MALADIE GÉNÉTIQUE RARE DE LA PEAU

L'espoir d'une greffe inédite

Fabrication de « peau équivalente » génétiquement corrigée prête à être greffée

© Matthias Titeux, Sonia Gaucher

À l'Institut des maladies génétiques de l'hôpital Necker à Paris, une équipe de recherche Inserm s'apprête à tester pour la première fois un traitement innovant développé pour une maladie génétique de la peau, aussi rare que sévère, qui ne bénéficie à ce jour d'aucun traitement spécifique : l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive. Aboutissement de près de 30 ans de recherche, cet essai clinique laisse espérer un premier traitement efficace contre cette maladie.

Peau qui se décolle au moindre frottement, dès la naissance, grosses ampoules (« bulles ») qui peuvent apparaître sur tout le corps, plaies étendues qui peinent à cicatriser et récidivent sans cesse… Affectant moins de 100 personnes en France selon la plateforme Orphanet de l'Inserm, l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (EBDR) est une maladie génétique de la peau rare et sévère. Dans plus de 90 % des cas, elle débouche sur un cancer de la peau (carcinome), potentiellement fatal.

Redonner vie à la peau

À l'hôpital Necker à Paris, l'équipe d'**Alain Hovnanian**, directeur du laboratoire de génétique des maladies de la peau, s'apprête à soigner, en septembre prochain, un premier patient souffrant d'EBDR grâce à un traitement innovant : en lui greffant sa propre peau (greffe « autologue ») reconstruite à partir de cellules génétiquement corrigées ! C'est l'ambitieux essai clinique international EBGraft, dont l'Inserm est le promoteur. Financé par l'association de patients anglaise EB Cure, ce projet implique également des chercheurs britanniques et espagnols et portera au total sur trois patients. « *J'ai commencé à étudier l'EBDR dès le début des années 1990, après avoir rencontré une enfant de 11 ans qui en souffrait, alors que j'étais encore étudiant en médecine dans un hôpital francilien. À cette époque, les connaissances sur cette maladie étaient relativement ténues* », se souvient Alain Hovnanian.

> « Cette stratégie combine la thérapie génique et la thérapie cellulaire »

Dès 1992, le généticien et ses collègues montrent que l'EBDR est due à des anomalies (ou mutations) du gène *COL7A1*. Lequel permet la production du collagène VII, une protéine essentielle à l'adhésion de l'épiderme, la couche la plus superficielle de la peau, au derme, sous-jacent. Dans la foulée, les chercheurs décrivent les premières mutations de ce gène impliquées dans l'EBDR… dont plus de 800 ont été identifiées à ce jour ! De longues années de recherche plus tard, ils arrivent au concept du traitement qu'ils s'apprêtent à tester en septembre, lequel a montré sa faisabilité chez la souris dès 2010.

Cette stratégie combine deux techniques innovantes : la thérapie génique ex vivo (en laboratoire), qui vise à intégrer de façon permanente une copie saine du gène anormal dans les cellules du patient en culture ; et la thérapie cellulaire, destinée à greffer ces cellules corrigées afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. Concrètement, « *notre technique consiste à cultiver les cellules de peau à partir d'une biopsie cutanée du patient, à les modifier génétiquement en insérant une copie normale du gène* COL7A1 *à l'aide d'un rétrovirus sécurisé, et à utiliser ces cellules corrigées afin de reconstruire une "peau équivalente" en laboratoire* », développe Alain Hovnanian.

De fait, une telle approche a déjà fait l'objet d'essais cliniques chez des patients qui souffraient d'EBDR. En effet, entre 2013 et 2017, l'équipe américaine

Alain Hovnanian : unité 1163 Inserm/Université de Paris, Institut Imagine, Laboratoire des maladies génétiques de la peau ; institutimagine.org/fr/alain-hovnanian-182#.Xt4MsGvcr9M.mailto

S. Eichstadt *et al. JCI Insight*, 3 octobre 2019 ; doi : 10.1172/jci.insight.130554

S. Gaucher *et al. Br J Dermatol.*, 26 septembre 2019 ; doi : 10.1111/bjd.18559

A. Hovnanian *et al. J Clin Invest.*, 1er septembre 1992 ; doi : 10.1172/JCI115916

L. Hilal *et al. Nat Genet.*, 1er novembre 1993 ; doi : 10.1038/ng1193-287

de Peter Marinkovich de l'université de Stanford a traité pas moins de sept malades en greffant chacun d'eux avec environ 35 cm² de pseudo peau corrigée pour le gène *COL7A1* et répartie sur six plaies. Deux ans après les greffes, 71 % des plaies traitées ont cicatrisé correctement, contre 17 % des plaies non traitées. Les chercheurs n'ont pas noté d'effet indésirable grave. D'où leur conclusion que cette approche apportait un « *avantage clinique significatif* ».

