

Embargo : 27 avril 2000, 20H (heure française)

Paris, le 28 avril 2000

Premier succès de thérapie génique : un déficit immunitaire héréditaire corrigé

Les premiers résultats d'une thérapie génique efficace viennent d'être publiés par des chercheurs de l'Inserm et de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : l'équipe du Dr Marina Cavazzana-Calvo et du Pr Alain Fischer (Unité 429 Inserm, hôpital Necker-Enfants malades, Paris). Deux très jeunes enfants atteints d'un déficit immunitaire sévère rare (DICS-X) sont les bénéficiaires de cette première médicale. Un an après l'introduction d'un gène-médicament dans les cellules de leur moelle osseuse, ces enfants ont retrouvé un système immunitaire complètement normal et fonctionnel. Ils se portent bien et vivent aujourd'hui à domicile sans aucun traitement. Ces résultats publiés dans la revue internationale « Science », montrent, pour la première fois, qu'il est possible de corriger une maladie par thérapie génique. Cet essai, dont l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est le promoteur, a reçu le soutien de l'AFM, grâce aux dons du Téléthon.

Les deux petits garçons traités - âgés de 8 et 11 mois au moment du diagnostic de la maladie et du traitement - sont atteints d'une pathologie rare du système immunitaire appelé déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (ou DICS-X). Cette maladie se caractérise par une absence totale de cellules responsables de la défense de l'organisme contre les infections, les lymphocytes T et les cellules NK (natural killer). Non protégés contre une éventuelle agression bactérienne ou virale, les enfants atteints sont obligés de vivre isolés dans une bulle stérile en attendant de pouvoir bénéficier d'une greffe de moelle osseuse, seul traitement existant actuellement. Aucun donneur compatible n'avait été trouvé pour les deux enfants qui viennent de subir cette thérapie génique.

• Un essai de thérapie génique

Un défaut génétique sur le chromosome X est à l'origine de ce déficit immunitaire : des mutations sur un gène, dénommé gamma-c (γc), conduisent à bloquer très précocement le développement des lymphocytes T et NK dans la moelle osseuse et le thymus. Ce gène γc code pour une partie d'un récepteur présent à la surface des cellules précurseurs des lymphocytes T et cellules NK. Ces précurseurs logent dans la moelle osseuse. En temps normal, le récepteur reçoit des signaux¹ et transmet aux cellules précurseurs des messages essentiels à leur transformation en lymphocytes T et NK. Chez les enfants atteints de DISC-X, le récepteur est inexistant ou bien inopérant : les cellules précurseurs ne reçoivent plus de signaux et donc plus aucune directive : les lymphocytes T et les cellules NK ne se développent pas.

¹ Les signaux proviennent de cytokines circulantes, telles que les interleukines

Un gène-médicament au cœur des cellules de la moelle osseuse

Après avoir reçu le consentement des parents et l'accord des différentes commissions *ad hoc*, les chercheurs ont entrepris un essai de thérapie génique pour tenter de corriger la maladie. Objectif : introduire une copie normale du gène γ c dans les cellules précurseurs de la moelle osseuse des deux enfants. Les précurseurs qui auront intégré dans leur génome le gène thérapeutique devraient présenter un avantage de survie sur les cellules non modifiées génétiquement et devraient ainsi pouvoir reconstituer un stock de lymphocytes T et de cellules NK.

Pour transporter le gène-médicament au cœur des cellules, le véhicule choisi est un virus de type rétrovirus. Rendu inoffensif, ce virus dans lequel on a « greffé » le gène γ c, pénètre spontanément dans la cellule pour s'intégrer dans son génome. En se divisant, la cellule modifiée génétiquement transmet le gène-médicament à ses cellules-filles. Le vecteur utilisé a été produit par la société lyonnaise de biotechnologie « Genopoiétic »².

La thérapie a été réalisée *ex vivo* : la manipulation des cellules pour transférer le gène s'effectue en dehors de l'organisme des enfants. Concrètement, de la moelle osseuse des enfants a été ponctionnée³ pour prélever les cellules précurseurs des lymphocytes T et NK. Après 24 heures de prolifération dans un milieu adéquat, ces cellules ont été infectées 3 fois en 3 jours par le rétrovirus contenant le gène thérapeutique. Les cellules traitées ont été ensuite réinjectées par voie intraveineuse aux deux enfants.

