

Généthon

Un réseau pour les maladies rares

Laurence Tiennot-Herment, présidente de l'AFM et de Généthon, et le nouveau directeur général de Généthon, Frédéric Revah, développent les missions et les ambitions de cette « biotech » atypique au service des patients et des maladies rares.

Généthon se consacre depuis 1995 à l'exploitation de la cartographie du génome humain au service des malades. Où en est Généthon et quelle est sa mission aujourd'hui ?

● Frédéric Revah : Notre mission est d'apporter aux patients atteints de maladies rares et, en particulier de maladies neuromusculaires, des traitements de thérapie génique. Nous couvrons l'ensemble des étapes, de la recherche amont à la production, aux essais cliniques et à la mise à disposition des traitements aux malades. Généthon n'a pas

d'équivalent en France. Nous sommes également au premier plan en Europe et au niveau mondial. En termes de taille et de budget, Généthon est vraiment un des premiers centres de R&D pour le traitement des maladies rares. Nous sommes aussi un acteur majeur dans le domaine des biothérapies, en particulier de la thérapie génique. Je pense que Généthon souffre d'un manque de visibilité, ce qui est vraiment dommage compte tenu de nos capacités. Notre budget 2010 atteint 26 millions d'euros et provient essentiellement de l'AFM. Nous avons 220 personnes, médecins, chercheurs et spécialistes des affaires réglementaires ou de la production, basées à Evry et nous produisons nous-mêmes les lots de vecteurs pour les essais de thérapie génique dans notre centre de production aux normes BPE. Aujourd'hui nous avons deux essais cliniques en cours et un pipeline important de candidats¹.

● Laurence Tiennot-Herment : Il est important aussi de rappeler que, dans une biotech traditionnelle, on rend compte à des actionnaires. La spécificité de Généthon est de devoir rendre des comptes à deux types d'actionnaires importants, l'AFM et donc les malades et les familles, et les donateurs du Téléthon, ce qui en fait une biotech atypique. Nous voulons que Généthon fonctionne comme une biotech, mais une biotech qui doit tenir compte à chaque fois de deux urgences, la bonne gestion des fonds issus de la générosité publique et l'urgence des malades et des familles qui appor-

tent une pression permanente. Malades et chercheurs partagent le même réfectoire car Généthon présente aussi la particularité d'être dans un lieu qui se distribue entre chercheurs et monde associatif.

Pouvez-vous développer les projets de Généthon pour la fabrication des vecteurs et les essais de thérapie génique ?

● Frédéric Revah : Nous avons une plate-forme de production de vecteurs et de plasmides très importante avec plus de 80 personnes et nous construisons en ce moment à Evry ce qui sera le plus important centre de production de vecteurs de thérapie génique. Ce bâtiment de 5000 mètres carrés sortira de terre en juin et sera opérationnel mi-2011 après toutes les phases de mise en route et de qualification. Il comportera quatre suites de production dans un confinement L3. Généthon y réalisera la production de vecteurs AAV (Adeno-associated virus – virus adéno-associés) et de vecteurs basés sur des lentivirus. Mais surtout, Généthon, pour son bon fonctionnement, doit travailler en réseau, avec comme premier cercle naturel, l'ensemble des plateformes construites par l'AFM. Ce sont l'Institut de myologie à la Pitié Salpêtrière (Paris), qui est un centre de référence pour le diagnostic et le traitement des maladies neuromusculaires et une plate-forme de recherche clinique, avec 185 scientifiques et 45 cliniciens et personnels paramédicaux. C'est avec ce pôle que

« NOUS JOUONS À LA FOIS LE RÔLE DE PIONNIER ET DE LEADER », NOTE LAURENCE TIENNOT-HERMENT, PRÉSIDENTE DE L'AFM ET DE GÉNÉTHON.



DR



« JE PENSE QUE GÉNÉTHON SOUFFRE D'UN MANQUE DE VISIBILITÉ », REGRETTE FRÉDÉRIC REVAH, SON NOUVEAU DIRECTEUR GÉNÉRAL.

nos essais cliniques sont conçus. Mais seuls les essais cliniques sur les maladies neuromusculaires y sont réalisés. Les essais relevant d'autres maladies rares se feront sur d'autres sites hospitaliers, comme l'essai récemment autorisé pour le syndrome de Wiskott-Aldrich qui sera mené à l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris) et également dans un centre hospitalier londonien, le Great Ormond Street Hospital.

Avec quels autres partenaires travaillez-vous en réseau ?

