

Nathalie Cartier-Lacave a toujours été convaincue que la thérapie génique pourrait soigner les maladies neurodégénératives. En 2006, elle contribue à traiter les premiers enfants atteints d'adrénoleucodystrophie. Aujourd'hui, elle s'attaque à des pathologies plus fréquentes. C'est ce parcours au service de la thérapie génique et des malades qui lui a valu le Grand Prix 2019 de la Fondation pour la recherche médicale.

## NATHALIE CARTIER-LACAVE

# Pionnière de la thérapie génique contre les maladies neurodégénératives

**N**athalie Cartier-Lacave, pédiatre et directrice de recherche de classe exceptionnelle à l'Inserm, responsable de l'équipe Biothérapie des maladies neurodégénératives à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), à Paris, vient de recevoir le Grand Prix 2019 de la Fondation pour la recherche médicale (FRM). Le parcours salué est celui d'une des pionnières de la thérapie génique dans laquelle elle a toujours cru, parfois contre vents et marées.

Cette vocation, Nathalie Cartier-Lacave l'a eue très tôt.

« La recherche, je suis tombée dedans quand j'étais toute petite, explique-t-elle. Mon père était biochimiste à l'hôpital Necker-Enfants

malades à Paris. J'étais souvent dans son laboratoire et je le regardais dessiner des voies biochimiques dans ses cahiers. » En toute logique, elle entreprend des études de médecine et de biochimie. Une double casquette qu'elle gardera longtemps puisqu'elle a consulté en pédiatrie jusqu'en 2013. « Ce lien avec les patients était très important car je voulais faire de la recherche, mais qui soit appliquée, pour trouver des traitements pour des maladies graves qui n'en ont pas », souligne-t-elle.

Au début des années 1990, elle est donc pédiatre et chercheuse associée à l'Inserm. Ses premiers pas en génétique, elle les fait dans le laboratoire d'**Axel Kahn** à l'Institut Cochin de génétique moléculaire à Paris. Trois années dont elle se souvient avec plaisir : « Nous avons fait les premières souris transgéniques modèles de cancers. J'y ai appris à transférer des gènes, à modifier génétiquement des organismes. C'était ce qui m'intéressait, mais pas pour faire des modèles. Je voulais utiliser cette technique comme solution thérapeutique. »

L'opportunité se présente en 1992. De retour à l'hôpital parisien Saint-Vincent-de-Paul dans le service de Jean-Louis Chaussain où elle avait été interne en pédiatrie, elle intègre l'unité Inserm dirigée par **Pierre Bougnères**. « Dans l'équipe, **Patrick Aubourg** venait d'identifier le gène de l'adrénoleucodystro-

phie (ALD), une maladie rare neurodégénérative qui touche les garçons entre 5 et 12 ans, précise-t-elle. Je lui ai proposé de travailler avec lui pour mettre au point une thérapie génique contre cette pathologie. » Le programme ALD débute officiellement en 1993 et, elle ne le sait pas encore, l'aventure durera 13 ans !

Schématiquement, cette thérapie consiste à prélever des cellules souches du sang au malade. Puis elles sont mises en culture avec un virus qui renferme le gène « thérapeutique ». Une fois que le gène a pénétré dans les cellules, celles-ci sont réinjectées au patient. « Comme **Alain Fischer** pour les déficits immunitaires chez les "bébés bulles", nous travaillions avec des rétrovirus, explique Nathalie Cartier-Lacave. Mais dans l'ALD, les cellules corrigées ne prennent pas le pas sur celles malades. Il faut en greffer, et donc en corriger, beaucoup. C'est pourquoi nous avons dû utiliser le virus du sida, rendu inoffensif, qui est très efficace pour infecter des cellules qui se divisent peu. C'était une première. » En 2006, grâce au soutien de l'Association européenne contre

les leucodystrophies, de l'AFM-Téléthon, de l'Inserm et de l'AP-HP, le premier malade est traité, trois autres suivront. « Nos résultats ont été suffisamment bons pour qu'une société américaine, BlueBird Bio, assure la suite du développement. Celle-ci a, depuis, confirmé l'efficacité du traitement et devrait bientôt demander sa commercialisation. Une avancée majeure due au travail exceptionnel de Patrick Aubourg, qui a consacré sa vie à cette maladie », complète la biochimiste.

Dans la foulée, l'équipe associée à **Caroline Sevin**, pédiatre à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, et à **Michel Zerah**, neurochirurgien à l'hôpital Necker, travaille sur une thérapie génique pour une maladie de la même famille que l'ALD, la leucodystrophie métachromatique. Cette fois, un autre virus renfermant le gène est apporté directement dans le cerveau. L'essai chez les malades débute en 2013. « Le traitement a été bien toléré, mais il n'a pas eu l'efficacité escomptée, sans doute car il n'y a pas assez de protéine saine produite, regrette Nathalie Cartier-Lacave. Mais Caroline Sevin, qui a intégré mon équipe actuelle, continue les recherches pour gagner en efficacité. »

À cette même époque, « je voulais aborder également des pathologies plus fréquentes mais aussi plus complexes, comme la maladie d'Alzheimer, relate-t-elle. Nous nous sommes alors intéressés au métabolisme du cholestérol cérébral dont on savait le lien étroit avec cette maladie. Notre hypothèse : favoriser l'efflux du cholestérol hors du cerveau pour en diminuer le contenu dans les neurones. »

Dès lors, une de ses cibles sera CYP46A1 (pour *Cytochrome P450 Family 46*), l'enzyme qui permet cet efflux. Ainsi, elle montre, dans des modèles animaux, que l'apport du gène du même nom dans le cerveau pourrait être efficace contre Alzheimer et les démences frontotemporales.

