



DOSSIER

Généthon A 30 ANS !

Depuis sa création il y a trente ans, Généthon n'a cessé d'innover. Pionnier des cartes du génome humain, de l'identification de centaines de gènes responsables des maladies rares, puis de la thérapie génique, il a franchi toutes les étapes sur le chemin du médicament. Des centaines, et bientôt des milliers, de patients dans le monde bénéficient aujourd'hui de traitements issus de ses recherches. Et demain, ils devraient être encore plus nombreux grâce à ses futures innovations. Son objectif reste inchangé : démultiplier les traitements et les rendre accessibles aux malades.

Françoise Dupuy-Maury



Un laboratoire UNIQUE AU MONDE



© AFP-Téléthon/Luc Morvan

Le Zolgensma[®], inspiré des travaux de recherche de Généthon, est le premier médicament de thérapie génique pour une maladie neuromusculaire autorisé sur les marchés américain, européen et japonais pour traiter l'amyotrophie spinale de type 1. Sept autres produits nés des recherches du laboratoire sont en phase d'essai clinique. Durant trente ans, parfois contre vents et marées, Généthon a suivi le chemin du médicament qu'il s'était fixé dès l'origine.

**NOUS AVIONS
LA MORT AUX
TROUSSES**

Bernard Barataud,

ancien président de l'AFM
et de Généthon

(extrait du film *Les raisons de la colère*, AFM Productions, 2008)

“

**Daniel Cohen m'a dit :
« Aujourd'hui, on sait faire
de la génétique inverse.
Cela ouvre des perspectives
incroyables pour la recherche.
Mais on continue à travailler
comme du temps de Pasteur.
Il faudrait qu'on arrive à faire
de la génétique comme on fait
des yaourts chez Danone, avec
des machines automatiques. »
On a des réussites en
recherche parce que cette
mort qu'on a aux trousse
nous a fléchi les chemins les
plus courts vers une solution.**

”



Quand l'AFM-Téléthon inaugure Généthon, le 8 décembre 1990, l'Association est convaincue que la guérison des maladies neuromusculaires passera par la génétique. Trente ans après, l'histoire lui donne raison. Pour arriver aux premières victoires sur la maladie, Généthon a avancé pas à pas durant trois décennies, bousculant parfois la communauté scientifique.

En 1988, Bernard Barataud, alors président de l'AFM, rencontre Daniel Cohen. Ce directeur scientifique du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH), créé par le Prix Nobel Jean Dausset, propose d'utiliser la robotique et la bioinformatique pour accélérer la cartographie du génome humain. Deux ans plus tard, au sein de Généthon I, 20 automates supervisés par dix techniciens analysent 6 720 échantillons de sang en dix-neuf heures, soit l'équivalent des manipulations effectuées par 100 chercheurs ! Résultat : le 18 septembre 1992, le laboratoire publie la première carte physique couvrant la moitié du génome humain et, un mois plus tard, les 814 premiers marqueurs de la carte génétique. Généthon II part alors en quête des gènes à l'origine des maladies héréditaires. Et pour accélérer ces identifications, il ouvre sa plateforme à des chercheurs extérieurs. Puis, en 1996, l'État s'engage à prendre le relais, ce qui permet à Généthon III de se concentrer sur la recherche de thérapies.

Première étape : mettre au point des vecteurs chargés de délivrer les gènes théra-

peutiques. Durant six ans, le laboratoire en produit plus de 3 000 lots destinés aux études précliniques. Par ailleurs, des procédures optimisées pour la production de vecteurs pour l'homme sont développées. À partir de 2003, grâce à ces outils, la voie est ouverte à la mise au point de traitements. Pour la première fois au monde, Généthon IV soigne une souris modèle de la myopathie de Duchenne grâce à une thérapie génique par saut d'exon.

Les premiers essais

En 2005, il obtient l'autorisation de produire un vecteur destiné à être administré à des malades, et, dans la foulée, celle de lancer un essai de thérapie génique pour une maladie neuromusculaire, la gamma-sarcoglycanopathie, qui montrera que le transfert de gènes dans les muscles est possible chez l'homme avec un vecteur viral AAV.

