



Audiogene, le premier essai clinique de thérapie génique en France qui vise à soigner la surdité de l'enfant

L'objectif de cette étude clinique, qui vient de recevoir l'autorisation de lancement en France, est d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un nouveau médicament de thérapie génique chez des enfants sourds profonds âgés de 6 mois à 31 mois. Audiogene a été développé par un consortium français qui regroupe des équipes de l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur, du service ORL et du Centre de Recherche en Audiologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades - AP-HP ainsi que de Sensorion et de la Fondation Pour l'Audition. L'étude a également été soumise dans d'autres pays européens et l'évaluation est en cours.

Audiogene est le premier essai clinique en France visant à tester un médicament de thérapie génique, le SENS-501, développé par la Biotech Sensorion, pour traiter chez des enfants une surdité héréditaire, dite DFNB9, due à des mutations du gène OTOF qui code la protéine appelée otoferline. Aujourd'hui la prise en charge habituelle de cette surdité est l'implantation cochléaire bilatérale.

L'objectif de ce traitement est de restaurer l'audition. Concrètement, une copie du gène normal de l'otoferline sera injectée au niveau de l'oreille interne déficiente des enfants. Le médicament SENS-501 devrait permettre de corriger l'anomalie génétique des cellules de l'oreille interne des enfants malades et de restaurer leur fonctionnement et ainsi l'audition.

L'étude clinique consistera à tester dans un premier temps deux doses de SENS-501 afin de sélectionner celle qui sera optimale pour la poursuite de l'essai.

En pratique, **le médicament de thérapie génique SENS-501** sera injecté directement dans l'oreille interne de l'enfant avec une surdité DFNB9. Cette injection se fait au niveau de la fenêtre ronde de l'oreille interne de façon similaire à la chirurgie pratiquée pour l'implantation cochléaire. L'intervention sera réalisée sous anesthésie générale, et par un chirurgien ORL référent. Le médicament sera administré à l'aide d'un système d'injection, développé en partenariat avec la société EVEON, pour maîtriser précisément la dose injectée et préserver les structures de l'oreille interne.

Cette thérapie génique pour les patients sourds avec un déficit en otoferline a été développée **dans le cadre du projet RHU AUDINNOVE, un consortium** composé de chercheurs de l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur, de médecins du service ORL et du Centre de Recherche en Audiologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades - AP-HP ainsi que les équipes de Sensorion et de la Fondation Pour l'Audition.

Un travail collectif qui enthousiasme les parties prenantes d'AUDINNOVE :

Denis Le Squer, directeur général de la Fondation Pour l'Audition déclare : « Le lancement de l'essai clinique Audiogene est une avancée majeure pour les enfants avec une surdité DFNB9 et leurs parents. Il est également porteur d'espoir pour les personnes avec des surdités génétiques. Nous sommes très fiers que notre soutien de longue date à l'innovation française et aux équipes du Professeur Petit à l'Institut de l'Audition, centre de l'Institut Pasteur, et du Professeur Loundon, au Centre Clinique de Recherche en Audiologie Pédiatrique à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, se traduise aujourd'hui par un essai. »



Alain Chédotal, président du conseil scientifique de la Fondation Pour l'Audition : « Le lancement du 1^{er} essai clinique de thérapie génique pour une surdité en France est une étape majeure pour la Fondation Pour l'Audition qui a soutenu ce projet depuis le début. Il concrétise notre action scientifique et médicale au plus haut niveau et positionne notre pays comme un acteur incontournable du domaine au niveau international. Il incarne également notre ambition forte d'accélérer le développement des thérapies pour les personnes concernées. »

Nawal Ouzren, directrice générale de Sensorion, déclare : « Le lancement de l'essai clinique Audiogene est une étape décisive du programme de développement de SENS-501, candidat-médicament pionnier dans le champ des thérapies géniques destinées à guérir les surdités d'origine génétique. Nous nous réjouissons de poursuivre notre collaboration avec l'équipe de la Fondation pour l'Audition, les équipes de recherche de l'Institut de l'Audition et l'équipe clinique du Centre de Recherche en Audiologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, au sein du consortium Audinnove. En réunissant en son sein des acteurs de premier plan, ce consortium compte aujourd'hui parmi les quelques acteurs leaders, dans le monde, capables de faire aboutir une révolution technologique et médicale porteuse d'espoir pour tous les enfants atteints de troubles de l'audition congénitaux ».

Natalie Loundon, directrice du Centre de Recherche en Audiologie Pédiatrique, oto-rhino-laryngologiste pédiatrique et chirurgien de la tête et du cou, Necker-Enfants malades - AP-HP, à l'initiative de l'étude clinique Audiogene, commente : « Ce projet est incroyablement innovant, et constitue une première dans le domaine, ouvrant de grands espoirs chez les patients ayant une surdité. Ce projet annonce une véritable révolution dans la prise en charge future des patients sourds. Pour cette étude, les patients DFNB9 pourront bénéficier d'une alternative à l'implantation cochléaire. Nous travaillons déjà aussi à l'élargissement des indications vers d'autres causes de surdité ».

Christine Petit, professeur à l'Institut Pasteur et professeur émérite au Collège de France, ajoute : « Cet essai clinique, qui vise à corriger le déficit d'un gène responsable de la surdité congénitale afin de restaurer l'audition, repose sur les recherches pionnières menées à l'Institut Pasteur dans notre laboratoire « génétique et physiologie de l'audition », allant de l'identification des gènes responsables suivie du décryptage des mécanismes défectueux, jusqu'à la mise en évidence de la réversion possible des pertes auditives en laboratoire. Pour la surdité DFNB9, c'est un parcours d'une vingtaine d'années de recherche. Audiogene marque le groupement d'un ensemble d'expertises pour porter ces avancées jusqu'aux malentendants. À ce jour, il n'existe aucun traitement des surdités. Le succès de cet essai clinique, devrait agir tel un catalyseur sur la recherche de solutions thérapeutiques pour tout un ensemble d'atteintes auditives comme vestibulaires pour lesquelles la demande est considérable ».

