



Paris, le vendredi 06 novembre 2009

Information presse

Succès dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie par greffe de cellules souches porteuses d'un nouveau vecteur de thérapie génique.

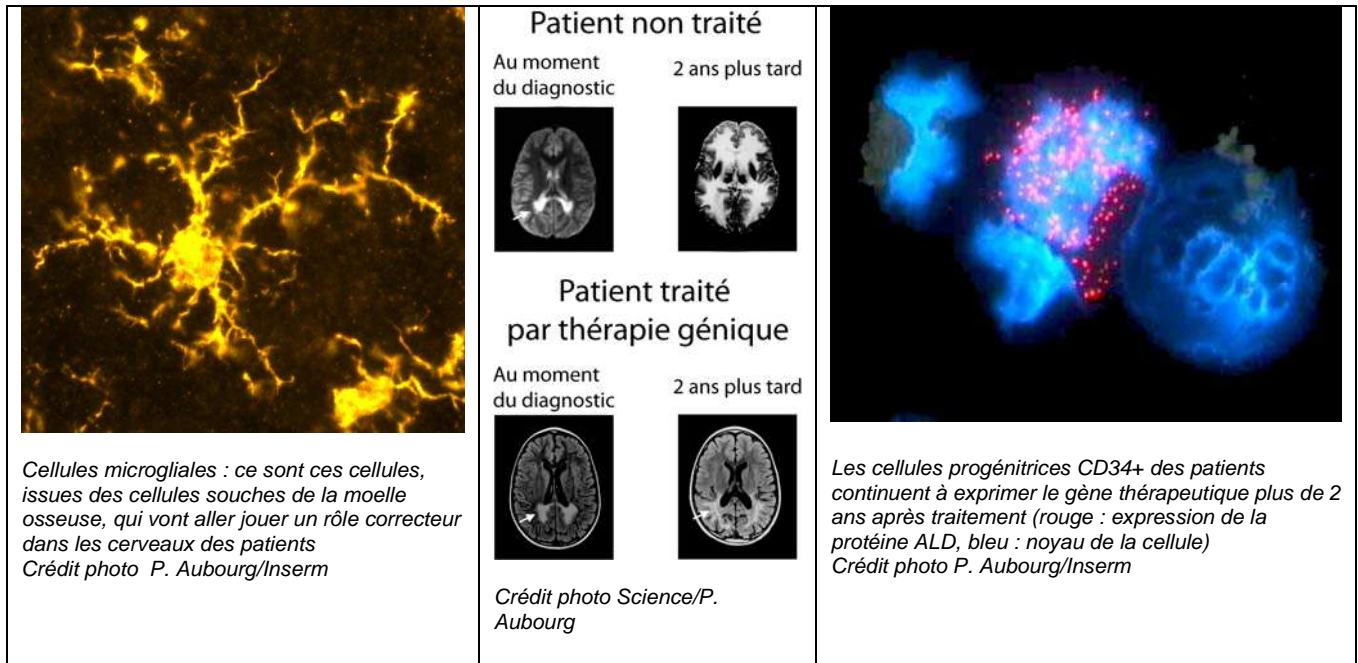
Deux enfants atteints d'une maladie cérébrale mortelle, l'adrénoleucodystrophie (ALD), ont été traités avec succès grâce à un nouveau vecteur de thérapie génique. Plus de deux ans après le début du traitement, la progression de leur maladie a été arrêtée, et aucun effet secondaire n'a été observé jusqu'ici. Les résultats de cet essai clinique mené par des équipes de recherche françaises associant l'Inserm, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris et l'Université Paris-Descartes viennent d'être publiés dans la revue *Science* datée du 6 novembre 2009. Cette première concrétise les espoirs placés dans l'utilisation de vecteurs de thérapie génique dérivés du virus VIH (lentivirus) pour une application thérapeutique chez l'homme.

L'ALD est une maladie génétique rare du groupe des leucodystrophies. Sa forme la plus grave et la plus fréquente entraîne une destruction de la myéline du cerveau et touche aussi bien des enfants que des adultes. Le traitement, initié en 1989 par Patrick Aubourg et Pierre Bougnères avec Claude Griscelli (hôpital Necker-Enfants Malades) repose sur l'allogreffe de moelle osseuse, mais reste limité par le manque de donneurs compatibles et le risque de complications graves.

La nouvelle approche consiste à greffer les propres cellules de moelle osseuse du patient après traitement par thérapie génique sans recourir à un donneur, évitant ainsi les complications de la greffe. Les cellules souches de la moelle osseuse sont prélevées, puis corrigées par transfert d'une version fonctionnelle du gène déficient à l'aide d'un vecteur de thérapie génique dérivé du virus VIH modifié et inactivé. Les cellules ainsi corrigées sont ré-injectées aux patients *comme* après une greffe classique ; elles vont gagner la moelle osseuse et certaines, par un mécanisme naturel, vont se diriger vers le cerveau du patient et y jouer leur rôle correcteur.

