID**

October 30, 2020

October 30, 2020

Orchard Therapeutics was notified earlier this week that a patient treated under a compassionate use program in 2016 with Strimvelis®, a gammaretroviral vector-based gene therapy approved by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of ADA-SCID, has been diagnosed with lymphoid T-cell leukemia. Preliminary findings suggest this diagnosis may be attributable to an insertional event related to treatment with Strimvelis. The patient is undergoing treatment for the leukemia at a specialty center, and we are conducting a full investigation to determine potential causality. Our thoughts are with the patient and family during this time.

Leukemia arising from the insertion of gammaretroviral vectors into the genome, a process known as insertional oncogenesis (or mutagenesis), is a known risk factor for gammaretroviral vector-based gene therapy and is described in the Strimvelis product information as a potential risk of treatment.

Strimvelis is the only gammaretroviral vector-based gene therapy in Orchard's portfolio. Each of Orchard's other pipeline therapies employ a self-inactivating (SIN) lentiviral vector-based approach that has been specifically designed to avoid insertional oncogenesis after administration. No evidence of insertional oncogenesis related to lentiviral vector-based hematopoietic stem cell (HSC) gene therapy has been reported in any indication.

Patient safety continues to be our highest priority, and Orchard has notified EMA and relevant local European regulatory authorities of this adverse event. Sixteen patients have been treated with Strimvelis since its approval in 2016, and no additional patients will be treated with the therapy before the investigation is complete. The company will determine the future of Strimvelis following discussions with relevant stakeholders and will provide further updates as appropriate.

For more information about Strimvelis, see the EMA [website](#).

## Annexe II : Etiquetage, emballage extérieur et conditionnement primaire du Strimvelis®.

### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### EMBALLAGE EXTERIEUR

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Strimvelis 1-10 millions de cellules/ml dispersion pour perfusion.

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Fraction cellulaire autologue enrichie en CD34<sup>+</sup> contenant des cellules CD34<sup>+</sup> dérivées de la moelle osseuse, transduites avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène ADA humain avec une concentration de 1-10 millions de cellules CD34<sup>+</sup>/ml.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : Chlorure de sodium

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion pour perfusion.

Nombre de poches de perfusion:

Nombre total de cellules : x 10<sup>6</sup>

Cellules CD34<sup>+</sup>/kg : x 10<sup>6</sup>

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour voie intraveineuse.

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Pour usage autologue uniquement

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

Exp.: {JJ MMM AA} {hh:mm}

#### 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre 15 et 30 °C.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Ce médicament contient des cellules génétiquement modifiées. Tout médicament non utilisé doit être éliminé selon les réglementations locales en matière de biosécurité.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
les Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/16/1097/001

**13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot :  
Identifiant du patient :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Sans objet.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**POCHE DE PERFUSION**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Strimvelis 1-10 millions de cellules/ml dispersion pour perfusion.

Pour voie intraveineuse.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

Exp.: {JJ MMM AA} {hh:mm}

**4. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT**

Lot :

Identifiant du patient :

Poche numéro :

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

Nombre total de cellules :       x 10<sup>6</sup>

Cellules CD34<sup>+</sup>/kg :               x 10<sup>6</sup>

**6. AUTRE**

Pour usage autologue uniquement

---

**Nom - Prénoms** : Mastain Thibault, Pascal

**Titre de la thèse :**

**Utilisation de la médecine personnalisée dans le traitement des maladies rares : Exemple du Strimvelis®**

---

**Résumé de la thèse :**

Le déficit immunitaire combiné sévère causé par un déficit en adénosine désaminase est une maladie rare dont les manifestations cliniques surviennent au cours des premiers mois de vie du nourrisson. En l'absence de prise en charge rapide et adaptée, l'espérance de vie de ces patients ne dépasse pas 1 an. Le Strimvelis®, médicament de thérapie génique composé de cellules autologues CD34+ transduites, est une solution thérapeutique innovante permettant de restaurer durablement les capacités immunitaires du patient atteint. Autorisé en Europe depuis 2016, ce traitement personnalisé est le résultat d'une joint-venture réussie entre plusieurs acteurs, académiques et industriels : la *Telethon Fondazione*, l'hôpital *San Raffaele*, et le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline.

---

**MOTS CLÉS :**

DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE – ADENOSINE DESAMINASE -  
STRIMVELIS – MALADIE RARE – THERAPIE GENIQUE – SYSTEME IMMUNITAIRE

---

**JURY**

**PRÉSIDENT** : Monsieur le Professeur Gaël GRIMANDI

**ASSESEURS** : Monsieur le Professeur Stéphane BIRKLE, Directeur de thèse  
Madame le Docteur Catherine DIVE-POULETTY

---

**Adresse de l'auteur** : 11 Faubourg Sainte-Anne, GUERANDE (44350)