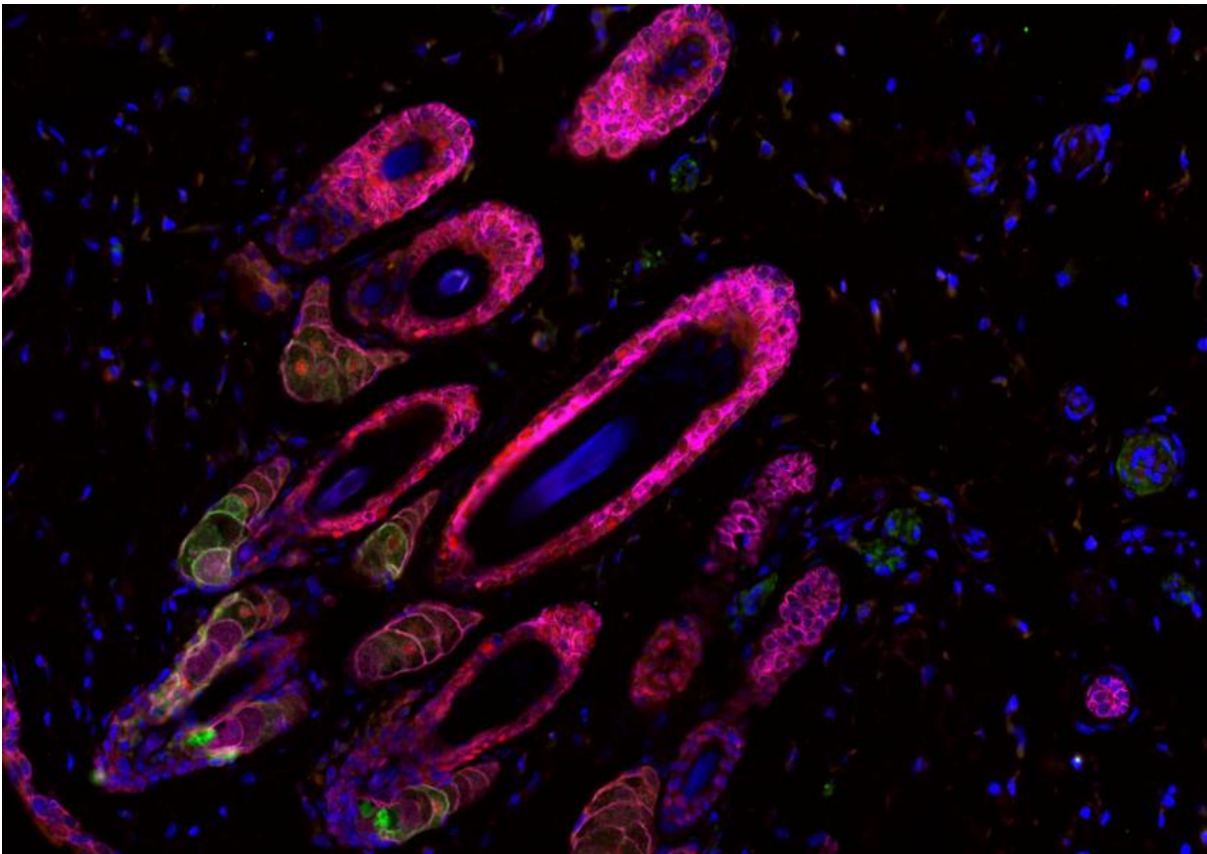


Paris, le 26 janvier 2022

Information presse

Amélioration de la santé de deux nourrissons atteints de formes sévères de syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse



Co-marquages de peau de souris exprimant une mutation du gène *PIK3CA*. © Marina Firpion/Guillaume Canaud – unité 1151 Inserm

Les syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse sont des maladies génétiques rares associées à une mutation du gène *PIK3CA*. Depuis 2016, une équipe composée de chercheurs de l'Inserm, de l'AP-HP, d'Université de Paris, à l'Institut Necker-Enfants malades (Unité d'hypercroissance dysharmonieuse et anomalies vasculaires) et des services cliniques des Hospices civils de Lyon a démontré l'efficacité thérapeutique d'une molécule utilisée contre certains cancers, l'Alpelisib, pour traiter un groupe d'enfants et d'adultes présentant des formes sévères de ces maladies. Dans une nouvelle publication, l'équipe rapporte cette fois-ci une amélioration à la fois clinique, biologique et d'imagerie de formes sévères de deux nourrissons atteints de syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse traités par Alpelisib. Il s'agit des premières données obtenues concernant le traitement par cette molécule de formes graves néonatales. Les résultats de ce suivi sur un an font l'objet d'une publication dans le [Journal of Experimental Medicine \(JEM\)](#).

