

## Compte-rendu de la visite de l'Académie d'Agriculture de France chez GÉNÉTHON

par Claude Sultana<sup>1</sup>

A l'initiative de notre confrère Christian Maréchal, le jeudi 16 septembre un groupe de membres de l'Académie d'Agriculture conduit par le Président Bernard Saugier était accueilli par Fabrice Maréchal, préventeur, (*en charge de la prévention et la sécurité*), pour une visite des laboratoires Généthon à Evry préparée par Laurence Lespinard, en charge de l'organisation des visites de laboratoires et événements extérieurs au service de la communication externe. Généthon est l'un des outils de recherche de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). L'AFM, à l'origine du Téléthon inspiré de celui créé aux Etats-Unis par Jerry Lewis, a créé cet établissement pour identifier les gènes, comprendre les maladies et concevoir la thérapie génique pour lutter contre ces maladies.

La visite commence par l'historique de l'AFM et de Généthon présenté dans une aile du rez de chaussée du bâtiment sous forme de panneaux que nous commente Laurence Lespinard. Les fonds recueillis par le Téléthon ont permis la création du laboratoire Généthon dont la première mission a été le décryptage du génome humain. La carte du génome a été établie dans la période 1990/1995. Elle a ouvert la voie à la localisation et l'identification des gènes impliqués dans les maladies humaines d'origine génétique et à une meilleure prise en compte (scientifique comme sociale) des maladies rares et orphelines. En 1997 était ouvert l'institut de myologie, site où les médecins sont à la disposition des malades et où sont organisées des visites multidisciplinaires de diagnostic et de suivi des patients.

Les activités de l'AFM vont au delà des myopathies; elles s'étendent à d'autres maladies génétiques et plus largement à d'autres maladies telles que la sclérose en plaques.

Généthon stocke, dans sa banque d'ADN et de Cellules, le matériel génétique de 400 maladies, travaille actuellement sur une dizaine de maladies et a 2 essais cliniques en cours.

En 1998 naissait le Génopole sous l'impulsion de Bernard Barataud, alors président de l'AFM / Généthon (en collaboration avec les collectivités locales). Il fait suite à la création du centre national de séquençage et du centre national de génotypage en 1997. Aujourd'hui c'est une vallée de la génétique qui s'est développée autour de l'AFM et de Généthon où se retrouvent recherche privée et publique ainsi que des entreprises de biotechnologies et bientôt un centre de production Généthon pour la fabrication à échelle industrielle de médicaments de thérapie génique.

La visite se poursuit sous la conduite de Fabrice Maréchal. Après un arrêt devant une maquette de cellule dont il rappelle la constitution et en particulier la présence dans le noyau de 23 paires de chromosomes, molécules d'ADN codant toutes les informations génétiques dans quelques 23000 gènes. Il suffit qu'un gène soit déficient pour qu'apparaisse une maladie. On en connaît aujourd'hui plus de 3000 responsables de maladies génétiques.

---

<sup>1</sup> Membre de l'Académie d'Agriculture de France, ancien directeur de l'Institut technique du Lin.

Une banque d'ADN et de cellules a été créée. A partir d'échantillons de sang il est fait d'une part une extraction de l'ADN et d'autre part une culture des cellules qui peuvent se reproduire en milieu nutritif puis sont immortalisées.

Nous est expliqué après le principe de la thérapie génique qui consiste à apporter un gène fonctionnel introduit dans un plasmide (molécule d'ADN que l'on trouve en particulier chez les microorganismes) pour corriger la cellule malade. C'est la vectorologie qui s'est développée à partir de 1997. Il existe des particules dans la nature qui sont capables de transporter cet l'ADN au cœur des cellules: ce sont les virus. L'étude du mode d'emploi de ces virus, via leur ADN, donne aujourd'hui la connaissance suffisante pour fabriquer de manière artificielle des "virus", appelés vecteurs, transportant le gène qui permettra de corriger les cellules malades. Ces vecteurs sont incapables de se reproduire. On est dans la thérapie génique.

Il y a aussi la thérapie cellulaire à partir de cellules souches. Aujourd'hui on peut aussi être amené à combiner les thérapies géniques et cellulaires.

Des essais pré-cliniques ont été mis en place pour 4 maladies génétiques rares dont les maladies immunodéficientes (ex: les bébés bulles) soignées par auto-greffe après extraction de moelle. Généthon et l'Inserm sont impliqués dans des essais cliniques avec des partenaires étrangers. Pour la maladie appelée WAS (Wiscott-Aldrich Syndrom) L'AFM finance 40 essais cliniques, dont ceux du Généthon.

*Le tableau ci-dessous commente les différentes étapes de la thérapie génique*



La difficulté dans la thérapie génique tient dans la quantité de produit de traitement à fabriquer toujours insuffisante en conditions de laboratoire. A partir de cellules il faut une amplification puis combinaisons dans de nouvelles cellules, purification... On fait appel à des fermenteurs pour lesquels Il faudrait une taille apte à recevoir 800 l de solution. Cela sera possible avec l'usine de bioproduits en projet, « Généthon Bioprod » dont il n'existe pas d'équivalent dans le monde.

La visite se poursuit par le laboratoire d'imagerie cellulaire où se trouvent tous types de microscopes. L'un des rôles de l'imagerie cellulaire est de faire la preuve du principe, c'est-à-dire de vérifier par l'image l'effet du traitement. Par exemple dans la restauration d'une protéine musculaire par saut d'exon (une technique de thérapie génique), on peut vérifier le résultat en pratiquant des coupes virtuelles microscopiques qui permettent de reconstituer l'image de cellules en 3 dimensions; c'est l'équivalent du scanner à l'échelle microscopique. Cela permet le suivi dans le temps et en particulier le suivi de la pénétration du vecteur dans la cellule.

Le laboratoire des bioprocédés, enceinte stérile, est vu de l'extérieur. Deux ailes du bâtiment sont réservées aux laboratoires de confinement, une pour les recherches en L2, l'autre en L3. L'appellation L (pour *Level*) 2 ou 3 caractérise le niveau de sécurité biologique. Une discussion s'engage sur la terminologie, beaucoup d'académiciens se souvenant de la dénomination de P2 pour Pathogènes de classe 2, alors qu'aujourd'hui on utilise la terminologie anglaise BSL (*Bio Safety Level*) par abréviation L2 dans l'exemple.

La discussion se poursuit dans le hall d'accueil où Madame Laurence Tiennot-Herment, Présidente d'AFM/Généthon depuis 2009, vient saluer notre groupe.

À une question sur l'importance du laboratoire, il est précisé que Généthon est une structure associative sans but lucratif occupant 200 chercheurs et en moyenne 10 doctorants par an, avec un budget de l'ordre de 25 millions d'euro, financé à près de 90 % par l'AFM (dons du Téléthon). L'échange se poursuit sur différents points comme la politique de protection industrielle ou l'importance de l'AFM (450 salariés), avant que Fabrice MARÉCHAL ne présente la maquette de l'usine Généthon Bioprod qui sortira de terre très prochainement de l'autre côté de la rue face au laboratoire.

Le Président Bernard Saugier remercie chaleureusement Fabrice Maréchal et Laurence Lespinard pour leur accueil, l'intérêt de cette visite et les explications précises données dans ce domaine très spécialisé. Il se réjouit de voir la place que tient Généthon et plus largement la France dans le domaine de la génétique humaine et des projets de développement en cours.

La visite se termine à 16 heures 30.