• La maladie corrigée

Un stock de lymphocytes reconstitué

Les premiers lymphocytes T ont pu être détectés dans le sang des enfants 1 à 2 mois après le traitement. Leur production a continué d'augmenter pour atteindre, après 4 à 6 mois, un taux normal, comparable à celui d'enfants non malade du même âge. L'apparition des cellules NK a été plus ou moins rapide selon l'enfant traité mais le taux normal de cellules NK a été atteint pour les deux enfants vers 5 mois. **Aujourd'hui, un an s'est écoulé depuis la thérapie génique : le taux de lymphocytes T et NK reste normal et stable chez les deux enfants traités.**

Ces nouveaux lymphocytes sont capables de répondre à un agent viral ou bactérien. Ainsi, les enfants ont développé une réponse immunitaire normale après vaccination par l'anatoxine diphtérique, tétanique et les virus de la polio.

Une amélioration clinique très rapide

Les premiers signes d'une amélioration clinique se sont manifestés très rapidement et les enfants ont pu quitter leur bulle 3 mois après la thérapie. Les enfants sont retournés à leur domicile sans aucun traitement. Leur croissance et leur développement psychomoteur sont tout à fait normaux. Aucun effet secondaire n'a été repéré.

• Des inconnues demeurent

L'effet bénéfique de cette thérapie sera-t-il temporaire ou définitif ? Rien ne permet aujourd'hui de répondre, en raison de deux inconnues :

La moelle osseuse contient des précurseurs des lymphocytes T et NK à différents stades de maturation. Il est impossible aujourd'hui de savoir quel type de précurseur a reçu le gène thérapeutique. Idéalement, si le gène a été intégré dans les cellules précurseurs les plus primitives, c'est-à-dire les cellules souches de la moelle osseuse, les effets du traitement pourraient perdurer : ces cellules ont, en effet, le pouvoir de se renouveler à l'infini et donc de transmettre le gène à tous les lymphocytes T descendants. En revanche, et de façon plus réaliste, le gène a pu être intégré dans un précurseur parvenu à un stade de maturation plus avancé. Le nombre de lymphocytes en découlant sera plus limité. Néanmoins, les lymphocytes T ont une durée de vie longue : l'effet bénéfique du gène devrait se faire sentir pendant plusieurs années (5 à 10 ans ou plus).

² La société Génopoiétic est une société spécialisée dans la thérapie génique

³ La moelle osseuse est aspirée, sous anesthésie générale, au niveau de l'os iliaque (bassin osseux)

Deuxième inconnue : le gène thérapeutique ne risque-t-il pas à un moment donné de s'éteindre, c'est-à-dire arrêter de s'exprimer ? Des travaux antérieurs ont, en effet, déjà montré que des cellules peuvent arrêter d'exprimer un gène « greffé ». Pourquoi et quand se produit cette extinction de l'expression du gène ? La question reste en suspens.

Selon les chercheurs, si le bénéfice clinique de cette thérapie venait à disparaître, il serait toujours possible de renouveler un transfert de gène ou de réaliser une greffe de moelle osseuse.

• Quelles perspectives ?

Indépendamment du fait que rien ne permet de présager la durée d'efficacité du gène thérapeutique, ces résultats montrent, pour la première fois, **qu'il est possible de corriger une maladie par thérapie génique.**

Depuis, trois autres enfants atteints de DICS ont reçu le même traitement par l'équipe de Marina Cavazzana-Calvo et de Alain Fischer. Pour deux d'entre eux, le bénéfice clinique est identique à celui des deux premiers enfants même si le recul est encore faible (6 et 3 mois). Pour le cinquième enfant (recul de 6 mois), le traitement ne semble pas à ce jour efficace, en raison vraisemblablement de son état clinique critique au moment de la thérapie. Les 5 enfants vont être dorénavant suivis très régulièrement par l'équipe médicale et scientifique.