Cette première fait basculer Généthon V dans l'ère des essais chez les malades dès 2008. Toutefois, traiter la masse musculaire reste complexe. Le laboratoire poursuit avec des essais cliniques pour deux déficits immunitaires, le syndrome de Wiskott-Aldrich et la granulomatose septique chronique. Nouvelle première mondiale : ces essais sont internationaux. En parallèle, il lance avec succès les études précliniques chez des modèles animaux de maladies neuromusculaires, et se dote d'un centre de production de médicaments de thérapie génique pour les essais cliniques, Généthon Bioprod.



Jean Weissenbach, Ilya Chumakov, Jean Dausset (assis) et Daniel Cohen devant la carte physique de première génération de l'ensemble du génome humain lors de la conférence de presse du 15 décembre 1993 à l'Académie des sciences à Paris.

L'étape médicament

Le laboratoire passe alors à la vitesse supérieure. Il multiplie les essais cliniques et, depuis 2012, les partenariats industriels pour amener ses produits jusqu'aux malades. Ainsi, des dizaines de centres hospitaliers en Europe, aux États-Unis, en Asie les évaluent. En 2016, pour anticiper les futurs besoins de production de médicaments de thérapie génique, l'AFM-Téléthon, associée à Généthron et CECS-I-Stem, crée avec Bpifrance la plateforme industrielle YposKesi. Et en 2019, premier Graal : le Zolgensma®, une thérapie génique de l'amyotrophie spinale pour laquelle ses recherches ont joué un rôle clé, devient un médicament à part entière. L'année 2019 est aussi marquée par d'autres succès : une thérapie génique pour la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) obtient quant à elle une autorisation temporaire d'utilisation. Les résultats dans le syndrome de Wiskott-Aldrich sont positifs. Plusieurs jeunes patients atteints de myopathie myotubulaire ayant été traités par une thérapie génique née et développée à Généthron montrent des améliorations très significatives. Enfin, les projets microdystrophine pour la myopathie de Duchenne et la myopathie des ceintures liée à FKRP sont aux portes des essais. L'objectif de Généthron pour l'avenir : continuer d'innover pour que la thérapie génique soit accessible au maximum de malades à un prix juste et maîtrisé. ●

**JE SUIS TRÈS
FIER D'AVOIR
PARTICIPÉ**



© REGENXBIO

Olivier Danos,
ancien directeur scientifique de Généthron, actuel vice-président et directeur scientifique de REGENXBIO Inc.

“

Avec trente ans de recul, on peut assurer que l'AFM-Téléthon et Généthron ont été précurseurs. Aujourd'hui, il est indiscutable que dans les maladies rares, on ne peut pas travailler sans les patients. Et ce n'est pas qu'une question de communication. Si on a un projet, on doit inclure les patients dès le début. En outre, au départ, la vision de la thérapie génique de la part des dirigeants de l'Association, dont Bernard Barataud, avait un côté désespéré et simple. Après avoir compris le défaut génétique, pourquoi ne pas remplacer le gène ? À l'époque, ça revenait à vouloir aller sur Mars. Mais ils ont eu une action volontariste, menée correctement, en disant à des scientifiques, dont j'étais, essayez et on va voir comment ça progresse. On n'a pas eu un parcours linéaire, mais on a contribué au passage de la thérapie génique de concept scientifique à une réalité. Ensuite, mener des essais cliniques a été plus délicat. Pour autant, aujourd'hui, Généthron est connu et respecté. Et si des malades sont traités, c'est grâce à lui. Je suis très fier d'avoir participé à ça.

”

**TROUVER
LES GÈNES**

Jean Weissenbach,
ancien directeur scientifique de Généthron (extrait du film *Généthron : 20 ans*, AFM Productions, 2009)

“

L'AFM a financé la phase préliminaire au séquençage du génome humain et la cartographie du génome, parce qu'elle avait compris l'intérêt de disposer de bonnes cartes. La première mission de Généthron II [était] de trouver les gènes des maladies parce que c'est la seule manière rationnelle d'essayer de soigner ces maladies.