Cet essai thérapeutique est l'aboutissement d'une recherche menée par Nathalie Cartier, directrice de recherche à l'Inserm, et Patrick Aubourg, professeur de neurologie pédiatrique à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Université Paris-Descartes depuis 16 ans. « *Les deux patients traités vont bien : la progression de la maladie s'est arrêtée quelques mois après l'auto-greffe* », explique Nathalie Cartier. Les patients ont été transférés du service d'Endocrinologie et Neurologie pédiatrique de Pierre Bougnères et Patrick Aubourg à l'hôpital Saint-Vincent de Paul dans les services de Marina Cavazzana et Alain Fischer à l'hôpital Necker-Enfants Malades pour le traitement des cellules avec le vecteur de thérapie génique et l'auto-greffe. L'essai clinique a été mené ensuite dans le service d'Endocrinologie et Neurologie pédiatrique de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul.

Une analyse innovante des événements génomiques dans les cellules corrigées a été réalisée par l'équipe de Christof Van Kalle (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Allemagne). « *Même s'il faut rester prudent, cette analyse montre que nous n'avons pas de raison particulière de redouter un effet délétère lié à l'insertion du vecteur lentiviral dans le génome.* » poursuit Nathalie Cartier. « *C'est la première fois que l'on traite avec succès une maladie grave du cerveau par thérapie génique, ce qui donne un nouvel élan pour le traitement des maladies humaines par ce type d'approche* » ajoute Patrick Aubourg.



Un succès scientifique, porté par un réseau de partenaires

Ces résultats illustrent le succès du transfert des connaissances de la recherche fondamentale vers la clinique.

Ces recherches ont été réalisées grâce une collaboration exemplaire entre l'Inserm et l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*. Le projet a été constamment soutenu par ELA (Association européenne contre les leucodystrophies), l'association des patients atteints de leucodystrophie, et l'AFM (Association Française contre les Myopathies, organisatrice du Téléthon).

Pour Guy Alba, président fondateur de l'association et parent d'un enfant atteint d'adrénoleucodystrophie (ALD) : « Grâce à l'action des enfants dans les écoles et à la mobilisation de nombreux donateurs et partenaires, Zinedine Zidane en tête, ELA est le premier financeur des recherches sur l'ALD faites au niveau national et international. Sans négliger d'autres voies de recherche, nous avons soutenu la thérapie génique de l'ALD et l'équipe du Pr Aubourg. Aujourd'hui nous sommes d'autant plus fiers du résultat que cette approche ouvre des perspectives de traitement pour d'autres maladies plus fréquentes. ELA va renforcer son effort financier pour faire bénéficier tous les malades de cette découverte, tout en continuant à accompagner les familles au quotidien, comme elle le fait depuis 17 ans. »

* Cet essai financé conjointement par l'Inserm et l'AP-HP a été mené dans le cadre des Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) du Ministère de la Recherche et de la DHOS.

Pour Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM : « *Depuis plus de 20 ans, grâce aux dons du Téléthon, nous soutenons sans relâche les chercheurs, comme le Pr. Patrick Aubourg, qui mettent au point la médecine de demain. Après des premiers résultats dans la thérapie génique des déficits immunitaires, ce nouveau succès ouvre, nous en sommes convaincus, la décennie des résultats pour d'autres malades et d'autres maladies. La révolution médicale s'accélère. Elle est la preuve que, tous ensemble, nous pouvons être plus forts que tout !* »

Le développement de tels projets implique de nombreux acteurs. Pour chacune des étapes, de la fabrication du vecteur jusqu'à la validation de l'absence d'effets toxiques dans les cellules, tout un réseau de partenariats publics/privés a été ainsi tissé par Patrick Aubourg, nécessitant une gestion attentive de la propriété intellectuelle et des contrats de recherche partenariale. Cette coordination est assurée depuis trois ans par Cécile Tharaud et son équipe à Inserm Transfert, filiale de l'Inserm.

Les prochaines étapes pour Nathalie Cartier et Patrick Aubourg sont d'étendre l'essai en France et aux Etats-Unis.

A propos de l'Inserm

L'Inserm est le seul organisme public français entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations. L'Inserm mène une recherche multithématique. Elle permet l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Depuis janvier 2008, l'Inserm s'est vu confier une mission de coordination de la recherche biomédicale française, et pour assurer celle-ci, il s'est engagé dans une réforme fonctionnelle, concrétisée par la création de huit instituts thématiques. www.inserm.fr

Au sein de l'Inserm, l'institut thématique Santé publique a pour mission de faciliter et de coordonner l'activité des équipes de recherche qui développent des travaux consacrés à la **santé publique** ou à la **recherche clinique**, que ces équipes soient issues de l'Inserm, du CNRS, d'un autre grand organisme de recherche ou de l'université.

A propos de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)

L'AP-HP, Centre hospitalier universitaire d'Ile de France, regroupe 37 hôpitaux ou groupes hospitaliers et coordonne la conduite de la recherche clinique au sein des établissements hospitaliers qu'elle comporte. L'AP-HP constitue ainsi le premier centre de recherche sur l'être humain en Europe, avec un nombre de projets de recherche clinique en cours dont :

- 797 projets de recherche institutionnels, à promotion ou à gestion AP-HP en cours (au 31/05/2009), dont 500 essais cliniques à promotion institutionnelle AP-HP ;
- 770 essais cliniques à promotion industrielle ;

Soit près de 2 000 projets de recherche en cours tous promoteurs confondus en 2008.