Une double victoire

Oui, mais voilà : « *Comparée à celle de l'équipe de Stanford, notre stratégie présente deux atouts majeurs* », souligne Alain Hovnanian. D'une part, « *elle vise à corriger et à cultiver deux types cellulaires de la peau et non un seul : les kératinocytes de l'épiderme, comme dans la technique américaine, mais aussi les fibroblastes du derme sous-jacent, placés dans un gel de fibrine humaine, une protéine permettant la coagulation du sang* ». Résultat, les chercheurs obtiennent une peau composite reconstruite constituée d'un épiderme et d'un derme. « *Laquelle devrait permettre non seulement de restaurer une adhésion normale entre l'épiderme et le derme sous-jacent, mais aussi de réduire les conséquences de la maladie au niveau du derme, notamment les processus de fibrose et l'inflammation qui favorisent la survenue des cancers cutanés.* »

D'autre part, pour introduire une copie « saine » du gène *COL7A1* dans les cellules du patient, les scientifiques européens utilisent « *non pas un rétrovirus classique comme les Américains, mais un vecteur viral sécurisé (ou SIN pour* self-inactivating*), à savoir modifié génétiquement pour réduire considérablement le risque de tumeurs induites par l'intégration du gène thérapeutique* ».

En pratique, les chercheurs prélèveront 2 cm² de peau au niveau de l'aisselle de chaque patient, à l'hôpital Necker. Puis l'échantillon sera acheminé en moins de 24 heures au laboratoire de thérapie génique de l'hôpital Niño Jesus de Madrid, « *le seul laboratoire GMP (pour* good manufacturing practices : *bonnes pratiques de fabrication) en Europe capable de corriger génétiquement les cellules de la peau de ces patients et de les utiliser pour faire une "peau équivalente"* ». Pour finir, l'équipe greffera chaque patient avec 300 cm² de peau autologue génétiquement corrigée, de manière à traiter une à six plaies chroniques ou récurrentes.

> « Elle vise à corriger et à cultiver deux types cellulaires de la peau et non un seul : les kératinocytes de l'épiderme, mais aussi les fibroblastes du derme sous-jacent, placés dans un gel de fibrine humaine, une protéine permettant la coagulation du sang »

S'ils tiennent leurs promesses, les travaux d'Alain Hovnanian et de ses collègues permettront une avancée majeure contre l'EBDR. Mais pas seulement ! Ils pourraient aussi mener à des stratégies comparables pour soigner d'autres maladies génétiques graves de la peau, ne bénéficiant d'aucun traitement spécifique à ce jour (ichtyose, maladie de Darier, maladie d'Hailey-Hailey…).

« *Nous espérons publier les premiers résultats intermédiaires d'EBGraft au printemps 2021* », estime Alain Hovnanian. Restera alors à les confirmer sur un plus grand nombre de patients, avant d'envisager de demander aux autorités sanitaires une autorisation de mise sur le marché (AMM). Un cheminement qui devrait encore nécessiter au moins 5 ans de développement. À suivre.

Martine Dupont

Plaies chroniques multiples des bras et avant-bras des deux premiers patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive inclus dans l'essai clinique EBGraft

© Alain Hovnanian

M. Titeux *et al. Mol Ther.*, août 2010 ; doi : 10.1038/mt.2010.91

Z. Siprashvili *et al. JAMA*, 1er novembre 2016 ; doi : 10.1001/jama.2016.15588

Pour en savoir plus

Association française des épidermolyses bulleuses (Debra France)
debra.fr

Essai EBGraft
debra-belgium.org/fr/recherche-scientifique/actualites/ebgraft-traitement-deseb-par-greffe-de-peau-genetiquement-corrigee