”

**GÉNÉTHON
A DOUBLÉ
LES AMÉRICAINS !**

Daniel Cohen,
ancien directeur scientifique de Généthron (*Témoignages pour une histoire de la génomique en France*, AFM-Genopole-CNRS, 2003)

“

Je me souviens du jour à Cold Spring Harbor (*Symposia on quantitative biology*, 1991) où j'ai montré la première cassette vidéo du Généthron. Jim Watson¹ est devenu tout pâle. Plus tard, [le généticien] Craig Venter m'a raconté que tout de suite après, ils ont eu une petite réunion : « Il ne faut pas les laisser faire ! » Watson surenchérisait : « Il faut les arrêter, mais comment ? »

”

1. Codécouvreur avec Francis H. G. Crick de la structure en double hélice de l'ADN

1990

Généthon est créé en 1990 par l'AFM-Téléthon grâce aux dons des premiers Téléthons, en partenariat avec le CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain). L'enjeu est alors immense : défricher le génome humain, traquer les gènes responsables de maladies génétiques et utiliser cette connaissance pour faire des médicaments innovants. Le laboratoire du Téléthon va relever tous ces défis avec succès, étape après étape.



1990

1990

8 DÉCEMBRE

Inauguration officielle de Généthon par Hubert Curien, ministre de la Recherche et de la Technologie. Généthon lance ses programmes de cartographie du génome humain.

1992

18 SEPTEMBRE

Première carte physique, couvrant 50 % du génome humain.

📄 *Cell*

1^{ER} OCTOBRE

Première carte physique d'un chromosome, le chromosome 21 : 800 fragments d'ADN ordonnés.

📄 *Nature*

28 OCTOBRE

Lors d'une séance solennelle à l'Unesco, Généthon offre ses travaux comme « patrimoine de l'humanité » pour « une libre circulation de l'information sur le génome humain ».

29 OCTOBRE

Première carte génétique : 814 marqueurs.

📄 *Nature*

1993

16 DÉCEMBRE

Carte physique de première génération, couvrant 90 % du génome humain, présentée à l'Académie des sciences.

📄 *Nature*

1994

6 JUIN

Publication d'une version enrichie de la carte génétique, de 2066 marqueurs.

📄 *Nature Genetics*

1996

13 MARS

Version finale de la carte génétique de l'homme : 5264 marqueurs.

📄 *Nature*

Grâce aux cartes du génome et à sa plateforme de services pour les équipes extérieures, Généthon a participé à la découverte des gènes impliqués dans plusieurs centaines de maladies génétiques héréditaires.

24 OCTOBRE

Généthon et 11 autres équipes internationales publient, dans *Science*, la première carte des gènes humains (16 334 gènes positionnés).

1997

Généthon se transforme et s'attaque à la thérapie génique. Il produit son premier lot de vecteurs précliniques de thérapie génique.

1998

Création du réseau GVPN (Gene Vector Production Network), associant Généthon et les laboratoires de thérapie génique de Nantes et de l'institut Paoli-Calmettes à Marseille. Son objectif : mettre à la disposition de la communauté scientifique des vecteurs innovants, de qualité et standardisés pour les essais précliniques.

2000

1999

Création d'un **laboratoire de recherche commun** avec la **Harvard Medical School**.

2002

Généthon lance ses premiers projets thérapeutiques pour des maladies du système immunitaire et du muscle.

2004

4 NOVEMBRE

Généthon parvient à restaurer de la dystrophine dans les muscles de souris modèles de la myopathie de Duchenne par saut d'exon.

2005

Généthon se dote d'un « établissement de thérapie génique et cellulaire » et obtient l'autorisation de produire des lots cliniques de vecteurs pour les essais chez l'homme.

2006

DÉCEMBRE

Généthon démarre un premier essai de thérapie génique chez l'homme pour une maladie neuromusculaire, la gamma-sarcoglycanopathie.

2009

17 JUILLET

Démonstration de la capacité du vecteur de thérapie génique AAV9-SMN à passer la barrière hémato-encéphalique et à atteindre les motoneurones, touchés dans l'amyotrophie spinale. Une première scientifique.

📄 *Molecular Therapy*

Entre 1998 et 2002, le réseau GVPN a délivré plus de 2500 lots de vecteurs à 370 équipes, françaises et internationales, travaillant sur plus de 80 maladies différentes.