En 2008, 30 875 patients ont été inclus dans les projets de l'AP-HP dont 17 251 patients inclus dans les essais cliniques à promotion AP-HP et un budget de 37M€ est consacré au financement des projets de l'AP-HP.

A propos d'Inserm Transfert

Filiale privée de l'Inserm fondée en 2001, Inserm Transfert gère l'intégralité de la valorisation et du transfert des connaissances issues des laboratoires de recherche de l'Inserm vers l'industrie, de la déclaration d'invention au partenariat industriel. Inserm Transfert propose aussi ses services dans le montage et la gestion de projets européens et internationaux, l'accompagnement d'études cliniques et post-inscriptions, la gestion d'appels à projets institutionnels ou industriels. Enfin, elle dispose d'un fonds d'amorçage dédié aux sciences de la vie, Inserm Transfert Initiative.

www.inserm-transfert.fr

A propos de la faculté de médecine Paris-Descartes

L'Université Paris Descartes est la plus grande et plus importante université française dans le domaine de la santé. Université des sciences de l'Homme et de la santé, elle forme ses étudiants dans 4 grands domaines disciplinaires : santé, sciences et technologies, sciences humaines et sociales, droit et sciences économiques. Le pôle santé de l'Université Paris Descartes est reconnu en Europe et dans le monde entier pour la qualité de ses formations et l'excellence de sa recherche.

www.parisdescartes.fr

A propos d'ELA

Créée en 1992 avec le soutien constant du Pr Aubourg, ELA réunit des familles concernées par les leucodystrophies. Depuis sa création, ELA poursuit les mêmes objectifs : aider les malades, rassembler les familles et financer la recherche. ELA porte une attention particulière à ceux qui ne pourront bénéficier des progrès de la recherche. Avec ces mêmes motivations, ELA soutient le développement de structures similaires en Europe.

Pour accélérer la découverte d'un traitement, ELA crée en 2005 sa fondation de recherche, à la demande et avec le soutien du ministère de la Recherche. ELA a consacré 30 millions d'euros aux leucodystrophies en privilégiant des programmes innovants comme la thérapie génique de l'ALD. Les résultats du Pr Aubourg s'inscrivent dans cette dynamique et sont un réel espoir pour tous les malades.

A propos de l'AFM

Depuis 1958, l'AFM rassemble des malades et parents de malades menant une lutte sans merci contre les maladies neuromusculaires, des maladies génétiques qui tuent muscle après muscle. Engagée dans la recherche comme dans l'aide aux malades, elle agit de façon indépendante uniquement guidée par l'urgence face à la maladie et par l'intérêt des malades. Grâce à la générosité et à la fidélité du public lors des Téléthon, son action bénéficie à l'ensemble des maladies génétiques rares et à des maladies fréquentes. Acteur majeur de la recherche biomédicale en France, l'AFM innove, impulse, accélère le développement des thérapies innovantes : 30 maladies sont aujourd'hui au stade des essais de traitement chez l'homme grâce aux dons du Téléthon. www.afm-telethon.fr

Pour savoir plus :

□ Source

Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy with a Lentiviral Vector in X-Linked Adrenoleukodystrophy

Nathalie Cartier,1,2* Salima Hacein-Bey-Abina,3,4,5* Cynthia C. Bartholomae,6 Gabor Veres,7 Manfred Schmidt,6 Ina Kutschera,6 Michel Vidaud,1 Ulrich Abel,6 Liliane Dal-Cortivo,3,5 Laure Caccavelli,3,5 Nizar Mahlaoui,8 Véronique Kiermer,9 Denise Mittelstaedt,10 Céline Bellesme,2 Najiba Lahlou,11 François Lefrère,3 Stéphane Blanche,8 Muriel Audit,12 Emmanuel Payen,13,14 Philippe Leboulch,13,14,15 Bruno l'Homme,1 Pierre Bougnères,2 Christof Von Kalle,6 Alain Fischer,4,8 Marina Cavazzana-Calvo,3,4,5* Patrick Aubourg1,2*†

1INSERM UMR745, University Paris-Descartes, 75279 Paris, France.

2Department of Pediatric Endocrinology and Neurology, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 82 Avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris, France.

3Department of Biotherapy, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75743 Paris, France.

4INSERM UMR768, University Paris-Descartes, 75743 Paris, France.

5Clinical Investigation Center in Biotherapy, Groupe Hospitalier Universitaire Ouest, /Inserm, 75743 Paris, France.

6National Center for Tumor Diseases and German Cancer Research Center 69120 Heidelberg, Germany. 7117 Southwest 72nd Place, Gainesville, FL 32608, USA.

8Department of Pediatric Immuno-Hematology, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75743 Paris, France.

9Nature Publishing Group, New York, NY 10013–1917, USA. 1013687 Quinton Road, San Diego, CA 92129, USA.

11Department of Biochemistry, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 75674 Paris, France. 12Genosafe, 91002 Evry, France.

13 (CEA), Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies (iMETI), Fontenay-aux-Roses 92265, France.

