

À suivre...

La thérapie génique à l'é

À Évry, dans l'Essonne, un centre de production de médicaments de thérapie génique unique au monde va commencer sa production. Il fournira chaque année, à partir de 2012, les doses nécessaires au démarrage d'un ou deux nouveaux essais cliniques.

Courant 2012, Généthon Bioprod produira ses premiers lots de médicaments destinés au traitement de maladies génétiques rares par thérapie génique. Construit sur le site de Génopole à Évry, ce bâtiment ultrasophisticé de 5 000 mètres carrés sera le plus important centre mondial de production de « vecteurs-médicaments », autrement dit de virus modifiés, servant à transporter des gènes thérapeutiques dans des cellules malades. Preuve que le triple défi scientifique, technologique et économique de la thérapie génique est en passe d'être relevé. Généthon Bioprod



Ces deux cuves cylindriques, autour du moniteur central, sont des bioréacteurs de 200 litres. On y cultive des cellules productrices de virus modifiés utilisés dans différents essais de thérapie génique.

fournira chaque année, à partir de 2013, les doses de vecteurs nécessaires au démarrage d'un à deux nouveaux essais cliniques, incluant chacun d'une à quelques dizaines de patients.

Gènes sains. La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui repose sur l'idée que l'on puisse guérir des patients souffrant d'une maladie génétique en introduisant dans leurs cellules malades une copie saine du gène défectueux. Le concept est ancien, puisqu'il remonte aux années 1980. Mais la pratique, elle, a longtemps piétiné.

Le premier succès clinique, chez des enfants souffrant d'un grave déficit immunitaire, n'a été annoncé que le 28 avril 2000. Las, en 2002, l'équipe française qui en était à l'origine annonçait que quatre des neuf jeunes patients traités développaient une leucémie – fatale pour l'un d'entre eux. Le vecteur utilisé, un virus dérivé d'un rétrovirus de souris, avait inséré le gène qu'il véhiculait en

amont d'un gène initiateur de tumeurs, ce qui avait activé ce dernier.

Aujourd'hui, avec dix ans de recul, le bilan est pourtant positif, puisque 8 des 9 enfants traités sont aujourd'hui guéris (dont 3 des enfants ayant développé une leucémie, enrayerée depuis) [1]. Mais à l'époque, pour beaucoup de scientifiques, ces leucémies inattendues sonnaient le glas des espoirs placés dans la thérapie génique. « Les quelques industriels potentiellement intéressés se sont détournés de la production de vecteurs, se rappelle Frédéric Revah, directeur général de Généthon. Durant les quelques années suivantes, ce sont les chercheurs et les médecins des laboratoires de recherche académiques qui ont élaboré de nouveaux vecteurs-médicaments dans leur laboratoire. » Des vecteurs beaucoup plus sûrs, dont l'insertion dans le génome des cellules est maîtrisée, et qui agissent de façon plus ciblée. Certains, les virus AAV, sont utilisés pour transférer des gènes dans les neurones, les cellules de la rétine, du muscle

L'essentiel

- > DES ESSAIS cliniques ont prouvé le potentiel de la thérapie génique pour des maladies génétiques.
- > POUR EN LANCER d'autres, il faut fabriquer les virus qui transportent les gènes thérapeutiques.
- > GÉNÉTHON BIOPROD fournira de quoi lancer deux nouveaux essais par an.

...EN **2012**

chelle industrielle

ou celles du foie ; tandis qu'on utilise des lentivirus pour les cellules souches de la moelle osseuse.

Résultat : depuis 2009, la thérapie génique a été utilisée avec succès, dans le cadre d'essais cliniques, pour traiter des patients atteints d'adrénoleucodystrophie (une dégénérescence cérébrale mortelle), de bêta-thalassémie (une maladie du sang) ou encore d'amaurose congénitale de Leber (une anomalie de la rétine). Si bien que l'on peut aujourd'hui considérer que « plusieurs maladies génétiques rares sont en position d'être traitées par thérapie génique », résume Philippe Moullier, directeur de l'unité vecteurs viraux et transfert de gène de l'Inserm, à Nantes, et directeur scientifique de Généthon.

