

Succès pour la thérapie génique

17.09.10 | 14h38 • Mis à jour le 17.09.10 | 20h46

La thérapie génique vient de connaître un nouveau succès. Un jeune homme atteint d'une maladie génétique grave du sang, la bêta-thalassémie, est guéri de cette affection, qui lui a longtemps imposé une transfusion sanguine tous les mois. Le patient n'a plus reçu de sang depuis près de trois ans et exerce normalement une activité professionnelle. Ce résultat spectaculaire de l'équipe franco-américaine, dirigée par le professeur Philippe Leboulch (Inserm, CEA, université Paris-Sud), est rapporté, jeudi 16 septembre, dans la revue *Nature*.

La guérison d'une nouvelle pathologie génétique s'ajoute ainsi à la correction, en 1999, du déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X par l'équipe des professeurs Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo, et à celles, en 2009, de deux autres maladies : l'amaurose congénitale de Leiber et l'adrénoleucodystrophie.

Touchant 5 % de la population mondiale et surtout présente sur le pourtour méditerranéen, le Moyen-Orient, l'Asie et l'Afrique subsaharienne, la bêta-thalassémie affecte l'hémoglobine, qui sert à transporter, au sein des globules rouges, l'oxygène indispensable à nos tissus. Cette pathologie est due à la présence d'un ou de deux exemplaires anormaux du gène codant pour un composant essentiel de l'hémoglobine : la bêta-globine.

Les formes sévères de la maladie entraînent des anémies nécessitant des transfusions régulières. C'est ce que vivait depuis l'enfance un jeune homme d'origine thaïlandaise et vietnamienne, suivi par le professeur Françoise Bernaudin (hôpital intercommunal de Créteil). Tous les mois, il était transfusé afin de combattre son anémie. La greffe de moelle chez les enfants et adolescents aurait été une alternative, mais les difficultés à trouver un donneur compatible et les aléas de la greffe ne permettent d'appliquer ce traitement qu'à une minorité - environ 20 % - des patients.

La thérapie génique, c'est-à-dire l'apport de la bonne version du gène concerné, représente un grand espoir thérapeutique pour ce type de maladie essentiellement due à l'anomalie d'un seul gène. Cependant, lors des essais de thérapie génique effectués il y a une décennie, certains des patients avaient développé une leucémie qui, même si elle a pu être traitée, constituait un sérieux effet indésirable lié au type de vecteur viral utilisé.

C'est donc avec un autre type de vecteur - dérivé du VIH rendu inoffensif - produit par la société de biotechnologie Bluebird Bio, fondée par le professeur Leboulch, que les chercheurs ont travaillé. Le VIH offre l'intérêt de pénétrer dans le noyau de la cellule et d'aller s'intégrer dans le génome.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a accordé en 2006 son feu vert à la demande de l'équipe du professeur Leboulch de procéder à l'essai. Dans un premier temps, une étape cruciale a été accomplie par les professeurs Marina Cavazzana-Calvo et Salima Hacein-Bey-Abina (Inserm, hôpital Necker-Enfants malades et université Paris-Descartes), celle de la transduction. Elle consiste à prélever de la moelle osseuse sur le patient. Un tri permet d'isoler les cellules souches hématopoïétiques, dont dérivent les cellules sanguines, en particulier les globules rouges.

Les cellules isolées sont ensuite corrigées grâce au gène porté par le vecteur viral et réinjectées au patient. Avant l'injection, une chimiothérapie a débarrassé sa moelle osseuse des cellules souches hématopoïétiques porteuses de la version défectueuse du gène de la bêta-globine.

Les étapes ultérieures, notamment le suivi du patient et les analyses de ses cellules sanguines, ont été assurées par les professeurs Eliane Gluckman (hôpital Saint-Louis, Paris), Bernaudin et Frédéric Bushman (université de Pennsylvanie). Au bout de quelques mois, les cellules sanguines présentaient de *"la bêta-globine thérapeutique à un taux suffisamment élevé pour que le patient n'ait eu besoin d'aucune transfusion depuis plus de deux ans"*, s'est réjouie le professeur Cavazzana-Calvo.

Devant les excellents résultats, l'Afssaps a autorisé en janvier le traitement d'un deuxième patient. Comme la précédente, cette nouvelle thérapie génique bénéficiera d'un financement de la part de l'Association française contre les myopathies (AFM), organisatrice du Téléthon.