A l'avenir, d'autres formes de déficits immunitaires héréditaires pourraient bénéficier de cette stratégie thérapeutique. Mais, ce protocole ne sera pas applicable aisément à d'autres maladies : de nouvelles stratégies, adaptées à chaque situation et à chaque tissu, devront être mises au point.

► Pour en savoir plus :

• Sources

« *Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease* »

M. Cavazzana-Calvo^{•◊}, S. Hacein-Bey^{•◊}, G. de Saint Basile[•], F. Gross[◻], E. Yvon[◊], P. Nussbaum[◻], F. Selz[•], C. Hue[◻], S. Certain[•], J.L. Casanova^{•∞}, P. Bousso[◊], F. Le Deist[•] and A. Fischer^{•∞}

•Inserm unité 429, Paris

◻Laboratoire de thérapie génique, hôpital Necker, Paris

◊Laboratoire de thérapie cellulaire, hôpital Necker, Paris

∞Unité d'immunologie et d'hématologie pédiatriques, hôpital Necker, Paris

◊Inserm unité 277, Paris

Science, 2000, vol 288, N°5465, pp 669-672

•Contacts

Dr Marina Cavazzana-Calvo

Chercheur à l'unité 429 Inserm, « Développement normal et pathologique du système immunitaire »

Praticien hospitalier au laboratoire de thérapie génique et cellulaire, hôpital Necker-Enfants malades, Paris

tél : 01 44 49 50 68

fax : 01 42 73 06 40

mél : cavazzan@necker.fr

Pr Alain Fischer

Directeur de l'unité 429 Inserm « Développement normal et pathologique du système immunitaire »

Chef du service d'immunologie-hématologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants malades, Paris

tél : 01 44 49 48 22

fax : 01 44 49 50 70

mél : fischer@necker.fr

Embargo : 27 avril 2000, 20H (heure française)

Un essai réalisé dans des conditions optimales de sécurité

L'essai de thérapie génique a été entrepris par l'équipe du Dr Marina Cavazzana-Calvo et du Pr Alain Fischer seulement après que ceux-ci aient conduit un certain nombre d'études expérimentales garantissant la faisabilité de ce type d'essai. Les premiers travaux ont été entrepris en 1993. Des résultats encourageants ont montré, en 1996, qu'il était possible d'introduire efficacement un gène au sein des précurseurs des lymphocytes issus de la moelle osseuse de patients atteints de DICS lié à l'X. Des essais réalisés chez la souris présentant le même déficit immunitaire ont ensuite permis d'observer, en 1998, la correction de la maladie sans toxicité particulière.

Une réglementation stricte

Pour réaliser cet essai de thérapie génique, pour lequel l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est promoteur, les chercheurs ont reçu les différentes autorisations requises dans le cadre de deux lois : la loi relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination d'organismes génétiquement modifiés de 1993 et la loi Huriet de 1988.

Ainsi, l'équipe de Marina Cavazzana-Calvo et d'Alain Fischer a obtenu l'agrément de :

- la *Commission de génie génétique*, qui dépend du ministère en charge de la Recherche. Elle définit le niveau de confinement dans lequel doit se réaliser le protocole
- la *Commission de génie biomoléculaire*, qui dépend des ministères en charge de l'Agriculture et de l'Environnement. Elle étudie les risques pour l'environnement
- la *Commission de sécurité virale*, qui dépend de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Elle examine les produits utilisés dans le protocole pour prévenir tout risque de contamination virale
- la *Commission de thérapie génique* de l'AFSSAPS, qui examine la rigueur du projet.

Une fois ces autorisations obtenues, le projet a été soumis à l'avis du *Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale* (CCPRB) de l'hôpital Cochin, qui veille aux conditions de validité de la recherche, notamment à la protection des participants aux recherches biomédicales et à leur information (loi Huriet).

Ce projet a été retenu au programme hospitalier pour la recherche clinique 97 (PHRC) du ministère en charge de la Santé.

Le laboratoire de traitement génique et cellulaire

La modification des cellules de la moelle osseuse, dans lesquelles le gène thérapeutique a été introduit, a été réalisée dans le laboratoire de traitement génique et cellulaire implanté à l'hôpital Necker-Enfants malades. Ce laboratoire, inauguré en 1996, répond aux exigences de qualité et de sécurité pour la réalisation d'essais de thérapie génique *ex vivo*, qui nécessitent une atmosphère confinée.