14INSERM U962 and Université de Paris XI, CEA-iMETI, Fontenay-aux-Roses 92265, France.

15Genetics Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

*These authors contributed equally to this work

Science, 6 november 2009, Vol 326 n°5954

<http://www.doi.org/10.1126/science.1171242>

□ **Contacts :**

Patrick Aubourg :

Directeur de l'Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 745 « Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux »

Professeur de Pédiatrie, Service d'Endocrinologie et Neurologie Pédiatrique, Hôpital Saint Vincent de Paul.

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Email : patrick.aubourg@inserm.fr

Tel : 01 40 48 80 74

Nathalie Cartier

Directrice de recherche Inserm

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 745 « Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux »

Tel : 01 70 64 94 03

Email : nathalie.cartier@inserm.fr

Pierre Bougnères

Professeur de Pédiatrie, Chef du Service d'Endocrinologie et Neurologie Pédiatrique, Hôpital Saint Vincent de Paul.

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Email: pierre.bougneres@inserm.fr

Tel: 01 4040 8073

Salima Hacein-Bey-Abina :

Professeur d'Immunologie, Responsable du Laboratoire de Thérapie Génique, Département de Biothérapie, Hôpital Necker Enfants malades Paris

Professeur à la Faculté de pharmacie Paris Descartes

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 768 « développement normal et pathologique du système immunitaire »,

Email : salima.hacein-bey@nck.aphp.fr

Tél 01 44 38 15 27

Marina Cavazzana Calvo

Professeur d'Hématologie, Chef du Département de Biothérapie, Hôpital Necker Enfants malades Paris

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 768 « développement normal et pathologique du système immunitaire »,

Email : m.cavazzana@nck.aphp.fr

Tel : 01 44 49 50 68

Alain Fischer

Professeur de Pédiatrie, Chef du Service d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants malades Paris

Professeur à la Faculté de médecine Paris Descartes

Unité mixte Inserm-Université Paris Descartes 768 « développement normal et pathologique du système immunitaire »

Email : alain.fischer@nck.aphp.fr

Tel : 01 44 49 48 13

Contact presse :

Inserm

01 44 23 60 97

presse@inserm.fr

Compléments d'information

Eléments sur la thérapie génique et la thérapie cellulaire	2
<i>Faits marquants de la thérapie génique</i>	3
<i>Essais en cours en France</i>	4
<i>Quelques chiffres sur les essais cliniques en thérapie génique</i>	4
<i>Vecteurs utilisés en thérapie génique</i>	4
Eléments sur l'adrénoleucodystrophie	6
Présentation de l'unité U745	7
Biographies de Nathalie Cartier et Patrick Aubourg	8
Bibliographie	9

Eléments sur la thérapie génique et la thérapie cellulaire

La thérapie génique et la thérapie cellulaire sont deux champs complémentaires de la recherche biomédicale ayant des buts thérapeutiques similaires. Ces deux approches ont pour stratégie de suppléer une déficience (génétique ou cellulaire) en introduisant une version saine de l'élément concerné. La thérapie génétique peut être définie comme l'introduction de matériel génétique (généralement de l'ADN contenu dans un virus rendu inoffensif) dans les cellules du patient pour traiter une maladie. La thérapie cellulaire consiste, quant à elle, à transplanter des cellules entières à un patient pour traiter la maladie (par exemple lors d'une greffe de moelle osseuse, ou même une transfusion sanguine). La greffe de cellules d'un organe donné produites à partir de cellules souches semble particulièrement prometteuse dans la perspective de traitement « réparateur » d'organe, y compris du cerveau et de la moelle épinière.

Pour certaines maladies, comme l'adrénoleucodystrophie, ou les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), une combinaison de thérapies génique et cellulaire est utilisée. La modification des cellules des patients par du matériel génétique (phase de thérapie génique) se fait alors *ex-vivo*, après prélèvement des cellules. Les cellules sont ensuite re-transplantées au patient (phase de thérapie cellulaire). Le même type de combinaison est également développé pour le traitement de certains cancers par modification par thérapie génique de lymphocytes des patients.