Usines cellulaires. Mais pour passer à la vitesse supérieure, il faut pouvoir produire suffisamment de vecteurs-médicaments. Or, en thérapie génique, passer de la paillasse à la production industrielle est un exercice particulièrement complexe. D'abord, il faut satisfaire aux exigences réglementaires de sécurité sanitaire. « Les contraintes réglementaires sont les mêmes qu'en chimie du médicament classique, mais elles sont plus ardues à satisfaire », souligne Frédéric Revah. En effet, les vecteurs-médicaments sont produits par des cellules cultivées dans des bioréacteurs, et un

« système vivant est plus difficile à maîtriser qu'une suite de réactions chimiques. »

Pour concevoir Généthon Bioprod, Généthon a bénéficié de l'expérience acquise grâce à un centre pilote créé en 2005 dans ses locaux. Ce centre fut, en 2006, le premier laboratoire non pharmaceutique à recevoir le label « bonnes pratiques de fabrication » décerné par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – préalable indispensable à la commercialisation de ses produits. Et il a, en 2009, produit un lot de vecteurs lentiviraux pour un essai de thérapie génique chez des patients souffrant du syndrome de Wiskott-Aldrich. Les concepteurs de Généthon Bioprod s'en sont beaucoup inspirés pour que les nouveaux locaux respectent, eux aussi, les exigences réglementaires.

Reste qu'il a fallu innover sur le plan technologique, pour trouver le système le plus approprié à la production d'une grande quantité de vecteurs-médicaments. Dans le centre pilote, ce sont des cellules de mammifères qui servent de mini-usines de production permettant l'assemblage du vecteur viral et du gène-médicament. Mais de telles cellules doivent être cultivées dans des flacons de culture, aux parois desquelles elles adhèrent. Or, cette approche est inenvisageable dès lors que l'on souhaite produire de

grandes quantités de vecteurs : il faudrait des flacons géants !

Il a donc fallu trouver d'autres cellules-usines. Des cellules capables de pousser en suspension dans du milieu de culture, ce qui permet d'en cultiver une grande quantité dans un volume restreint. En l'occurrence, ce sont des cellules d'insectes qui ont été retenues pour la production des vecteurs AAV. Au sein de Généthon Bioprod, elles seront cultivées dans quatre bioréacteurs de 200 litres chacun. Les vecteurs de type lentivirus seront, eux, fabriqués dans un bioréacteur de 100 litres – mais le procédé de fabrication n'est pas encore finalisé.

Viabilité économique. Quand le centre tournera à plein régime, il pourra simultanément fournir en vecteurs-médicaments quatre essais différents. Restera alors à relever un ultime défi : celui de la viabilité économique. Car si la construction de Généthon Bioprod a été financée par l'Association française contre les myopathies (AFM), la région Île-de-France, le conseil général de l'Essonne et Génopole, le fonctionnement annuel sera assuré uniquement par l'AFM grâce aux dons du Téléthon. « La production des lots de vecteurs nécessaires aux essais cliniques sera intégralement financée par l'AFM », indique Frédéric Revah, pour un montant de plusieurs millions d'euros.

En cas de succès de ces essais, les vecteurs-médicaments devraient recevoir une autorisation de mise sur le marché. Se posera alors la question du financement de leur production « de routine ». Le directeur général de Généthon espère que les industriels répondront présents. ■

Marine Cygler

[1] S. Hacein-Bey-Abina, *N. Engl. J. Med.*, 363, 355, 2010.

Pour en savoir plus

► Cécile Klingler, « Comment on corrige des gènes », *Les Dossiers de La Recherche* n° 41, novembre 2010, p 46.

► <http://tinyurl.com/AFM-Genethon-Bioprod>
Le site de l'AFM dédié à Généthon Bioprod.

Les bâtiments de Généthon Bioprod, à Évry, regrouperont quatre chaînes de production de vecteurs-médicaments, des laboratoires de contrôle qualité et des laboratoires pilotes consacrés à l'optimisation des procédés de fabrication.

© LUC MORVAN/AFM

