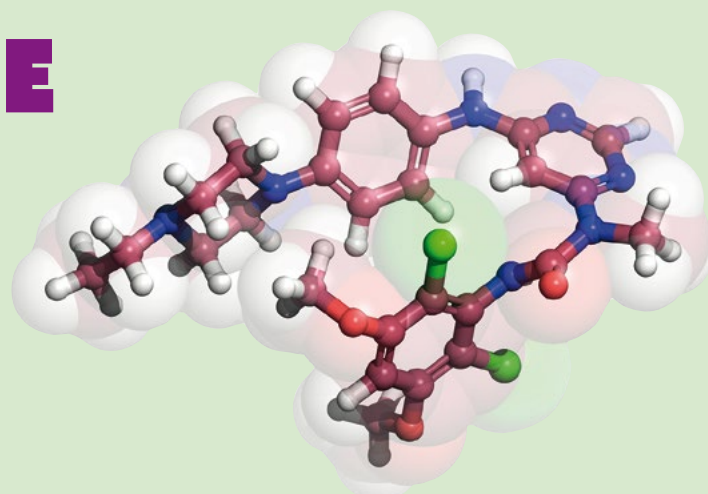


UNE MOLÉCULE POUR MIEUX GRANDIR



© MedBioChem/Adobe Stock

La compagnie QED therapeutics/ BridgeBio a développé un traitement prometteur contre l'achondroplasie, une maladie génétique rare qui perturbe la croissance des os. Cette avancée s'appuie sur plus de trente années de recherches menées par Laurence Legeai-Mallet et son équipe. Entretien avec la directrice de recherche Inserm à Paris.

Quels ont été les progrès majeurs, depuis les années 1990, concernant l'achondroplasie ?

Laurence Legeai-Mallet : En 1994, la recherche sur cette forme de nanisme connaît un tournant décisif avec la co-découverte par mon équipe de la mutation qui en est responsable, localisée sur le gène *FGFR3*. Nous avons ensuite développé des modèles cellulaires et animaux porteurs de cette altération. Ils ont permis de mieux comprendre l'impact de ce gène muté au sein du cartilage et de tester l'efficacité de diverses molécules thérapeutiques. En 2014, un premier traitement a pu être proposé aux patients en partie grâce aux résultats précliniques obtenus dans mon laboratoire. Aujourd'hui, c'est au tour de l'infi-

gratinib [représenté en 3D ci-dessus] de faire ses preuves.

En quoi cette molécule est-elle une avancée ?

L. L.-M. : Elle n'est pas nouvelle. Elle est prescrite dans des traitements contre le cancer. Mais son utilisation dans le nanisme est novatrice et c'est avec mes collègues de l'institut parisien **Imagine** que nous avons eu l'idée de l'explorer dans cette indication. En 2012, nous avons obtenu les premiers résultats précliniques, qui ont révélé son impact significatif sur le cartilage de croissance. Les résultats publiés aujourd'hui montrent qu'avec l'infigratinib, le gain de croissance serait 2,5 cm supplémentaires par an, par rapport à la croissance sans traitement, et sans effet secondaire majeur. À titre de

comparaison, le seul traitement actuellement commercialisé (Voxogo®), qui repose sur des injections sous-cutanées quotidiennes, induit une croissance d'environ 1,57 cm par an. Autre avantage majeur : sous forme de comprimés oraux, l'infigratinib est bien plus pratique et moins contraignant pour les patients.

Quelles sont les limites de cette molécule ?

L. L.-M. : Bien que les résultats semblent prometteurs, les bénéfices doivent être confirmés auprès d'un plus grand nombre d'enfants et d'adolescents. Notons que, même avec une prise quotidienne de ce comprimé, un enfant atteint d'achondroplasie n'atteindra pas pour autant une taille dite « classique » à l'âge adulte. Par ailleurs, les adultes ne peuvent pas bénéficier de cette molécule car leur croissance est déjà terminée. En l'absence de traitement, les femmes atteintes d'achondroplasie mesurent en moyenne 1,24 m et les hommes 1,32 m.

**Propos recueillis par
Manon Sanchez**

Modèle. Ensemble de cellules ou animal modifié génétiquement pour présenter une maladie, affectant également l'humain, afin de comprendre les mécanismes en jeu et de tester des traitements

IHU Imagine :
unité 1163 Inserm/
Université Paris-Cité

R. Savarirayan et al. *N Engl J Med.*,
18 novembre 2024