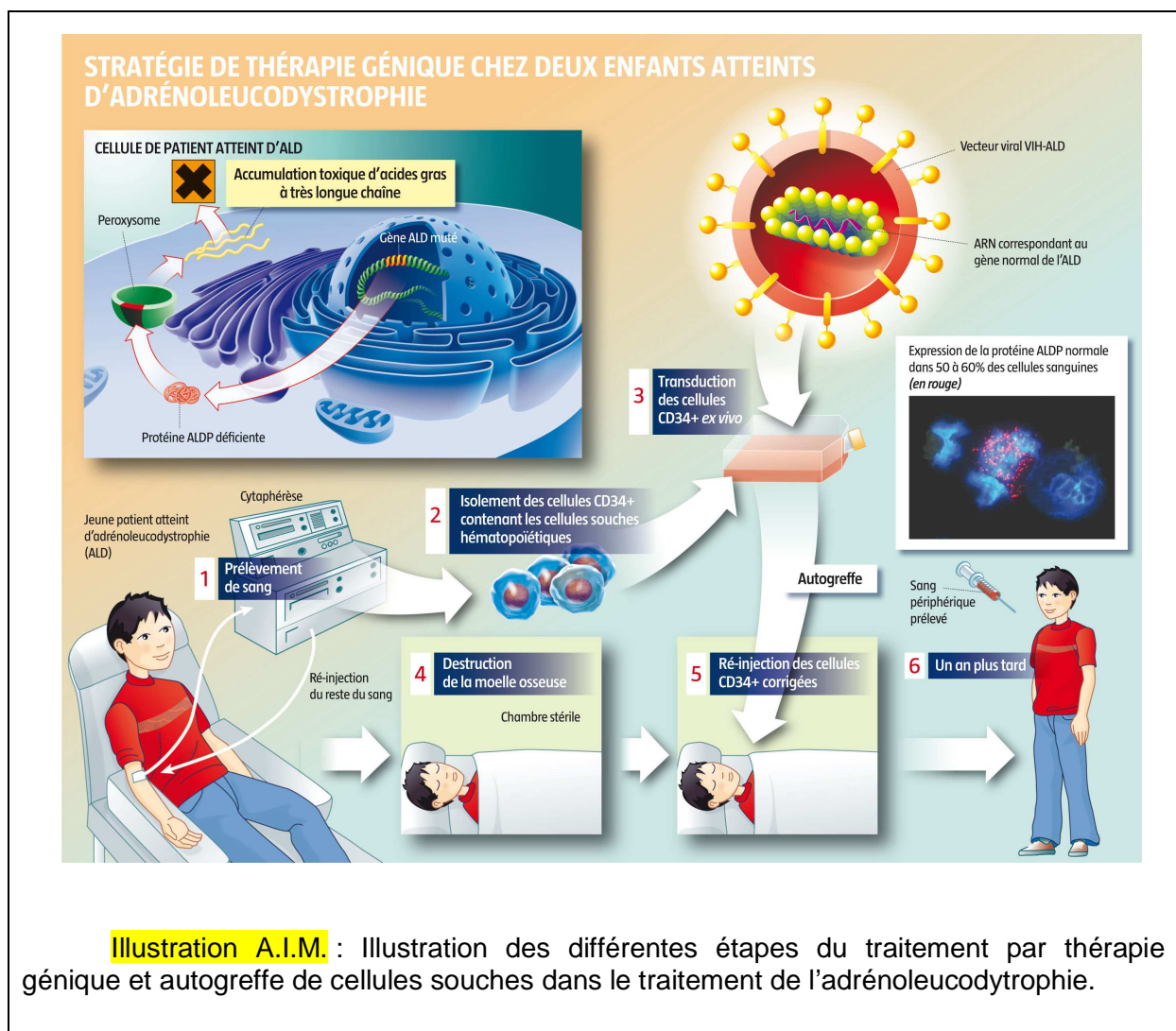


Illustration A.I.M. : Illustration des différentes étapes du traitement par thérapie génique et autogreffe de cellules souches dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie.

Faits marquants de la thérapie génique

1980 : Martin Cline (UCLA, Etats-Unis), contre les recommandations du NIH, tente de traiter deux patients atteints de beta-thalassémie (maladie génétique affectant la synthèse de l'hémoglobine) et déclenche un débat public sur la thérapie génique.

1989 : Steven Rosenberg (National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis) démontre que l'injection chez des patients de cellules dans lesquelles un gène a été apporté par un rétrovirus n'est pas toxique.

1990 : William French Anderson et R. Michael Blaese (NIH, Etats-Unis) traitent deux enfants atteints de déficit combiné sévère par déficit en adénosine désaminase (DICS-ADA). Ils utilisent un rétrovirus murin dérivé du MLV (virus de la leucémie murine de Moloney) pour corriger leurs lymphocytes. En 1993, R. Michael Blaese et Donald Kohn utilisent le même vecteur pour traiter des cellules issues de cordon ombilical des patients. La FDA (l'agence responsable de la sécurité des médicaments aux Etats-Unis) n'autorise cependant pas la myéloablation associée (élimination des cellules de moelle osseuse malades du patient avant de réinjecter les cellules corrigées) et les résultats sont mitigés.

1999 : Jim Wilson (University of Pennsylvania, Etats-Unis) : 17 patients atteints d'une maladie métabolique du cycle de l'urée mortelle (déficience en ornithine transcarbonylase) sont traités par injection d'adénovirus contenant le gène thérapeutique. Jesse Gelsinger, le 18^e patient traité, décède suite à l'injection d'une dose trop élevée et au non respect des critères d'inclusion dans l'essai.

2000 : Suspension provisoire de tous les essais de thérapie génique aux Etats-Unis par la FDA.

2000 : Alain Fischer et Marina Cavazanna-Calvo (Université Paris-Descartes et Inserm, Paris, France) utilisent un rétrovirus dérivé du MLV pour traiter avec succès les cellules de moelle osseuse d'enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (DICS-X). 20 « enfants-bulles » ont été traités en France et en Angleterre (par Adrian Trasher) depuis.

2002 : Un des patients DISC-X traités est atteint d'une leucémie causée par l'insertion du gène thérapeutique près d'un gène impliqué dans les cancers. Parmi les 20 enfants traités en France et en Angleterre, 5 développeront une leucémie. Un seul patient décèdera de complications de sa leucémie. Sur ces 20 patients traités, 17 vont toujours bien et bénéficient des effets du traitement.