Anne-Lise Giraud, directrice de l'Institut de l'Audition, centre de l'Institut Pasteur, conclut : « L'Institut de l'Audition se réjouit de cette grande première à laquelle ses équipes, notamment celles de Christine Petit et Saaid Safieddine, ont largement contribué, en permettant la traduction de la recherche fondamentale en application thérapeutique ».

De nombreuses innovations technologiques

Pour qu'un gène pénètre dans les cellules de l'oreille interne, il doit être transporté par un vecteur viral capable de traverser la membrane des cellules : il s'agit ici de virus adéno-associé (AAV). Le gène *OTOF* étant trop grand, il est divisé en deux fragments d'ADN, chacun transporté par un AAV, qui pourront s'assembler à l'intérieur des cellules de l'oreille interne. On parle de technique de double AAV. Ces vecteurs AAV inoffensifs et non pathogènes sont fiables, bien connus et ne provoquent pas de maladies. Ils sont fabriqués selon les plus hauts standards industriels en vigueur, sont approuvés par



les autorités de santé pour une utilisation chez l'homme. Certains sont déjà utilisés avec succès et sont commercialisés en tant que traitement.

Ce travail a été soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche qui finance le programme France 2030 nommé RHU AUDINNOVE, ANR-18-RHUS-0007.

À propos de La Fondation Pour l'Audition :

Créée en 2010 sous la forme d'une association de préfiguration par trois chirurgiens ORL sous l'impulsion de Françoise Bettencourt Meyers, Jean-Pierre Meyers et la Fondation Bettencourt Schueller, la Fondation Pour l'Audition est **depuis 2015 reconnue d'utilité publique** et œuvre au quotidien pour faire avancer la cause de la santé auditive. Cet héritage imprègne la marque d'une culture de l'action de terrain, concrète et positive. Une action qui vise à soutenir la recherche scientifique et médicale, éveiller les consciences, briser le tabou et changer le regard porté sur les sourds, les malentendants et leurs proches. La Fondation Pour l'Audition souhaite créer des synergies en rassemblant les talents pour faire progresser la santé auditive et aider les personnes sourdes, les malentendants et leurs proches à mieux vivre au quotidien. La mission de la fondation est triple : soutenir la recherche et l'innovation, améliorer le quotidien des personnes sourdes, malentendantes et leurs proches, mais aussi mobiliser l'opinion à travers la prévention et la sensibilisation pour protéger le capital auditif de chacun. <https://www.fondationpourl audition.org>

Contact presse :

Léonard Francelet

leonard.francelet@pouurlaudition.org

07 87 81 83 01

A propos de l'AP-HP

Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 38 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université Paris Cité ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université Paris Cité ; AP-HP. Université Paris-Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte huit instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE, FORoSIGHT, PROMETHEUS, InovAND, Re-Connect, THEMA) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 850 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année plus de 11 000 publications scientifiques et près de 4 400 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP qui agit en lien direct avec les soignants afin de soutenir l'organisation des soins, le personnel hospitalier et la recherche au sein de l'AP-HP. www.aphp.fr

A propos de l'Institut Pasteur

Fondation reconnue d'utilité publique, créée par décret en 1887 à l'initiative de Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale de renommée internationale. Pour mener sa mission dédiée à la lutte contre les maladies, en France et dans le monde, l'Institut Pasteur développe ses activités dans quatre domaines : recherche, santé publique, formation et développement des applications de la recherche. Leader mondial reconnu dans le domaine des maladies infectieuses, de la microbiologie et de l'immunologie, l'Institut Pasteur se consacre à l'étude de la biologie du vivant. Ses travaux portent ainsi sur les maladies infectieuses émergentes, la résistance aux antimicrobiens, certains cancers, les maladies neurodégénératives et les pathologies de la connectivité cérébrale. Pour renforcer l'excellence de ses

Contact presse : Agence F

Camille Vizioz-Brami - Camille.brami@agencef.com



recherches, l'Institut Pasteur dispose et développe un environnement technologique de très haut niveau, comme en nano-imagerie ou en biologie computationnelle et intelligence artificielle. Depuis sa création, 10 chercheurs travaillant au sein de l'Institut Pasteur ont reçu le prix Nobel de médecine, les derniers en 2008 à titre de reconnaissance de leur découverte en 1983 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du sida.

L'Institut Pasteur est un des membres du Pasteur Network, un réseau mondial de plus de 30 membres sur les cinq continents, unis par des valeurs pasteurienues communes, qui contribuent à l'amélioration de la santé humaine.

Depuis le 1er juillet 2021, l'Institut Pasteur est un organisme de recherche partenaire d'Université Paris Cité.

www.pasteur.fr

L'Institut de l'Audition, Centre de l'Institut Pasteur, créé à l'initiative de la Fondation Pour l'Audition, et de l'Institut Pasteur. Centre de recherche fondamentale, translationnelle et clinique, interdisciplinaire, dédié aux neurosciences de l'audition.

Contacts du service de presse de l'Institut Pasteur et de l'Institut de l'Audition, centre de l'Institut Pasteur :

Margaux Puech Pays d'Alissac et Aurélie Perthuisson

presse@pasteur.fr