Ce laboratoire est conçu pour éviter la dissémination dans l'environnement de vecteurs génétiquement modifiés, garantir la réinjection au patient de cellules totalement stériles, et pour protéger le personnel qui manipule au sein de la structure. Son entrée est contrôlée et les règles de bonnes pratiques doivent être scrupuleusement respectées.

De nombreux partenaires se sont impliqués dans le financement de ce laboratoire créé par l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, l'Inserm et l'Institut Pasteur : l'AFM, la Fondation de France, l'association « Vaincre les maladies lysosomales », l'Association de lutte contre les déficits immunitaires héréditaires, le ministère chargé de la Recherche, le secrétariat d'état à la Santé et la Direction de la Sécurité sociale, la région Ile-de-France.

► Pour en savoir plus

Promoteur de l'essai clinique :

Délégation régionale de la recherche clinique (DRCC), AP-HP Paris

Tél : 01 44 84 17 70

Thérapie génique : Etat des lieux dans le monde et en France

Thérapie génique : principes et obstacles

La thérapie génique consiste à utiliser un gène comme médicament. Cette stratégie thérapeutique nouvelle peut concerner aussi bien les maladies génétiques que les maladies acquises.

Dans **les maladies génétiques**, la thérapie génique consiste à apporter dans la cellule la version normale du gène défectueux pour pallier sa fonction déficiente.

Dans **les cancers, les maladies neurodégénératives ou même les maladies virales**, la thérapie génique consiste à introduire dans la cellule un gène ayant une fonction thérapeutique : destruction de cellules cancéreuses ou infectées par un virus, maintien en vie de cellules nerveuses...

Pour transporter le gène-médicament au cœur de la cellule, il faut utiliser des **vecteurs**. La mise au point de ces "véhicules" reste l'une des difficultés majeures de la thérapie génique. Les vecteurs les plus utilisés aujourd'hui sont des **vecteurs viraux** de différente nature (adénovirus, rétrovirus). En effet, au cours de l'évolution biologique, les virus ont acquis la faculté de migrer et de pénétrer dans les cellules cibles de certains organes pour introduire leur ADN dans le noyau de ces cellules. Les virus utilisés sont modifiés et atténués afin de transférer le matériel génétique souhaité dans les cellules du patient.

L'efficacité d'un vecteur dépend de sa capacité à contenir le gène d'intérêt, à le transférer dans un nombre suffisant de cellules-cibles, à le transporter dans le noyau de ces cellules et à permettre l'expression du gène et la production de protéines sur une période suffisante pour obtenir un effet thérapeutique. Il doit également être rendu inoffensif, perdre sa capacité à se répliquer dans le corps humain et ne pas provoquer de réaction immunitaire.

Chaque virus utilisé comme vecteur a des qualités et des défauts spécifiques :

- Le **rétrovirus** infecte les cellules qui se divisent activement et permet que le gène-médicament soit transmis de cellule en cellule au fur et à mesure des divisions. En revanche, il est difficile de produire de grandes quantités de ce type de vecteur et de le diriger spécifiquement vers une cible donnée. Les lentivirus (VIH), une famille de rétrovirus, sont aussi expérimentés car ils gardent la possibilité d'infecter des cellules ne se divisant pas.
- L'**adénovirus** fonctionne sur les cellules qui ne se divisent pas ou peu (cellules musculaires ou neurones par exemple) mais l'expression du gène est instable et il provoque de fortes réactions immunitaires.
- Le **virus associé à l'adénovirus** (AAV) semble particulièrement efficace dans les cellules du cerveau, du muscle et du foie.

Les **vecteurs non viraux**, tels que des composés lipidiques, peuvent aussi être utilisés. Pour l'instant, ils conduisent à un transfert de gènes efficace dans les cellules en culture mais médiocre in vivo.

Les essais dans le monde en chiffres

Au total, on dénombre aujourd'hui dans le monde environ :

400 essais cliniques

3300 patients ayant participé à ces essais.

300 essais sur le continent américain

70 essais en Europe.