2005 : Début des essais de thérapie génique en France dans l'adrénoleucodystrophie (Nathalie Cartier et Patrick Aubourg, Université Paris-Descartes et Inserm) et la beta-thalassémie (Philippe Leboulch, Université Paris XI et Inserm) utilisant un lentivirus dérivé du virus HIV.

2006 : Premiers résultats d'un essai de thérapie génique dans le SIDA en utilisant un vecteur de thérapie génique dérivé du virus HIV lui-même pour introduire un gène thérapeutique dans les lymphocytes de patients atteints de SIDA (Boro Dropulic, University of Pennsylvania, Etats-Unis). Aucun effet secondaire lié à l'utilisation de ce nouveau vecteur n'est observé.

2007 : Premiers résultats encourageants d'un essai de thérapie génique intracérébrale dans la maladie de Parkinson avec un vecteur AAV (associé aux adénovirus) (Matthew Doring, Cornell University, Etats-Unis). D'autres essais similaires reposant sur l'administration intracérébrale de vecteur AAV ou de vecteur lentiviral équin sont en cours aux Etats-Unis et en Europe.

2008 : Premiers résultats encourageants de thérapie génique avec un vecteur AAV dans une maladie héréditaire sévère de la rétine (R. Ali, University College London, Angleterre). D'autres essais similaires avec des vecteurs AAV ou lentiviraux équins sont en cours aux Etats-Unis et en Europe.

2009 : Alessandro Aitu et Maria Roncarolo (San Raffaele scientific institute, Milan, Italie) confirment les effets bénéfiques à long terme sans complications de la thérapie génique chez 10 enfants atteints de DICS-ADA.

Essais en cours en France

Trois essais cliniques utilisant la thérapie génique sont actuellement en cours en France pour des maladies génétiques. Ils visent l'adrénoleucodystrophie, la beta-thalassémie et une forme de myopathie (Gamma-Sarcoglycanopathie). D'autres essais vont débiter bientôt pour lutter contre les déficits immunitaires (Wiskott-Aldrich, DICS-X), une forme grave de rétinite pigmentaire (RP65), la myopathie de Duchenne, la maladie de Parkinson, la maladie de San Filippo et la leucodystrophie métachromatique.

Quelques chiffres sur les essais cliniques en thérapie génique

Depuis 1989, 1537 essais chez l'homme ont été menés dans le monde.

- 64,6 % contre des cancers.
- 8,9% contre des maladies cardiovasculaires.
- 8,1% contre des maladies monogéniques.

Source: <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>

Vecteurs utilisés en thérapie génique

Rétrovirus :

On distingue les lentivirus, dérivés du virus HIV, utilisés par exemple dans la thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie et la beta-thalassémie, des rétrovirus murins, dérivés du virus MLV (virus de la leucémie murine de Moloney) utilisés par exemple dans les déficits immunitaires sévères. Les rétrovirus sont composés d'ARN qui doit être rétrotranscrit en ADN lors de son arrivée dans la cellule. Ces vecteurs sont dits « intégratifs » puisque l'ADN rétrotranscrit s'insère dans le génome de la cellule infectée. Les lentivirus ont une efficacité beaucoup plus importante que les rétrovirus murins pour corriger des cellules souches hématopoïétiques.

Virus associés aux adénovirus (AAV) :

Ces virus, non pathogènes à l'état naturel, sont de plus en plus utilisés en thérapie génique. Ils ne s'intègrent pas dans l'ADN du patient, mais permettent seulement de transférer des gènes de petite taille. Différentes versions de ces virus permettent de cibler des types de cellules particuliers (neurones, cellules de la rétine, cellules du foie). Ces vecteurs ne

permettent pas cependant d'introduire un gène thérapeutique dans des cellules qui ne se divisent pas comme les cellules souches hématopoïétiques.

Nouvelles approches :

De nouvelles approches de thérapie génique sont également en cours d'évaluation et consistent à faire une « réparation » du gène, en utilisant par exemple des molécules ARN « doigt de zinc » qui sont de véritables « ciseaux moléculaires » permettant de corriger un gène défectueux ou d'introduire un gène thérapeutique.

La possibilité de transformer des fibroblastes de peau en cellules souches (iPS) ouvre des possibilités d'une utilisation beaucoup plus large des cellules souches à visée réparatrice et d'une manière générale pour des essais de thérapie génique et cellulaire combinées.

Eléments sur l'adrénoleucodystrophie

Les leucodystrophies regroupent un ensemble de 23 maladies héréditaires différentes qui se caractérisent par une anomalie de formation ou de maintien de la myéline dans le cerveau et la moelle épinière. La myéline constitue la « substance blanche » et enveloppe les fibres nerveuses (axones) à la manière d'une gaine en plastique d'un câble électrique : c'est elle qui permet la bonne conduction des messages nerveux. La myéline est fabriquée par une cellule spécialisée appelée « oligodendrocyte ». D'autres cellules du cerveau jouent également un rôle dans la formation et le maintien (c'est-à-dire l'intégrité) des gaines de myéline, celles-ci une fois formées.