2010

2010

24 FÉVRIER

Démarrage de l'essai international de thérapie génique franco-anglais pour le syndrome de Wiskott-Aldrich, un déficit immunitaire.

30 NOVEMBRE

Inauguration de **Généthon Bioprod**, centre de production de médicaments de thérapie génique pour les essais cliniques.

2011

15 FÉVRIER

Démonstration d'efficacité de la thérapie génique AAV9-SMN chez des souris modèles de l'amyotrophie spinale.
↳ **Human Molecular Genetics**

2012

12 JANVIER

Publication des résultats de l'essai de thérapie génique dans la gammagranulomatose chronique.
↳ **Brain**

4 OCTOBRE

Généthon reçoit le prix Galien 2012 pour ses traitements innovants de thérapie génique.

2013

5 FÉVRIER

Démarrage en Angleterre de l'essai de thérapie génique pour la granulomatose septique chronique, un déficit immunitaire héréditaire, dont Généthon est le promoteur.

27 JUIN

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé accorde à Généthon Bioprod le statut d'établissement pharmaceutique.

2014

22 JANVIER

Démonstration d'efficacité de la thérapie génique chez des souris modèles de la myopathie myotubulaire.
↳ **Science Translational Medicine**

2015

21 AVRIL

Démonstration d'efficacité de la thérapie génique chez des enfants atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich.

↳ **Jama**

28 AVRIL

Généthon est lauréat du Concours mondial de l'innovation 2030, avec le développement d'un procédé de production industrielle de vecteurs de thérapie génique.

2016

Création d'YposKesi, plateforme industrielle de développement et de production de médicaments de thérapie génique.

21 JUILLET

Démonstration d'efficacité chez le rat de la thérapie génique pour la maladie de Crigler-Najjar, une maladie rare du foie.
↳ **Molecular Therapy- Methods and Clinical Development**

2017

5 AVRIL

Démonstration d'efficacité de la thérapie génique chez des chiens naturellement atteints de myopathie myotubulaire.
↳ **Molecular Therapy**

25 JUILLET

Démonstration d'efficacité de la thérapie génique microdystrophine chez des chiens naturellement atteints de myopathie de Duchenne.
↳ **Nature Communications**

2018

12 FÉVRIER

Démarrage de l'essai de thérapie génique pour une maladie rare du foie, le syndrome de Crigler-Najjar.

2019

25 MAI

Le premier médicament de thérapie génique issu de recherches menées à Généthon obtient une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis pour l'amyotrophie spinale.

9 SEPTEMBRE

Résultats concluants de la thérapie génique dans l'anémie de Fanconi, une maladie rare du sang, grâce à un candidat médicament développé en collaboration avec Généthon.
↳ **Nature Medicine**

9 DÉCEMBRE

Autorisation temporaire d'utilisation de la thérapie génique pour la neuropathie optique de Leber, développée par GenSight en collaboration avec Généthon.

2020

2020

28 JANVIER

Résultats concluants de la thérapie génique dans la granulomatose septique chronique liée à l'X (X-CGD), un déficit immunitaire rare.
↳ **Nature Medicine**

30 ANS APRÈS

Trente ans après la création de Généthon, un premier médicament de thérapie génique, auquel le laboratoire du Téléthon a contribué, a obtenu une **autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, au Japon et en Europe, pour l'amyotrophie spinale. Sept autres produits** issus de la recherche de Généthon, et qu'il a développés seul ou en collaboration, sont aujourd'hui en **essai clinique** pour des maladies rares de la vision, du foie, du sang, du système immunitaire et du muscle. **Sept autres** sont en phase de préparation aux essais cliniques pour 2020 à 2023.



À la rencontre DES EXPERTS de Généthon

Pour concevoir des traitements et les amener jusqu'aux malades, Généthon s'est doté de compétences scientifiques et technologiques mais également de compétences dans les domaines du développement clinique et des partenariats. Certains experts y sont depuis sa création, d'autres viennent tout juste d'arriver. Ils nous font part de l'origine de leur investissement à Généthon, de leur travail actuel et de leur vision du laboratoire pour l'avenir.