Les syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse sont des maladies génétiques rares caractérisées par une augmentation de la taille mais aussi du nombre de cellules dans le corps. Ils se manifestent par une asymétrie pouvant toucher n'importe quelle partie ou tissu du corps (graisse, vaisseaux, muscles, os...), y compris le cerveau. Dans 95 % des cas, la maladie est liée à une mutation, lors du développement embryonnaire, du gène *PIK3CA*, qui régule la prolifération et la croissance des cellules.

Lorsque *PIK3CA* est trop activé, les parties du corps touchées par la mutation subissent une croissance excessive donnant lieu à des déformations physiques, plus ou moins invalidantes selon le nombre de tissus affectés. La chirurgie et d'autres formes de soins de support permettent d'atténuer certains symptômes, mais il n'existe actuellement aucun traitement médical approuvé pour traiter la maladie.

Dans de précédents travaux, l'Alpelisib, un médicament inhibiteur de *PIK3CA* récemment autorisé pour traiter certaines formes de cancer du sein¹, a montré des résultats prometteurs, d'abord dans des modèles animaux de syndrome d'hypercroissance, puis [chez un petit nombre de patients adultes et enfants](#). Le médicament fait actuellement l'objet d'une série d'essais cliniques de plus grande envergure mais, jusqu'à présent, il n'existait aucune donnée sur son efficacité chez les nourrissons.

Dans cette nouvelle étude, une équipe de chercheurs de l'Inserm, de l'AP-HP et d'Université de Paris, coordonnée par le professeur Guillaume Canaud, rapporte les résultats encourageants du traitement par Alpelisib administré sur une durée d'un an à deux nourrissons – une fille de 8 mois et un garçon de 9 mois au début du traitement – présentant une variété de symptômes sévères causés par des mutations du gène *PIK3CA*. Ces symptômes comprenaient des malformations extrêmes des vaisseaux sanguins, une anémie, une croissance excessive asymétrique des membres et des doigts, ainsi que, dans le cas du garçon, une croissance excessive d'un hémisphère cérébral (hémimégalencéphalie) associée à des crises d'épilepsie². Avant le début du traitement, le pronostic vital de la fille était engagé, et le garçon présentait un pronostic neurologique grave, ne répondant pas aux antiépileptiques classiques.

Une bonne tolérance au traitement

Des doses orales quotidiennes de 25 mg d'Alpelisib ont induit chez les deux nourrissons une amélioration clinique rapide et significative des symptômes. Ainsi, 12 mois de traitement ont permis de faire cesser les spasmes épileptiques du garçon et de réduire le nombre de malformations vasculaires de la fille. La diminution considérable du volume de sa jambe droite lui a permis de se tenir debout et de réussir à marcher avec de l'aide. L'anémie s'est corrigée chez les deux enfants dans les suites de l'introduction du traitement.

Les deux enfants présentaient une cassure de leurs courbes de croissance staturo-pondérale (lorsque le poids ou la taille sortent de la courbe indiquant la norme) qui s'est corrigée après introduction de l'Alpelisib. Il est important de noter qu'ils n'ont pas développé d'effets indésirables liés au traitement. Des analyses plus poussées ont révélé qu'à une dose quotidienne de 25 mg, les niveaux d'Alpelisib accumulés dans leur sang étaient beaucoup plus bas que les niveaux tolérés en toute sécurité par les adultes³.

« Les résultats du traitement par Alpelisib de ces deux nourrissons sont encourageants car ils montrent une amélioration de l'ensemble des paramètres que ce soit cliniques, biologiques ou encore radiologiques. La grande efficacité observée est peut-être liée à l'introduction précoce de l'Alpelisib. En effet, les deux enfants étaient naïfs de toute chirurgie, or nous savons que les remaniements induits par un geste chirurgical peuvent modifier la bonne pénétration de l'Alpelisib dans les tissus. Par ailleurs, il est très probable que la plasticité des tissus à cet âge permette une meilleure efficacité du traitement, explique le professeur Guillaume Canaud, coordinateur de l'étude. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence et devront être confirmés dans le temps et par le biais de nouveaux suivis », nuance-t-il.