L'adrénoleucodystrophie est la plus fréquente des leucodystrophies (1 pour 20 000 naissances). Elle fait partie des premières maladies héréditaires dont le gène a été identifié par la technique de « clonage positionnel » en 1993.

La manifestation la plus redoutable en est une destruction foudroyante de la myéline du cerveau qui touche des garçons entre 5 et 12 ans et des adultes vers 30 ans. En quelques mois, cette destruction conduit à la perte de toutes leurs fonctions intellectuelles, motrices et sensorielles et à un décès rapide. La seule forme de traitement possible de ces formes cérébrales gravissimes d'adrénoleucodystrophie est la greffe de moelle osseuse, à condition de pouvoir la faire très tôt, dès l'apparition des premières anomalies de la myéline que l'on peut détecter par une IRM cérébrale. Tous les patients candidats à la greffe de moelle osseuse ne peuvent cependant être traités, faute de donneurs ou de présence de sang de cordon compatible dans les banques (en effet, les cellules souches nécessaires pouvant aussi être extraites du sang de cordon ombilical). La greffe de moelle osseuse comporte par ailleurs des risques d'échec (rejet, réaction de greffon contre l'hôte) et de mortalité (15-20% chez l'enfant et proche de 40% chez l'adulte) importants. D'où l'idée de prendre les propres cellules de moelle osseuse du patient et de les corriger « génétiquement » avec un vecteur de thérapie génique avant de les réinjecter au patient lui-même.

Une autre forme d'adrénoleucodystrophie se caractérise par une atteinte de la moelle épinière chez les hommes adultes et plus de 65% des femmes conductrices de la maladie (on appelle cette forme d'adrénoleucodystrophie « adrénomyéloneuropathie »). Des recherches sont actuellement en cours pour comprendre pourquoi certains patients développent une forme très sévère avec atteinte cérébrale alors que d'autres ne sont touchés que plus tardivement au niveau de la moelle épinière. L'atteinte de la moelle épinière dans l'adrénomyéloneuropathie conduit à une paralysie des 2 jambes en quelques années. Etant donné que les risques de mortalité liés au rejet de la greffe de moelle osseuse chez l'adulte sont beaucoup plus importants que chez l'enfant, ce traitement n'est pas proposé aux patients atteints d'adrénomyéloneuropathie. Un ensemble d'éléments cliniques et expérimentaux laissent envisager la possibilité à moyen terme d'étendre la thérapie génique aux patients, hommes ou femmes, atteints d'adrénomyéloneuropathie.

Il est enfin envisagé très sérieusement de dépister l'adrénoleucodystrophie dès la naissance. Un programme pilote de dépistage est en cours aux Etats-Unis et pourrait être mis en œuvre en France et dans d'autres pays européens prochainement. Ce dépistage ouvrirait la possibilité de traiter tous les patients, garçons ou filles, avant que ne survienne une atteinte neurologique irréversible. Et donc d'éradiquer en quelque sorte cette redoutable maladie.

L'association ELA regroupe toutes les familles concernées par les leucodystrophies, l'adrénoleucodystrophie y compris. A travers sa Fondation, elle stimule et finance très activement au plan international les recherches dans le domaine des leucodystrophies.

Les patients atteints de leucodystrophie sont spécifiquement pris en charge en France dans un Centre de Référence de Maladies Rares à Paris (Pr. P. Aubourg, Hôpital Saint-Vincent de Paul) et à Clermont-Ferrand (Pr. O. Boespflug).

Présentation de l'unité U745

L'unité Inserm UMR745 « Génétique et biothérapies des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux » est localisée sur le site de l'Université Paris-Descartes à la Faculté de Pharmacie des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.

Cette unité de recherche regroupe 22 personnes dont 8 chercheurs et enseignants-chercheurs, 5 ingénieurs/techniciens de recherche, et 6 post-doctorants et doctorants. La stratégie scientifique de l'unité s'inscrit dans une démarche de lutte contre plusieurs maladies génétiques graves du système nerveux, et sources de handicaps sévères et de mortalité précoce :

- les leucodystrophies (maladies héréditaires de la myéline du système nerveux central) ;
- la neurofibromatose de type 1 ;
- la maladie d'Alzheimer.

Dans cet objectif, sont développées de manière intégrée :

- des interventions thérapeutiques centrées autour de la thérapie génique (validation sur des modèles animaux pertinents, conception de vecteurs thérapeutiques, mise en œuvre pré-clinique et surtout clinique de ces approches chez l'homme) qui concernent deux leucodystrophies (l'adrénoleucodystrophie, la leucodystrophie métachromatique) et la maladie d'Alzheimer ;
- une plateforme de criblage de molécules en phase III pour traiter une complication redoutable de la neurofibromatose de type 1 : les neurofibrosarcomes ;
- des études visant à mettre en évidence des variants génétiques influençant l'expression phénotypique des leucodystrophies et de la neurofibromatose de type 1.