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues

Le défi : contourner la réponse immunitaire

« J'ai rejoint Généthon fin 2002 pour développer les approches de thérapie génique *ex vivo* en tant qu'approche pionnière, et pour comprendre les effets de la thérapie génique chez l'homme. C'est ainsi qu'a débuté le projet de traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich. Aujourd'hui, je cherche à faire évoluer la technologie lentivirale et la thérapie génique *ex vivo* vers de nouvelles applications. Un de nos objectifs est de rendre les vecteurs invisibles pour le système immunitaire afin de pouvoir les réinjecter. Ma vision de Généthon pour demain est celle d'un laboratoire que l'on prendra en exemple en tant que leader mondial en thérapie génique grâce à son modèle intelligent et harmonieux de coopération public-privé mis au service d'une R&D innovante, agile et performante, en raison des succès cliniques qui seront obtenus dans les cas difficiles des maladies neuromusculaires et par la valorisation réussie des recherches sur les plans médical, économique et sociétal. »

Anne Galy, directrice de l'unité mixte de recherche Integrare



© AFM-Téléthon/Thomas Lang

Généthon va continuer à innover

« J'ai entendu parler de Généthon pour la première fois grâce au Téléthon italien. Je travaillais alors sur des formes génétiques de maladie de Parkinson, et les premiers résultats de la thérapie génique sur des maladies rares m'ont impressionné. Puis j'ai été attiré par la renommée scientifique du laboratoire, confirmée par l'arrivée de Federico Mingozzi, qui avait passé plusieurs années aux États-Unis. J'y suis donc entré en septembre 2013. Je travaille sur les maladies métaboliques héréditaires et le développement de vecteurs AAV pour les thérapies géniques destinées au syndrome de Crigler-Najjar, à la maladie de Pompe et à la glycogénose de type III. Selon moi, demain, Généthon restera un grand institut de recherche translationnelle. Il va continuer à développer la thérapie génique avec les AAV, voire avec d'autres vecteurs. Il a tous les potentiels pour innover, ce qui est indispensable pour les maladies rares. »

Giuseppe Ronzitti, responsable de l'équipe Immunologie et maladies du foie



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues

Généthon va multiplier les thérapies géniques

« J'ai rejoint Généthon en septembre 2009 afin d'accélérer le développement de la thérapie génique pour la myopathie myotubulaire liée à l'X (XLMTM). Aujourd'hui, nous cherchons à améliorer les vecteurs pour cette pathologie. Grâce à l'expérience acquise avec XLMTM, nous travaillons aussi sur d'autres myopathies congénitales et sur une approche avec Crispr-Cas9 [des ciseaux moléculaires qui permettent de "réparer" l'ADN, NDLR]. Je suis persuadée que Généthon va multiplier les thérapies géniques pour de nombreuses maladies neuromusculaires. Il a tous les atouts pour se développer y compris au niveau international. Il a ouvert le chemin de ces traitements. Et ses innovations vont lui permettre d'élargir cette route et d'aller plus loin. »

Ana Buj-Bello, responsable de l'équipe Maladies neuromusculaires

Notre objectif : augmenter la productivité par l'innovation

« Je suis arrivé à Généthon en février dernier. Je connaissais le laboratoire grâce au Téléthon et j'avais eu l'occasion d'y venir quand j'étais chez LFB Biotechnologies. Mon service, qui compte 35 personnes, développe les procédés de production des vecteurs viraux, puis les transfère vers YposKesi pour la production industrielle. Comme ça a été le cas, en juin, pour le produit de thérapie génique pour la dystrophie des ceintures liée à FKRP. Celui du produit pour la gamma-sarcoglycanopathie, qui vient d'entrer en développement, est prévu pour fin 2020. Nous sommes aussi chargés de l'innovation afin d'augmenter la productivité de nos procédés d'un facteur 100. L'objectif est de traiter plus de malades tout en réduisant les coûts de production et de traitement. Mon arrivée, juste avant le confinement dû au Covid-19, n'a pas été simple. Mais j'ai pu mesurer l'implication de tous et la flexibilité, qui sont des atouts du laboratoire. Je suis persuadé que nous allons développer de plus en plus de produits de thérapie génique pour les maladies rares, mais aussi participer à l'expansion de cette thérapie pour les pathologies plus fréquentes. »