¹ Le gène *PIK3CA* est fréquemment muté dans un certain nombre de cancers. Cette mutation serait retrouvée dans environ 40 % des cancers du sein.

² Le garçon était atteint d'un syndrome de West, aussi appelé spasmes infantiles, une forme rare d'épilepsie chez le nourrisson.

³ Dans le cadre du traitement d'un cancer, la dose quotidienne d'Alpelisib administrée à un adulte est environ 15 fois plus élevée puisqu'elle est comprise entre 300 et 350 mg.

Ce traitement par Alpelisib des syndromes d'hypercroissance continue de faire l'objet d'essais cliniques parmi une population composée d'adultes mais aussi d'enfants à partir de 6 ans. Ces résultats encourageants permettent d'envisager une extension d'autorisations pour traiter en clinique les formes graves néonatales.

Le traitement par Alpelisib de ces nourrissons entre dans le cadre d'un protocole d'utilisation compassionnel d'un médicament, qui est une autorisation exceptionnelle délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé permettant de traiter des patients souffrant de maladies avec un pronostic grave et sans traitement approprié, dans une indication thérapeutique donnée.

Sources

Treatment of two infants with PIK3CA-related overgrowth spectrum by alpelisib

Gabriel Morin 1, 2, 3*, Caroline Degrugillier-Chopin 4*, Marie Vincent 5*, Antoine Fraissenon 2,6,7,8*, Hélène Aubert 9, Célia Chapelle 2,3, Clément Huguin 1,2, François Dubos 10, Benoit Catteau 11, Florence Petit 12, Aurélie Mezel 13, Olivia Domanski 14, Guillaume Herbreteau 15, Marie Alesandrini 16, Nathalie Boddaert 1,17, Nathalie Boutry 18, Christine Broissand 19, Tianxiang Kevin Han 20, Fabrice Branle 21, Sabine Sarnaki 1,22, Thomas Blanc 1,22, Laurent Guibaud 6 et Guillaume Canaud 1,2,3†

1 Université de Paris, Paris, 75006, France

2 Inserm unité 1151, Institut Necker-Enfants malades, Paris, 75015, France

3 Unité d'hypercroissance dysharmonieuse et anomalies vasculaires, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, 75015, France

4 Service de physiologie et explorations fonctionnelles cardiovasculaires, CHU de Lille, Lille, 59000, France

5 Service de génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, 44093, France

6 Service d'imagerie pédiatrique, Hôpital Femme-mère-enfant, HCL, Bron, 69500, France

7 Service de radiologie mère-enfant, Hôpital Nord, Saint-Étienne, 42000, France

8 Creatis UMR 5220, Villeurbanne, 69100, France

9 Service de dermatologie, CHU de Nantes, Nantes, 44093, France

10 Urgences pédiatriques et maladies infectieuses, CHU de Lille, Lille, 59000, France

11 Clinique de dermatologie, CHU de Lille, Lille, 59000, France

12 Clinique de génétique, CHU de Lille, 59000 France

13 Service d'orthopédie pédiatrique, CHU de Lille, 59000 France

14 Service de cardiologie pédiatrique et congénitale, CHU de Lille, 59000 France

15 Laboratoire de biochimie, CHU de Nantes, Nantes, 44093, France

16 Service de pédiatrie, CHU de Nantes, Nantes, 44093, France

17 Service d'imagerie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, 75015, France

18 Service de radiologie et imagerie de l'enfant, CHU Jeanne de Flandre, Lille, 59000, France

19 Pharmacie, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, 75015, France

20 Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA

21 Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

22 Service de chirurgie viscérale Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, 75015, France

*Contribution égale de ces auteurs.

Journal of Experimental Medicine, 26 janvier 2022

DOI : 10.1084/jem.20212148

Contact chercheur

Guillaume Canaud

Inserm unité 1151 Institut Necker-Enfants malades

Unité d'hypercroissance dysharmonieuse et anomalies vasculaires

Hôpital Necker Enfants-malades (APHP)

Université de Paris

guillaume.canaud@inserm.fr

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)