

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Thérapie génique de l'hypercholestérolémie familiale: les premiers essais ne sont pas vraiment une réussite.** L'hypercholestérolémie familiale est due à une anomalie génétique du récepteur des LDL (*low density lipoproteins*) dont la conséquence est une augmentation énorme des lipides sanguins, fatale en quelques années par atteinte artérielle, en particulier coronaire [1]. C'est une maladie monogénique (*m/s n° 7, vol. 1, p. 388, n° 10, vol. 3, p. 617*) qui avait bien des atouts pour être accessible à la thérapie génique: son traitement par la transplantation hépatique faisait envisager le foie comme organe cible du transfert génique, les essais chez l'animal étaient très encourageants (*m/s n° 5, vol. 8, p. 499, n° 10, vol. 7, p. 1088*). Les résultats du premier essai thérapeutique viennent de paraître [2]. Le protocole comportait une hépatectomie partielle, un isolement des hépatocytes et leur coculture avec un vecteur rétroviral ayant intégré la séquence de l'ADNc du récepteur des LDL, puis la réinjection de ces cellules dans la veine porte. Cinq malades, âgés de 7 à 41 ans sont entrés dans l'étude. Les résultats positifs ont été: (1) que les cellules hépatiques infectées *in vitro* (entre 1 et 9.10^9 hépatocytes) se réimplantent puis qu'on met en évidence le produit

du transgène plusieurs mois après traitement; (2) que chez deux malades sur les cinq on a observé une nette amélioration métabolique (cholestérol total diminué de 20 %) ; chez l'une de ces deux malades, qui avait une mutation nulle du récepteur des LDL, le taux catabolique des LDL est passé de 0,18 avant traitement à 0,28 après traitement, comparé à 0,40 pour le témoin. En tout, trois malades sur les cinq ont eu une amélioration métabolique; (3) que chez une malade l'amélioration persiste plus de 2,5 années plus tard; (4) qu'il n'y a pas eu trop de complications, pas de réponse immune suffisante pour détruire les cellules. Ces résultats positifs sont importants parce qu'ils indiquent une certaine faisabilité du traitement; ils sont décevants parce que, dans le meilleur des cas, l'amélioration est très insuffisante pour parler de succès. Le problème majeur relaté dans cet essai est la faible efficacité du transfert génique et le fait que les hépatocytes manipulés *ex vivo* puis réinjectés n'ont pas d'avantage sélectif sur le reste des hépatocytes et n'ont pas colonisé le foie.

[1. Benlian P, Loux N. *médecine/sciences* 1991; 7: 1052-60.]

[2. Grossman M, *et al. Nature Med* 1995; 1: 1148-54.]