Patrick Santambien, responsable du développement technologique



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues



© AFM-Téléthon/Christophe Hargouas

Nous participons à forger la prochaine génération de chercheurs

« J'ai été recruté à Généthron par Fulvio Mavilio pour créer une équipe d'édition du génome pour les maladies génétiques rares. Depuis cinq ans, nous travaillons sur l'optimisation des outils Crispr-Cas9 [des ciseaux moléculaires qui permettent de "réparer" l'ADN, NDLR]. Notre objectif est d'améliorer leur efficacité et leur sécurité pour traiter des maladies de l'hémoglobine, des pathologies métaboliques et la myopathie de Duchenne. Généthron regroupe des scientifiques motivés qui mènent des recherches innovantes et stimulantes en médecine moléculaire pour traiter les jeunes patients atteints de maladies mortelles et invalidantes.

Nous œuvrons également pour forger la prochaine génération de chercheurs. Nous travaillerons dur, vite et bien afin de produire des recherches avec le plus haut niveau. Nous collaborons constamment, mais nous nous défions aussi les uns les autres de manière honnête et respectueuse. Je suis convaincu que, dans le futur, nos avancées technologiques et leurs applications cliniques seront largement utilisées dans le monde entier, tandis que les résultats de nos recherches révolutionnaires ouvriront de nouveaux horizons à d'autres chercheurs dans le domaine. »

Mario Amendola, responsable de l'équipe Gene editing



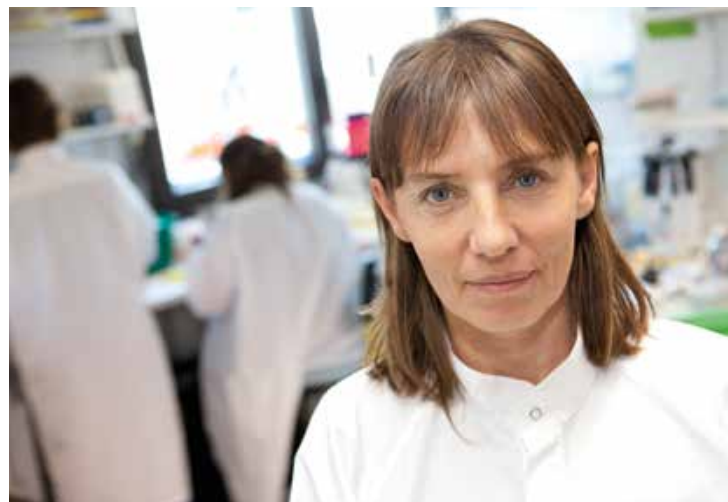
Valoriser les innovations de Généthron

« J'ai rejoint Généthron le 1^{er} novembre 2019. Après dix-huit ans passés chez Sanofi, Généthron présentait plusieurs éléments très importants à mes yeux. La thérapie génique monte en puissance. Ce laboratoire à but non lucratif se focalise d'abord sur l'intérêt des patients. De plus, de par son histoire et sa situation au cœur de l'AFM-Téléthon, il existe une proximité très forte avec les malades et les familles.

Les innovations et la thérapie génique nécessitent beaucoup de ressources financières, que mon département est chargé de trouver en valorisant nos découvertes, tout en préservant nos valeurs. Nous le faisons au travers de partenariats avec des industriels, et, à l'avenir, de levées de fonds dans le cadre de la création de nos propres biotechs, comme pour le projet Volta [voir encadré page 21].

Demain, je pense que la thérapie génique attirera encore plus de sociétés, mais Généthron sera toujours à la pointe de l'innovation, qu'il faudra savoir valoriser. Et bien sûr, la recherche restera nécessaire, notamment pour produire ces traitements pour moins cher afin qu'ils soient mis sur le marché à un prix juste et maîtrisé et qu'ils soient disponibles pour tous les malades. »

Angela Columbano, directrice Business développement et partenariats





Mettre à disposition des médicaments innovants le plus rapidement possible

« J'ai rejoint Généthron et l'Institut des biothérapies en mai 2019. Généthron combinait à mes yeux le plus haut niveau d'innovation thérapeutique et la réponse aux besoins médicaux les plus critiques. Au sein du portefeuille de projets géré par l'équipe, j'ai actuellement une attention particulière pour celui de la thérapie génique avec une microdystrophine (GN0004) piloté par Stéphanie Blaie, chef de projet au sein de la direction des programmes de Généthron.