La plupart des essais cliniques sont des essais de phase I ou II destinés à vérifier la faisabilité de la technique sans bénéfice direct individuel attendu. Seuls deux essais de phase III sont recensés : ils concernent le traitement du glioblastome et du mélanome et se déroulent aux Etats-Unis.

Les maladies concernées par les essais de thérapie génique

Maladies monogéniques (environ 50 essais) :

Déficit en AAT, ADA-SCID, maladie de Canavan, maladie granulomateuse chronique, mucoviscidose, hypercholestérolémie familiale, anémie de Fanconi, maladie de Gaucher, hémophilie B, syndrome de Hunter, syndrome de Hurler, adhésion des leucocytes, déficit en OTC, déficit en PNP, SCID lié à l'X.

Cancers (environ 250 essais) :

Cancers du sein, de l'ovaire, du col de l'utérus, tumeurs du système nerveux central, tumeurs gastrointestinales (colon, foie), tumeurs génito-urinaires (prostate, tumeurs rénales), tumeurs de la peau, cancer tête et cou, cancers du poumon, mésothéliome, héméopathies malignes (leucémie, lymphomes, ...), sarcomes, tumeurs de la lignée germinale.

Maladies infectieuses (environ 30 essais) :

Infection à VIH

Autres maladies (environ 15 essais) :

Sclérose latérale amyotrophique, maladie coronarienne, syndrome du canal carpien, artériopathies, polyarthrite rhumatoïde, resténose.

Les autres essais (environ 40 essais) concernent des volontaires sains pour vérifier la réponse immunitaire à l'administration de gène ou sont des essais de marquage génique.

Les essais menés en France

Une quinzaine d'essais ont été ou sont menés en France sur des cancers ou des maladies génétiques, notamment au sein des Centres et Réseaux de Thérapie Génique (CRTG).

CRTG de Necker-Enfants Malades, Paris, coordinateur : Pr Alain Fischer

2 essais de thérapie génique concernant deux déficits immunitaires héréditaires : déficit en adénosine déaminase et déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X.

CRTG de la Pitié-Salpêtrière, Paris, coordinateur : Pr David Klatzmann

2 essais cliniques concernant des cancers : mélanome malin et métastatique, glioblastome en rechute de l'adulte.

CRTG de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif, coordinateur : Pr Thomas Tursz

4 essais concernant des cancers : cancer du poumon, mélanome et tolérance et efficacité d'un adénovirus recombinant le gène de l'interleukine 2.

CRTG de l'Institut Curie, Paris, coordinateur : Pr Hervé Fridman

3 essais concernant des cancers : cancer tête et cou, cancer du sein métastatique.

CRTG de Lyon et Grenoble, coordinateurs : Pr Alim-Louis Benabid et Pr Marie Favrot

2 essais cliniques concernant des cancers et une maladie génétique : la mucoviscidose.

CRTG de Franche-Comté/Alsace, coordinateur : Pr Pierre Tiberghien

1 essai clinique concernant la stratégie du gène-suicide.

CRTG de Marseille, coordinateur : Pr Dominique Maraninchi

1 essai concernant des malades atteints de tumeurs solides.

Hôpital de Créteil, coordinateurs : Pr Marc Pechanski et Pr Pierre Cesaro

1 essai concernant la maladie de Huntington

Hospices Civils de Strasbourg : Pr Jacques Marescaux

1 essai concernant le cancer colorectal avancé.

Pour en savoir plus sur les essais de thérapie génique :

Wiley Genetic Medicine Web Site <http://www.wiley.co.uk/genetherapy>

L'Inserm

Institut national de la santé et de la recherche médicale

L'Inserm - établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle des ministères en charge de la recherche et de la santé - contribue, par la recherche, à **mieux connaître et à améliorer la santé de l'homme**. Sa mission est d'améliorer la compréhension des maladies, de mener des recherches cliniques à visée diagnostique et thérapeutique et de développer des recherches en santé publique. L'Inserm doit également faire bénéficier rapidement les patients, le monde médical et les partenaires nationaux et internationaux, des résultats de ces recherches.