● Frédéric Revah : Généthon travaille aussi en partenariat étroit avec une plate-forme d'expérimentation de thérapie génique chez le gros animal à Nantes qui permet de tester directement nos hypothèses. Cette plateforme financée à plus de 50 % par l'AFM fait partie du pôle de compétitivité de Nantes, Atlanpole Biothérapies. Nous sommes aussi en lien avec le laboratoire de vectorologie générale de Philippe Moullier à Nantes et avec une autre émanation de l'AFM, Genosafe, pour les questions de biosécurité. L'association de ces maillons nous permet de faire ce qu'il y a de plus performant en matière de recherche translationnelle, avec les meilleurs standards possibles. La notion de réseau est également importante dans un autre domaine qui nous intéresse, les pathologies de la rétine et de l'œil. Généthon s'est associé au professeur José Sahel et à l'Institut de la vision d'une part et à Fa-

biennne Rolling du site nantais d'autre part pour aller le plus vite possible en clinique sur l'ensemble de ces projets. L'essai autorisé pour le syndrome de Wiskott-Aldrich est un autre exemple de ce réseau. L'étude a lieu à la fois à l'hôpital Necker-Enfants Malades, avec Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo et au Great Ormond Street Hospital de Londres, avec Adrian Thrasher et pourrait être étendue aussi aux Etats-Unis et en Italie. Cette notion de réseau est donc critique et garantit la qualité des projets et leur bonne exécution.

Par quel intermédiaire se sont établis les liens pour l'extension de cet essai à l'Italie et aux Etats-Unis ?

● Laurence Tiennot-Herment : Les liens entre le Téléthon français et le Téléthon italien sont à l'origine de l'extension de l'essai prévue en Italie. L'extension potentielle aux Etats-Unis est le fruit des connexions scientifiques et médicales établies par la responsable du projet et chercheuse de Généthon, Anne Galy, avec David Williams.

Généthon envisage-t-il de concentrer son activité sur les seules maladies rares ?

● Frédéric Revah : La visibilité de Généthon se renforce. Nous avons un portefeuille important, avec deux projets en clinique et un autre prêt à y entrer. Un quatrième projet est au stade de la pré-clinique avancée et notre objectif est d'amener chaque année un nouveau projet en clinique. Mais les méthodologies et les paradigmes que nous développons pour le traitement des maladies rares vont également permettre de mieux aborder la R&D pour la mise au point de traitements pour les maladies fréquentes. Avec les maladies rares, on est sur une approche basée sur la compréhension des mécanismes de la pathologie, ce qui est aussi le cas maintenant pour les maladies fréquentes. Notre approche est par nature translationnelle. La stratification et la sélection des patients sont critiques et doivent être faites sur une base rigoureuse. Si nous ne les sélectionnons pas sur une base génétique stricte, le résultat n'aura pas de signification. Clairement, en termes d'outils et de méthodologie et de traitement,

notre rôle va au-delà des maladies rares qui, elles-mêmes, représentent un vrai problème de santé publique avec 27 millions de patients en Europe.

Une société spécifiquement dédiée à la thérapie génique a réussi à s'introduire en Bourse en Europe il y a trois ans. Fin 2009, GSK a signé un accord majeur avec le néerlandais Prosensa pour la mise au point de traitements de la dystrophie musculaire de Duchenne. On commence à sentir un frémissement de l'industrie vers la thérapie génique et les maladies rares. Partagez-vous ce sentiment ?

● Laurence Tiennot-Herment : Il y a effectivement un frémissement intéressant, ce qui montre bien que nous ne prêchons pas dans le désert. Je pense qu'il y a plusieurs raisons à cela. Certaines sociétés imaginent que certaines maladies rares peuvent constituer un vrai marché et il faut alors un modèle économique. Dans une structure comme Généthon, le modèle économique n'est pas notre préoccupation. Nous avons une mission confiée par les donateurs. Maintenant, je pense que ce qui est à la base de cet intérêt des industries pharmaceutiques, c'est l'impact et les perspectives que ces travaux sur les maladies rares peuvent représenter pour les maladies fréquentes. Il y a eu beaucoup d'intérêt pour la thérapie génique dans les années 1990, puis il y a eu une période de désaffection. Depuis, on comprend beaucoup mieux ce qu'on fait et nous jouons à la fois le rôle de pionnier et de leader. C'est un rôle qui nous va bien et que l'on assume pleinement.

Propos recueillis par Anne-Lise Berthier

(1) Le premier de ces essais a été lancé en novembre 2006 pour le traitement d'une forme de myopathie, la gamma-sarcoglycanopathie. Le deuxième est un essai de phase I/II pour une thérapie génique d'un déficit immunitaire rare, le syndrome de Wiskott-Aldrich, sur la base des travaux de l'équipe d'Anne Galy au sein de Généthon.