



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 14 décembre 2001

## Thérapie génique de la drépanocytose *Guérison de la souris*

Les résultats publiés cette semaine dans *Science* obtenus grâce à une collaboration franco-américaine coordonnée par Philippe Leboulch, directeur de l'Equipe Inserm 111, responsable d'un laboratoire au MIT\*, marquent une étape importante vers la thérapie génique de la drépanocytose, une des maladies génétiques les plus fréquentes au monde due à une mutation d'un gène de l'hémoglobine. En collaboration avec Yves Beuzard (Equipe Inserm 111, Institut universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris), Philippe Leboulch vient de guérir des souris drépanocytaires en introduisant chez ces animaux un gène produisant une hémoglobine « anti-drépanocytaire » en quantité élevée. Ces recherches ont reçu le soutien de l'Association française contre les myopathies (AFM), organisatrice du Téléthon.

La drépanocytose, également appelée anémie falciforme, est causée par la mutation d'un gène de l'hémoglobine : le gène de la  $\beta$  globine. L'hémoglobine produite, l'Hémoglobine S, est alors anormale. Elle forme des fibres dans les globules rouges quand elle libère l'oxygène qu'elle transporte des poumons aux tissus. Ces fibres déforment et rigidifient les globules rouges, qui bloquent les petits vaisseaux sanguins. Il en résulte des douleurs très vives et des complications qui peuvent être mortelles ou responsables de séquelles invalidantes.

Il s'agit d'une maladie héréditaire qui affecte aussi bien les filles que les garçons et qui se manifeste seulement lorsqu'on hérite de deux exemplaires du gène muté. Les parents n'en possédant qu'un seul sont en bonne santé. La drépanocytose touche chaque année 300 000 nouveaux enfants dans le monde. Ils deviennent malades quelques mois après leur naissance lorsque l'hémoglobine fœtale est remplacée par l'Hémoglobine S. Les régions les plus touchées sont l'Afrique subsaharienne (un nouveau né sur 100 y est atteint), l'Inde, l'Amérique, les Antilles et la Guyane, certaines régions méditerranéennes et le Moyen-orient. En France métropolitaine, quelque 200 futurs malades sont dépistés à la naissance chaque année. Le nombre de patients y est de l'ordre de 5 000.

Le travail de l'équipe de Philippe Leboulch a consisté à transférer le gène thérapeutique ( $\beta$  globine) dans les cellules souches hématopoïétiques\*\* de souris drépanocytaires et à l'intégrer dans l'ADN cellulaire. Ce transfert a été fait grâce à un vecteur dérivé d'un lentivirus, dont les gènes codant pour les protéines virales ont été éliminés. A la place, les

---

\* professeur à Harvard Medical School

\*\* qui donnent naissance à toutes les cellules du sang

chercheurs ont inséré un gène de globine « antidrèpanocytaire » et les éléments nécessaires à son expression à un niveau élevé et uniquement dans les cellules précurseurs des globules rouges, les érythroblastes. L'hémoglobine produite a, non seulement, une fonction normale, mais empêche également la formation des fibres d'Hémoglobine S. Résultat : les souris drèpanocytaires traitées ont été guéries à long terme, en toute sécurité.

Avant d'envisager un premier essai clinique de cette thérapie chez l'homme, les scientifiques devront vérifier que l'efficacité thérapeutique et l'innocuité des lots cliniques sont confirmées sur les cellules humaines. Les chercheurs espèrent également, dans l'avenir, parvenir à augmenter encore le nombre de cellules souches corrigées.

Ces travaux marquent une avancée importante sur la voie de la thérapie génique de la drèpanocytose chez l'homme. A l'heure actuelle, la greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon constitue le seul traitement radical possible pour les malades atteints de drèpanocytose, mais seule une minorité peut en bénéficier faute de donneur compatible ou encore du risque thérapeutique jugé trop élevé. La thérapie génique permettra de guérir les malades avant même que les manifestations de la maladie n'apparaissent.

## > Pour en savoir plus

- **Source**

**“Correction of Sickle Cell Disease in Transgenic Mouse Models by Gene Therapy”**

Robert Pawliuk,<sup>1,2</sup> Karen A. Westerman,<sup>1,2</sup> Mary E. Fabry,<sup>3</sup> Emmanuel Payen,<sup>4</sup> Robert Tighe,<sup>1,2</sup> Eric Bouhassira,<sup>3</sup> Seetharama A. Acharya,<sup>3</sup> James Ellis,<sup>5</sup> Irving M. London,<sup>1</sup> Connie Eaves,<sup>6</sup> R. Keith Humphries,<sup>6</sup> Yves Beuzard,<sup>4</sup> Ronald L. Nagel,<sup>3</sup> Philippe Leboulch,<sup>1,2,4,7</sup>

<sup>1</sup>Division of Health Sciences & Technology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA.

<sup>2</sup>Genetix Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139, USA.

<sup>3</sup>Division of Hematology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA.

<sup>4</sup>EMI Inserm 111 (Equipe mixte Inserm), Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France.

<sup>5</sup>Department of Genetics, Hospital for Sick Children, Toronto, ON M5G1X8, Canada.

<sup>6</sup>The Terry Fox Laboratory and the University of British Columbia, Vancouver, BC V5Z3L6, Canada.

<sup>7</sup>Harvard Medical School and Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA 02115 USA.

**Science, n°5550, vol. 294, 14 décembre 2001**

- **Contacts chercheurs**

**Philippe Leboulch**

EMI 111 (équipe mixte Inserm)

« thérapie génique hématopoïétique »

Hôpital Saint-Louis - Institut hématologie

1 rue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Tél : 01 53 72 21 69

(00) 617 253 5818

Fax : 01 53 72 22 33

(00) 617 576 2421

Mél : [pleboulch@mit.edu](mailto:pleboulch@mit.edu)

**Yves Beuzard**

EMI 111

« thérapie génique hématopoïétique »

Hôpital Saint-Louis - Institut hématologie

1 rue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Tél : 01 42 49 94 42/ 06 60 64 94 80

Fax : 01 42 49 92 47

Mél : [yves.beuzard@sls.ap-hop-paris.fr](mailto:yves.beuzard@sls.ap-hop-paris.fr)