Avec un budget annuel de l'ordre de 3 milliards de francs, l'Inserm soutient plus de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. Ces laboratoires sont, pour la majorité d'entre eux, situés dans les grands sites hospitaliers et universitaires. L'ensemble des équipes représente 10 000 personnes (chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires...).

L'Inserm et la thérapie génique

L'Inserm s'est engagé dans la recherche en thérapie génique dès les premières tentatives de transfert de gène dans des cellules il y a presque 15 ans. Aujourd'hui l'institut est impliqué dans de nombreuses recherches, des plus fondamentales aux plus appliquées, contribuant au développement de la thérapie génique : mise au point de vecteurs viraux (adénovirus, rétrovirus) et non viraux (composés lipidiques, vecteurs synthétiques), étude des mécanismes de régulation de la transcription des gènes d'intérêt thérapeutique intégrés dans des vecteurs, optimisation du transfert de gène, recherches sur les modèles animaux (essentiellement des rongeurs), essais précliniques sur l'animal et essais cliniques chez l'homme.

Les maladies concernées par ces recherches en thérapie génique menées à l'Inserm sont très diversifiées : maladies génétiques, cancers, maladies du sang, maladies inflammatoires, maladies neurodégénératives, maladies cardiovasculaires, etc

- 70 équipes Inserm ont une activité de recherche dans le domaine de la thérapie génique
- L'Inserm consacre à la thérapie génique 58 millions de francs de son budget.

L'Inserm est impliqué dans la majorité des Centres et Réseaux de Thérapie Génique (CRTG) créés à l'initiative du ministère chargé de la Recherche. La moitié de ces CRTG sont coordonnés par des directeurs d'unité Inserm.

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) Première institution de recherche clinique en France

Du 1er janvier 1991 au 31 décembre 1999, 1183 dossiers de demandes de promotion ont été soumis et 772 ont reçu un avis favorable pour la promotion de l'AP-HP. Soit 100 nouvelles promotions de recherche biomédicale par an.

Actuellement, un peu plus de 260 recherches biomédicales sont en cours sous la promotion de l'AP-HP et environ 70 projets sont en instruction ; une trentaine de dossiers sont en attente de l'accord du CCPPRB. Ces chiffres regroupent les projets issus des appels d'offres et des promotions demandées hors appels d'offres par les cliniciens

Les recherches biomédicales se répartissent de la façon suivante :

- 44% de recherches avec bénéfice individuel direct,
- 56% de recherches sans bénéfice individuel direct.
- 25% sont des essais cliniques (recherche sur le médicament) avec une forte proportion d'essais de phases II et III,
- 30% sont des études de physiologie et de physiopathologie,
- 15% sont des études génétiques,
- 15% sont des études thérapeutiques non médicamenteuses, (dispositifs médicaux chirurgie....).

- Une reconnaissance internationale de l'activité de recherche clinique : 2200 articles publiés par an par les praticiens de l'AP-HP dans les revues internationales.

- Partenariat avec des organismes de recherche : université, Inserm, CNRS, CEA, INRA et industriels.

- Un porte feuille de 220 brevets déposés au nom de l'AP-HP depuis 1992.

- AP-HP et thérapie génique

- 6 essais de thérapie génique ont été retenus dans le cadre d'un appel d'offre interne à l'AP-HP (appel d'offres GERMED) et 40 patients inclus. Quand un projet est retenu, la Délégation Régionale à la Recherche Clinique prend en charge la logistique nécessaire à la bonne exécution de ces essais thérapeutiques. Elle veille à l'assurance et au contrôle de qualité durant toute la durée du projet (Bonnes Pratiques Pharmaceutiques, Cliniques et Statistiques) ainsi qu'au respect des obligations légales et réglementaires en vigueur en France. *Ces essais de thérapie génique sont suivis par des chefs de projets et des assistants de recherche clinique de la Délégation Régionale à la Recherche Clinique.*

- 4 essais de thérapie géniques sont actuellement en cours. Ils sont réalisés dans des hôpitaux de l'AP-HP qui est promoteur de ces études, les investigateurs-coordonnateurs sont des PU-PH (Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers) de l'institution.

