



Dossier

Thérapie génique : utopie ou réalité ?

Adrénoleucodystrophie

La thérapie génique dans les starting-blocks

L'essai de thérapie génique dans l'adrénoleucodystrophie, mené par Patrick Aubourg, vient de débuter. Ce travail est une première pour cette maladie rare, mais aussi pour la thérapie génique en général, car le vecteur utilisé est le virus HIV.

Après des mois de préparation, l'essai de thérapie génique dans l'adrénoleucodystrophie (ALD) liée à l'X, mené par Patrick Aubourg de l'hôpital Saint-Vincent de Paul et directeur de l'unité Inserm "Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux" ⁽¹⁾ vient tout juste de débuter. L'objectif de ce travail ⁽²⁾ est d'apporter au malade, le gène "normal" codant la protéine ALD qui lui fait défaut. Cet essai est non seulement une première pour cette maladie, mais aussi pour la thérapie génique en général. En effet, pour la première fois au monde, le rétrovirus HIV, dépourvu bien sûr de ses éléments pathogènes, va être utilisé pour transporter un gène chez des personnes non touchées par le Sida. D'où la complexité de l'essai.

En pratique, celui-ci commencera par le recrutement des enfants, cinq au total. « *En plus du diagnostic avéré de l'ALD avec atteinte cérébrale, ces enfants ne doivent pas être à un stade trop avancé de la maladie et, surtout, ne pas pouvoir bénéficier d'une greffe de moelle osseuse faute de donneur compatible, explique Nathalie Cartier- Lacave, collaboratrice de Patrick Aubourg. En effet, si les risques associés à la greffe restent importants, à ce jour, c'est le seul traitement qui permet de stopper, voire même de faire régresser l'évolution de la maladie. Cet essai sera donc proposé aux enfants enfants n'ayant pas d'autres alternatives.* »

Le malade va ensuite passer 3 à 4 semaines à l'hôpital Saint-Vincent de Paul. Outre un bilan classique de pré-greffe, les médecins lui injecteront des facteurs de croissance pour favoriser la sortie des cellules souches de la moelle osseuse dans le sang. Celles-ci seront prélevées et triées. « *En fait, dans un premier temps, on obtient des globules blancs que nous*

purifions ensuite pour ne garder essentiellement que les cellules souches, les CD34+, précise Nathalie Cartier Lacave. Au final, nous devons obtenir 150 à 200 millions de cellules souches. » Une partie sera conservée (prélèvement de sécurité) à l'hôpital au cas où un problème au cours de l'essai nécessiterait de les réimplanter au malade. Le reste des cellules ira au laboratoire de thérapie cellulaire et génique de l'hôpital Necker – Enfants malades. Elles y seront mises en contact pendant 12 heures avec les rétrovirus HIV contenant le gène ALD normal, puis congelées. « Environ 1 % sera envoyé à Généthon, avec lequel nous avons un contrat, afin que l'équipe de Muriel Audit vérifie qu'il n'y a pas de rétrovirus HIV sauvage recombinant, même partiellement, parmi les cellules modifiées, explique le médecin chercheur. De notre côté, nous allons également en garder une partie dans notre laboratoire pour, entre autres tests, évaluer le pourcentage de cellules contenant le nouveau gène et vérifier que celui-ci s'exprime correctement. » Au bout d'un mois, sous réserve que Généthon donne son feu vert, la deuxième phase de l'essai pourra débuter.

L'enfant sera hospitalisé, cette fois dans le service d'Alain Fischer à l'hôpital Necker qui dispose d'une chambre stérile à flux laminaire, c'est-à-dire une chambre protégée des microbes et dont rien ne sort. La totalité de la moelle osseuse du petit malade sera détruite, puis les cellules souches modifiées lui seront injectées. Au bout de 10 jours à 3 semaines, le sang de l'enfant devrait contenir à nouveau des globules rouges et blancs, et des plaquettes. « A ce moment-là, nous vérifierons que ces cellules expriment bien la protéine ALD manquante, relate Nathalie Cartier Lacave qui relativise aussi. Ce sera une première information, mais il faudra attendre encore au moins un an pour évaluer le bénéfice éventuel de la thérapie génique sur l'évolution de la maladie. » Comme souvent donc, la patience est de mise.

(1) Inserm U745

(2) L'essai est soutenu par l'Inserm qui en est le promoteur, l'AP-HP, l'AFM, la Commission européenne, les fondations ELA, EDF et Avenir, et l'association américaine *Stop-ALD*.

Rencontre

Nathalie Cartier Lacave, médecin à l'hôpital Saint-Vincent de Paul et chercheuse à l'Inserm

VLM : L'essai est autorisé par l'Afssaps depuis janvier 2006, mais ne démarre que maintenant. Pourquoi tant de temps ?

Nathalie Cartier Lacave : Cela vient de l'évolution de la maladie. Entre

les premiers symptômes de la forme cérébrale de l'ALD et une atteinte trop importante des neurones, il se passe très peu de temps. Or, comme avec la greffe de moelle osseuse classique, après la thérapie génique, l'état de l'enfant va continuer à se dégrader pendant 12 à 18 mois. La fenêtre thérapeutique est donc très étroite et nous avons du mal à trouver des patients qui correspondent aux critères.

VLM : En plus du bénéfice pour les enfants, qu'attendez-vous de cet essai ?

N.C.L. : Nous espérons traiter les adultes pour qui la greffe de moelle osseuse d'un donneur compatible est trop dangereuse. Par ailleurs, si les cellules modifiées prennent le dessus sur les autres alors qu'elles n'ont, a priori, pas d'avantage sélectif, on peut espérer soigner par cette voie d'autres maladies génétiques [comme la drépanocytose, la bêta-thalassémie et de multiples immunodéficiences,ndlr.]

VLM : Selon vous, la thérapie génique a-t-elle un réel avenir ?

N.C.L. : Bien sûr. La preuve de principe a été faite avec les bébés bulles. Maintenant, il reste beaucoup de travail, comme, par exemple, à l'époque des premières greffes d'organes qui ont aussi connu des échecs, mais qui ne sont plus remises en cause aujourd'hui.