Une demande d'autorisation d'essai a été déposée en France et d'autres sont en préparation à l'étranger. C'est un projet dans lequel je manage également l'alliance avec Sarepta Therapeutics pour le développement clinique jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché. Nous finalisons aussi l'implémentation d'une solution ambitieuse de pilotage global des projets, intégrant les aspects de planning, de budget et de ressources, sans perte d'agilité pour l'organisation. Selon moi, Généthron va devenir le premier laboratoire à but non lucratif en capacité de mettre à disposition des médicaments innovants. Pour cela, il doit continuer d'innover avec ses expertises, ses partenaires de la galaxie AFM-Téléthon, la mise en place d'alliances clés et l'implémentation de voies optimisées de développement. L'enjeu est d'amener les médicaments pour les maladies rares sur le marché dans les délais les plus courts. »

Gérald Perret, directeur des programmes

Plusieurs thérapies géniques très prochainement à l'essai

« Notre équipe est l'une des plus anciennes de Généthron, avec plusieurs personnes arrivées pour leur premier travail avant même l'ouverture de Généthron. Nous étions alors hébergés au CEPH, centre dirigé par le Prix Nobel Jean Dausset. Généthron était plutôt à cette époque une aventure, un institut de recherche de nouvelle facture, ayant pour objectifs d'innover et de mettre en place des méthodes à haut débit visant à identifier les gènes des maladies génétiques. Nous avons à la fois participé aux premières mises au point, et très rapidement utilisé ces techniques pour identifier le premier gène des dystrophies musculaires des ceintures, en l'occurrence celui des calpaïnopathies. Aujourd'hui, nous travaillons sur la thérapie génique des dystrophies musculaires, avec des applications qui vont arriver très prochainement en clinique. »

Isabelle Richard, responsable de l'équipe Dystrophies musculaires progressives

Chiffres clés

7

produits issus de la recherche de Généthron, ou auxquels il a contribué, en essai clinique

Près de **600** brevets déposés

+ de **10** partenariats industriels

6

produits en phase de développement préclinique

220 collaborateurs en 2020





Les défis à relever

POUR CONTINUER LA RÉVOLUTION MÉDICALE



Généthon voit aujourd'hui ses recherches se transformer en traitements. Des succès qu'il a obtenus en partenariat avec des industriels sans renier ses valeurs de laboratoire à but non lucratif. Demain, il compte bien continuer dans cette voie atypique et innovante. Le point avec Frédéric Revah, son directeur général.



Interview
Frédéric Revah,
directeur général
de Généthon

© AFM-Téléthon/Franck Belondie

Pourquoi Généthon a-t-il besoin de partenariats avec les industriels ?

FRÉDÉRIC REVAH : Depuis 2012, nous multiplions les partenariats avec des sociétés de biotechnologies et des grands noms de l'industrie pharmaceutique car ils sont indispensables pour que nos produits arrivent jusqu'aux malades. Nos moyens financiers nous permettent de concevoir des traitements, de montrer leur efficacité dans des modèles de laboratoire et parfois de démarrer des essais cliniques. Mais amener un traitement de sa conception à sa mise sur le marché nécessite des centaines de millions d'euros par produit. Par exemple, AveXis a levé 500000 millions de dollars pour financer exclusivement le développement de Zolgensma®, Audentes Therapeutics, 300000 millions pour le traitement de la myopathie myotubulaire.

Comment fonctionnent ces partenariats ?