L'unité U745 entretient des contacts très étroits avec les services cliniques des hôpitaux Saint-Vincent de Paul (neurologie pédiatrique-Centre de Référence pour les leucodystrophies), Henri-Mondor (dermatologie, Centre de Référence pour la neurofibromatose de type 1) et interagit en Europe comme aux Etats-Unis avec toutes les structures hospitalières et académiques impliquées dans les leucodystrophies.

Une partie des projets concernant les leucodystrophies et la maladie d'Alzheimer sont développés en étroite collaboration avec plusieurs centres internationaux de recherche (MIT aux Etats-Unis, Instituts Max Planck en Allemagne, TIGET-HSR en Italie, AMC aux Pays-Bas, Ibdell en Espagne).

Biographies de Nathalie Cartier et Patrick Aubourg



Le Dr Nathalie Cartier, pédiatre, est Directeur de Recherche à l'Inserm et pilote actuellement le groupe Biothérapies dans le laboratoire Inserm U745 dirigé par Patrick Aubourg.

Après son internat en médecine des Hôpitaux de Paris, elle effectue un stage post-doctoral dans le laboratoire dirigé par Axel Kahn, à l'Institut Cochin durant lequel elle développe les premiers modèles d'animaux transgéniques nécessaires aux recherches en oncogenèse. Elle rejoint alors en 1993 le laboratoire de Pierre Bagnères (Inserm) pour travailler avec Patrick Aubourg sur le gène impliqué dans l'adrénoleucodystrophie et le développement d'une stratégie

de thérapie génique contre cette maladie.

Nathalie Cartier est vice-présidente de la Société Française de Thérapie Cellulaire et Génique, elle participe activement aux réseaux et comités nationaux et européens visant à développer et à mettre en œuvre de nouvelles approches thérapeutiques de thérapie génique. Elle contribue également à la formation d'une nouvelle génération de chercheurs dans ce domaine, *via* des cycles d'enseignement dans les universités Paris-Descartes et Paris-Diderot.

Sa carrière a été récompensée par le Prix de l'Académie de Médecine, le Prix Jean Valade de la Fondation de France et le prix Thermo Biothérapie.



Le Dr Patrick Aubourg, neurologue pour enfants, mais aussi pour adultes, est Professeur de Pédiatrie et directeur de l'Unité Inserm UMR745 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Paris-Descartes. Il dirige par ailleurs le service de Neuropédiatrie de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul à Paris.

Après son internat et clinicat en médecine des Hôpitaux de Paris, il effectue en 1985 un stage post-doctoral dans le laboratoire d'Hugo Moser à l'université Johns-Hopkins (Etats-Unis). Il rejoint en 1987 le laboratoire Inserm de Pierre Bagnères et identifie en 1993 le gène de l'adrénoleucodystrophie avec Jean-Louis Mandel.

Depuis 1987, le Dr Patrick Aubourg est particulièrement impliqué au niveau national et international dans une recherche clinique et fondamentale dont les objectifs sont de développer et mettre en œuvre de nouvelles approches thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives de l'enfant, notamment les leucodystrophies. Dans la lutte contre ces dernières, le Dr. Patrick Aubourg a fortement contribué au développement et à l'action de l'association ELA dont il a été président du conseil scientifique jusqu'en 2008.

Bibliographie

Quelques articles directement liés à cette étude

- **2007:** Aubourg Patrick
[Axons need glial peroxisomes.](#)
Nature genetics 2007;39(8):936-8.
- **2004:** Asheuer Muriel; Pflumio Françoise; Benhamida Sonia; Dubart-Kupperschmitt Anne; Fouquet Françoise; Imai Yoshinori; Aubourg Patrick; Cartier Nathalie
[Human CD34+ cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein.](#)
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004;101(10):3557-62.
- **2003:** Benhamida Sonia; Pflumio Françoise; Dubart-Kupperschmitt Anne; Zhao-Emonet Jing Chao; Cavazzana-Calvo Marina; Rocchiccioli Francis; Fichelson Serge; Aubourg Patrick; Charneau Pierre; Cartier Nathalie
[Transduced CD34+ cells from adrenoleukodystrophy patients with HIV-derived vector mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice.](#)
Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy 2003;7(3):317-24.
- **2000:** Shapiro E; Krivit W; Lockman L; Jambaqué I; Peters C; Cowan M; Harris R; Blanche S; Bordigoni P; Loes D; Ziegler R; Crittenden M; Ris D; Berg B; Cox C; Moser H; Fischer A; Aubourg P
[Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy.](#)
Lancet 2000;356(9231):713-8.
- **1999:** Dubois-Dalcq M; Feigenbaum V; Aubourg P
[The neurobiology of X-linked adrenoleukodystrophy, a demyelinating peroxisomal disorder.](#)
Trends in neurosciences 1999;22(1):4-12.
- **1993:** Mosser J; Douar A M; Sarde C O; Kioschis P; Feil R; Moser H; Poustka A M; Mandel J L; Aubourg P
[Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters.](#)
Nature 1993;361(6414):726-30.
- **1990:** Aubourg P; Blanche S; Jambaqué I; Rocchiccioli F; Kalifa G; Naud-Saudreau C; Rolland M O; Debré M; Chaussain J L; Griscelli C
[Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation.](#)
The New England journal of medicine 1990;322(26):1860-6.