Ces 4 essais sont :

- « traitement de la maladie de Huntington par implantation intra-cérébro-ventriculaire de cellules encapsulées génétiquement modifiées pour synthétiser du CNTF ». Investigateur - coordonnateur Professeur Pierre César - Hôpital Henri Mondor.
- « Thérapie génique du mélanome malin métastatique de l'adulte : évaluation de la tolérance à l'injection intratumorale de cellules produisant des rétrovirus recombinants porteurs du gène de la thymidine Kinase du virus herpès simple de type 1, suivie de l'administration de ganciclovir ». Investigateur - coordonnateur : Professeur Klatzmann - Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière.
- « Thérapie génique du glioblastome en rechute de l'adulte : évaluation de la tolérance et de l'efficacité in situ de cellules produisant des rétrovirus recombinants porteurs du gène de la thymidine Kinase du virus herpès de type 1 suivie de l'administration de ganciclovir ». Investigateur - coordonnateur : Professeur Klatzmann - Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière.
- « Traitement du déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (déficit en gamma C par transfert ex vivo du gène gamma C dans les cellules médullaires antologues ». Investigateur - coordonnateur : Professeur A. Fischer - Hôpital Necker Enfants Malades.

Contact promoteur :

Délégation Régionale à la Recherche Clinique - DPM-DIREQ (AP-HP) : 01 44 84 17 70

Contact presse :

Thierry Girouard, Direction de la communication - service de presse (AP-HP) : 01 40 27 37 22



La Grande Tentative de l'AFM : cinq ans pour relever le défi de la thérapie génique

Depuis sa création, l'AFM, association de malades et de familles, a comme objectif la guérison des maladies neuromusculaires. Les progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance du génome, notamment grâce au Téléthon, ont ouvert la voie aux thérapies issues de la connaissance des gènes. L'AFM s'est engagée dans cette voie. Au-delà des maladies neuromusculaires, elle a mis en œuvre des stratégies de recherche qui bénéficient à de nombreuses maladies.

La Grande Tentative : un programme de 5 ans

En 1998, l'AFM s'est engagée dans La Grande Tentative, un programme de 5 ans pour la mise au point des techniques de thérapie. Il s'agit d'identifier les obstacles à franchir, les goulots d'étranglement et les voies les plus prometteuses. C'est un engagement qui s'accompagne d'investissements importants pour mettre en place les outils nécessaires, unir les compétences et aller jusqu'aux essais sur l'homme.

Un réseau national et international de vectorologie

Tout d'abord, l'AFM a développé les infrastructures pour mettre au point les vecteurs permettant le transferts de gènes. Elle a suscité la création d'un réseau de collaborations associant Généthon, le CHU de Nantes et l'Institut Paoli-Calmettes de Marseille. L'objectif de ce réseau est la recherche, la construction et la production de vecteurs innovants de qualité et standardisés pour les essais pré-cliniques ou cliniques de thérapie génique. Depuis 1997, il a mis à la disposition de différentes équipes 600 lots de vecteurs destinés à des essais.

Pour renforcer ce dispositif, une collaboration entre Généthon et l'université de Harvard (USA) a été mise en place pour accélérer la fabrication des vecteurs. D'autres projets sont envisagés dont un rapprochement avec l'institut italien de génétique TIGET de Milan.

Un soutien au développement des essais de thérapie génique

D'autre part, l'AFM soutient activement la mise en place d'infrastructures capables de réaliser les essais de thérapie génique : aménagement d'établissements hospitaliers à Paris (Necker, Pitié-Salpêtrière), Nantes et Marseille.

Elle collabore également avec la société Transgène pour la réalisation prochaine des premiers essais de thérapie génique sur des malades atteints de myopathie de Duchenne.

AFM : le coût des premiers essais

Investissements 98 de l'AFM dans la thérapie génique :

59% du budget recherche, soit **139 millions** de francs

90 programmes de recherche financés dans ce domaine.

Investissements budgétés en 99 dans la thérapie génique :

190 millions de francs.

Soutien au laboratoire du Pr Fischer depuis 1992 :

5,9 millions de francs dont **2,8 millions** spécifiquement pour l'essai concernant les déficits immunitaires sévères combinés liés à l'X.

