



Au cœur de la thérapie génique

La cardiomyopathie (👉) liée à l'ataxie de Friedreich est fatale à de nombreux malades. Mais d'ici quelques années cette complication pourrait être contrôlée grâce à une nouvelle société de biotechnologie, AAVLife, et à ses fondateurs qui développent une thérapie génique révolutionnaire.

👉 Cardiomyopathie

Détérioration du muscle cardiaque, qui conduit généralement à une défaillance cardiaque (« la crise cardiaque »).

👉 ATP

L'adénosine-5'-triphosphate (ATP) est la molécule qui fournit l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme de chaque être vivant.

L'ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative rare d'origine génétique. Elle touche 1 personne sur 40 000 en France et se déclenche, dans la majorité des cas, entre 10 et 15 ans. Elle se manifeste alors par des troubles progressifs de l'équilibre et de la coordination des mouvements, qui confinent la plupart des malades dans un fauteuil roulant après 10 ans d'évolution. Une cardiomyopathie est fréquemment associée et conduit au décès précoce de nombreux patients entre 20 et 30 ans. C'est pour combattre cette atteinte cardiaque létale qu'est née en 2014 AAVLife, une *spin off* de l'Inserm qui travaille à une thérapie génique prometteuse. À l'origine de sa fondation, trois médecins et chercheurs de l'Inserm : Patrick Aubourg (👉) et Pierre Bougnères (👉), à l'hôpital Bicêtre, respectivement professeurs de neurologie et d'endocrinologie pédiatrique et directeurs de l'unité 1169, et Hélène Puccio (👉), directrice de recherche à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC) à Strasbourg.



© FRANÇOIS GUÉNET/INSERM

Une protéine essentielle

L'aventure commence en 1996 par l'identification du gène FXN, par l'équipe de Michel Koenig (👉), dans le laboratoire du professeur Jean-Louis Mandel à l'IGBMC. Ce gène code pour une protéine, la frataxine, dont le taux fortement réduit est à l'origine de la cardiomyopathie dans l'ataxie de Friedreich. « En 1998, j'ai rejoint le laboratoire de Michel Koenig, se souvient Hélène Puccio, pour développer puis caractériser des modèles animaux et mener des recherches fondamentales sur la fonction de la frataxine, sur la compréhension de la mutation du gène et pour en comprendre la physiopathologie au niveau cardiaque et neurologique. »

Des travaux qui prennent plusieurs années. En 2000, l'équipe de Michel Koenig et d'Hélène Puccio génère

un premier modèle murin dépourvu de gène FXN et met en évidence la nécessité vitale de la frataxine, les souris mourant lors du développement embryonnaire précoce. Les études fondamentales de nombreuses équipes internationales, y compris de l'équipe d'Hélène Puccio, ont permis de démontrer que la protéine est essentielle pour la « respiration » de la mitochondrie, l'organelle qui produit l'ATP (👉), l'énergie de nos cellules. Sans frataxine, elles dégèrent et meurent. « En 2001, nous avons créé, entre autres, un second modèle animal dépourvu de frataxine dans le cœur une fois celui-ci formé, afin de reproduire les conditions de l'atteinte cardiaque chez les malades », poursuit Hélène Puccio. « Les souris mouraient alors d'une cardiomyopathie sévère, plus sévère encore que chez les malades, puisqu'elles n'avaient même pas un taux résiduel de frataxine. »

De leur côté, Patrick Aubourg et Pierre Bougnères travaillent à la mise au point de thérapies géniques,

À l'origine du projet, Pierre Bougnères (à gauche), Patrick Aubourg (à droite), et Hélène Puccio, spécialiste de l'ataxie de Friedreich

👉 Patrick Aubourg, Pierre Bougnères : unité 986 Inserm - Université Paris-Sud 11

👉 Hélène Puccio, Michel Koenig : unité 964 Inserm/CNRS - Université de Strasbourg, IGBMC

avec le succès, en 2009, dans le traitement contre l'adrénoleucodystrophie* (¶). « Fin 2010, Pierre et moi travaillions à des approches de thérapie génique pour des maladies du système nerveux reposant sur l'administration de vecteurs viraux adéno-associés (AAV) (¶) », se remémore Patrick Aubourg. Ces petits « véhicules » sont utilisés pour faire pénétrer un gène dans le noyau de cellules. « Un de ces vecteurs AAV permettait de cibler avec efficacité des organes tels que le cœur. C'est alors que j'ai songé à son utilisation pour traiter l'ataxie de Friedreich », poursuit-il.

Une start-up pour les patients

Parce qu'il a un long passé de collaboration et d'amitié avec l'IGBMC** et qu'Hélène Puccio est une sommité pour cette maladie, le neurologue-chercheur se

vers les patients, explique Pierre Bougnères. *La transition vers l'homme est difficile à financer car très onéreuse. Et, on ne peut pas compter sur les financements publics pour avancer vite.* » Après de premières démarches infructueuses de levée de fonds, Pierre Bougnères et Patrick Aubourg présentent leurs projets à Inserm Transfert qui les oriente vers Inserm Transfert Initiative (ITI) (¶). Fin 2013, ce fonds est prêt à financer le début de l'aventure à hauteur de 2 millions d'euros. « Toutefois, cela ne suffisait pas pour emmener AAVLife jusqu'aux essais sur de grands animaux », précise Patrick Aubourg. Via ITI, un deuxième investisseur entre en piste. En avril 2014, Versant Ventures, une société internationale d'investissement spécialisée dans la santé, fait un investissement exceptionnel de 12 millions de dollars.