En parallèle, la biochimiste crée sa propre équipe et développe des collaborations pour traiter d'autres pathologies. Avec **Jocelyne Caboche** et **Sandrine Betuing**, ce sera la maladie de Huntington, avec Luis Pereira de Almeida de l'université portugaise de Coimbra, les ataxies spinocérébelleuses, et avec **Françoise Piguet** de son équipe, la maladie de Charcot (ou sclérose latérale amyotrophique). Par ailleurs, en 2015, elle fonde une start-up, Brainvectis, « pour lever des fonds et pouvoir traiter au plus vite les malades », explique-t-elle.

Depuis janvier 2019, son équipe est à l'ICM. « C'est un endroit extraordinaire où tra-

vailent côte à côte chercheurs et cliniciens, et qui accueille un incubateur de start-up, ce qui permet de multiples collaborations », insiste Nathalie Cartier-Lacave. Et le pari est en passe d'être gagné. « Courant 2021, avec **Alexandra Durr**, neurologue à l'ICM, nous espérons lancer un essai clinique dans la maladie de Huntington, se réjouit-elle. La France a un rôle important à jouer dans le domaine de la thérapie génique des maladies neurodégénératives, où elle a montré son savoir-faire dans les maladies de San Filippo A et B ou celle de Parkinson. »

Si la thérapie génique n'est aujourd'hui plus remise en cause, le parcours de Nathalie Cartier-Lacave n'a pas été un long fleuve tranquille. « Heureusement, lors des moments de doute, j'ai eu l'immense chance de trouver des soutiens exceptionnels, celui des médecins Gabriel Richet et Jean-Daniel Sraer, et celui de ma famille, souligne-t-elle. C'est à eux et à mon équipe que je dédie ce Grand Prix. Il est la reconnaissance de la qualité, de l'enthousiasme et du dévouement de toute l'équipe. » Mais pas question de s'endormir sur ses lauriers : « Aujourd'hui, je construis pour que l'équipe tourne un jour sans moi et que Brainvectis devienne une plateforme européenne de thérapie génique du cerveau. » Impossible donc de reprendre sa passion, le chant, « mais ce sera pour plus tard », assure-t-elle.

**Françoise Dupuy Maury**

**Nathalie Cartier-Lacave, Caroline Sevin, Michel Zerah, Françoise Piguet, Alexandra Durr** : unité 1127 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM)

**Axel Kahn** : Institut Cochin

**Pierre Bougnères, Patrick Aubourg** : unité 1169 Inserm/CEA/Université Paris-Sud 11, Thérapie génique, génétique, épigénétique en neurologie, endocrinologie, cardiologie et développement de l'enfant

**Alain Fischer** : unité 1163 Inserm/Université Paris Descartes, Institut Imagine

**Jocelyne Caboche, Sandrine Betuing** : unité 1130 Inserm/CNRS/Sorbonne Université, Neurosciences Paris Seine

📄 N. Cartier et al. *Science*, 6 novembre 2009 ; doi : 10.1126/science.1171242

📄 F. Eichler et al. *New Engl J Med*, 26 octobre 2017 ; doi : 10.1056/NEJMoa1700554

📄 F. Piguet et al. *Hum Gene Ther*, 15 mai 2012 ; doi : 10.1089/hum.2012.015

📄 E. Hudry et al. *Mol Ther*, 4 août 2009 ; doi : 10.1038/mt.2009.175

📄 M. A. Burlot et al. *Hum Mol Genet*, 10 septembre 2015 ; doi : 10.1093/hmg/ddv268

📄 L. Boussicault et al. *Brain*, 29 janvier 2016 ; doi : 10.1093/brain/awv384

📄 C. Nóbrega et al. *Acta Neuropathol*, 14 juin 2019 ; doi : 10.1007/s00401-019-02019-7

## DATES CLÉS

**1990.** Chercheuse associée à l'Inserm

**1990-2014.** Pédiatre à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul

**2000.** Directrice de recherche à l'Inserm

**2006.** Début de l'essai de thérapie génique dans l'adréno-leucodystrophie

**2010.** Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

**2013.** Début de l'essai de thérapie génique dans la leucodystrophie métachromatique

**2014-2016.** Présidente de la Société européenne de thérapie cellulaire et génique

**2016.** Directrice de recherche de classe exceptionnelle à l'Inserm

**2017-2019.** Présidente du conseil scientifique de la Fondation maladies rares

**Depuis 2018.** Visiting professor à l'université du Massachusetts, États-Unis