F. R. : Le partenaire prend en charge tous les coûts associés au développement du produit ou du brevet que nous lui confions, puis il le commercialise. Le contrat lui impose d'aller au bout du développement. Il ne peut pas laisser le produit sur une étagère. Et dans plusieurs cas, on a réussi à faire en sorte qu'il s'engage à donner accès au produit dans des conditions économiques qui permettent une disponibilité pour tous les malades. Le dernier partenariat établi avec Sarepta

Therapeutics pour la thérapie génique avec une microdystrophine, pour la myopathie de Duchenne, est encore plus intéressant. Sarepta finance une très grande partie des coûts jusqu'à la mise sur le marché, et nous conservons les droits en Europe. Nous pourrions donc choisir les conditions de commercialisation, en particulier le prix en France et en Europe - Sarepta gardant les droits dans le reste du monde. Sans cet accord, et faute de moyens, notre traitement serait resté dans un tiroir. La demande d'autorisation de l'essai clinique a été déposée en France le 23 juin, et l'essai va également se déployer en Angleterre et aux États-Unis.

Qu'en retire Généthon ?

F. R. : Ces partenariats nous apportent des revenus qui sont intégralement utilisés pour d'autres projets de recherche de nouveaux produits. Ils permettent aussi à l'AFM-Téléthon de diminuer sa part dans le financement de Généthon. Elle était de 86 % en 2010, et seulement de 12 % en 2019. L'Association peut ainsi réallouer les sommes qu'elle nous consacrait à d'autres projets dans le cadre de ses missions. Cependant, même si nous dépendons moins de l'AFM-Téléthon, nos valeurs restent les mêmes. Nous sommes toujours le laboratoire à but non lucratif du Téléthon, des malades, des familles, des bénévoles et des donateurs.



© AFM-Téléthon/Christophe Harguies



REPÈRE

LES PARTENAIRES INDUSTRIELS DE GÉNÉTHON

- Audent Therapeutics (myopathie myotubulaire)
- Sarepta Therapeutics (myopathie de Duchenne)
- GenSight Biologics (neuropathie optique héréditaire de Leber)
- Spark Therapeutics (maladie de Pompe)
- Orchard Therapeutics (granulomatose septique chronique)
- AveXis, racheté par Novartis (amyotrophie spinale)

Quelles sont les ambitions de Généthon pour le futur ?

F. R. : Il doit se battre à la fois sur la science, la technologie et en termes sociétaux. D'une part, nous voulons continuer à développer de nouveaux produits. D'autre part, nous souhaitons répondre aux défis de la thérapie génique et nous intéresser à la deuxième génération, la thérapie génique 2.0. Il s'agit d'avoir des vecteurs toujours plus efficaces et plus spécifiques. C'est aussi de pouvoir réinjecter ces traitements et on a les premières pistes [voir page 24].

Par ailleurs, leur production reste complexe, coûteuse. Il faut développer des innovations qui permettent de produire à grande échelle et donc à un prix raisonnable. Enfin, on continuera à se battre pour que les produits inventés en France soient développés en France ou en Europe et fabriqués ici. C'est un élément d'indépendance sanitaire indispensable, dont on a d'ailleurs beaucoup parlé avec la crise du Covid-19. J'espère que le message a été entendu. Enfin, quand un médicament a montré son efficacité, il doit être accessible le plus tôt possible. Rien ne doit s'opposer à son accès et surtout pas des motifs économiques.

C'est dans cet esprit que nous allons lancer, cet été 2020, notre biotech Volta [lire l'encadré] pour les myopathies des ceintures, avec laquelle nous inaugurons un nouveau modèle. ●

Première biotech

DE GÉNÉTHON

Le projet Volta est dirigé par Stéphane Degove, chargé de sa structuration, et il est porté scientifiquement par Isabelle Richard, chercheuse à Généthon, et spécialiste des myopathies des ceintures (LGMD).

Cette biotech en cours de création aura pour objectif de développer des produits pour les quatre LGMD les plus fréquentes, et de les commercialiser à un prix juste et maîtrisé. Pour cela, elle va faire appel à des investisseurs dont l'objectif ne sera pas de maximiser un retour sur investissement, mais d'avoir une contribution sociétale en mettant à disposition ces traitements innovants pour ces maladies graves dans des conditions économiques satisfaisantes.

Un premier essai devrait débuter en 2021 pour la LGMD avec déficit en FKRP (LGMD R9). L'année suivante, ce sera le tour de la calpainopathie (LGMD R1) et de la gamma-sarcoglycanopathie (LGMD R5), puis, en 2023, celui de la dysferlinopathie (LGMD R2) et de la bêta-sarcoglycanopathie (LGMD R4).