« La somme réunie devrait nous suffire pour conduire un essai clinique jusqu'à la phase 1/2A, soit la première tentative de thérapie génique chez des patients atteints de cardiomyopathie d'ataxie de Friedreich. Si tout va bien cet essai devrait débuter fin 2016-début 2017 », prévoit Patrick Aubourg. Leurs programmes de recherche se déroulent sous un contrat de partenariat public-privé avec les laboratoires de l'IGBMC et celui de l'unité 1169 dont l'équipe de thérapie génique est implantée au CEA de Fontenay-aux-Roses. C'est dans cette dernière structure et par Elie Fadel, qui dirige le département de Chirurgie cardio-pulmonaire

de l'hôpital Marie-Lannelongue, que sont menées les recherches chirurgicales. Car le traitement envisagé par AAVLife comportera une intervention chirurgicale. « Pour le moment, on ne voit pas de possibilité d'injecter le vecteur " médicament " par voie intraveineuse,

explique Patrick Aubourg. Il n'y en aurait que très peu qui atteindrait le cœur et, en plus, la majorité se logerait dans des organes comme le foie, où il pourrait être toxique. » C'est donc par injection directement dans la paroi du

ventricule gauche que seront administrés le vecteur et son gène thérapeutique. Si tout se passe bien, les chercheurs envisagent des essais 2b/3, c'est-à-dire sur un plus grand nombre de patients (20 à 30), au second semestre 2018, en France et aux États-Unis en parallèle. Des délais finalement relativement courts au regard des temps habituellement évoqués dans les biotechnologies. Mais qui reste encore trop long pour des centaines de malades qui attendent avec anxiété qu'un traitement puisse réduire la gravité de leur cardiomyopathie, voire la guérir. ■

Pascal Nguyen

Adrénoleucodystrophie

Maladie neuro-dégénérative rare qui attaque la myéline des neurones, la substance protectrice qui entoure les fibres nerveuses (axones) dans le cerveau et la moelle épinière, dans le cerveau de garçons entre 5 et 12 ans.

Vecteur viral adéno-associé (AAV)


Virus humain à petit ADN simple brin et non pathogène

Inserm Transfert (IT)

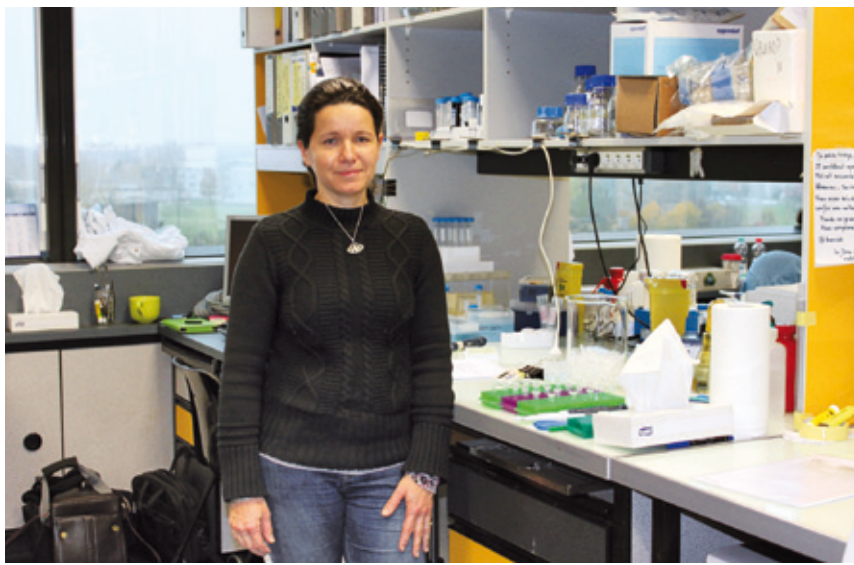
Filiale privée de l'Inserm dont la mission principale est de coordonner la valorisation des innovations biomédicales issues des laboratoires de recherche de l'Inserm.

Inserm Transfert Initiative (ITI)

Société rattachée à l'Inserm et à Inserm Transfert, et dédiée au financement d'amorçage de jeunes entreprises innovantes dans le domaine biomédical

 [*presse-inserm.fr](http://presse-inserm.fr)

** Patrick Aubourg et Jean-Louis Mandel ont identifié le gène de l'adrénoleucodystrophie en 1993.



© SANDRA BOURJIGBMC

tourne vers la chercheuse pour envisager la thérapie génique. Ils se lancent alors dans les premières expérimentations. Et, en 2013, les résultats tombent... ils sont spectaculaires ! « C'était extraordinaire !, lance Hélène Puccio. On ne s'attendait pas à ce que ce soit aussi rapide ! » Au bout d'une semaine, l'effet thérapeutique s'est fait ressentir et la cardiomyopathie a été entièrement corrigée en 4 semaines seulement chez les souris. Patrick Aubourg est enthousiaste : « Je n'ai pas souvenir que, par thérapie génique chez des modèles murins de maladie humaine, pour quelque maladie que ce soit, cardiaque entre autres, nous ayons obtenu un effet aussi rapide. » Sans tarder, ces travaux génèrent le dépôt d'un brevet en 2013 via Inserm Transfert (¶).

Dans la foulée, germe l'idée de créer une start-up. Au trio se joint Ronald Crystal, grand spécialiste de la thérapie génique, et particulièrement des vecteurs AAV, à l'université Cornell de New York. « Patrick et moi avons créé, en janvier 2014, la trame d'AAVLife avec l'envie de porter cette avancée thérapeutique rapidement

« Des premiers tests sur l'homme devraient débuter fin 2016, »