



Gamma-sarcoglycanopathie Essai de thérapie génique concluant

Une équipe française a obtenu des résultats encourageants d'un essai français de thérapie génique de phase I menée chez 9 patients atteints d'une maladie neuromusculaire rare, la gamma-sarcoglycanopathie, à savoir une dystrophie musculaire des ceintures.

CET ESSAI, débuté en 2006 à l'initiative de Généthon, a été mené à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière au sein de l'institut de myologie et du service de médecine interne par les Prs Serge Herson et Olivier Benveniste.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la tolérance à l'injection locale de doses croissantes d'un vecteur viral AAV portant le gène normal de la gamma-sarcoglycane (gamma-SGC), la réaction immunitaire locale et systémique, ainsi que la qualité du transfert de gène dans les muscles injectés, en termes d'efficacité, d'expression et de distribution. De décembre 2006 à décembre 2009, 9 malades non ambulatoires âgés de 16 à 38 ans, ont été inclus dans cet

essai. Trois doses de vecteurs viraux AAV1 transportant le gène normal ont été injectées dans un muscle de l'avant-bras. Un mois plus tard, la zone traitée a été biopsiée.

Les résultats sont encourageants :

- les injections ont été bien tolérées, sans effets indésirables physiques ou biologiques ;
- chez 5 patients, on a détecté la présence d'ARN du gène thérapeutique ;
- l'analyse histochimique du muscle ayant reçu l'injection montre l'expression de la protéine gamma-SGC chez les 3 patients qui ont reçu la dose la plus forte ; chez l'un de ces 3 patients, la protéine normale s'exprime en Western-Blot dans les fibres musculaires. Ce qui signifie que, grâce à la thérapie génique, la protéine manquante est donc à nouveau produite.

« Les résultats de cet essai vont au-delà de nos espérances, indique le Pr Herson, outre le constat de l'absence de toxicité du traitement qui était l'objectif principal de cette étude, nous avons pu avancer sur d'autres aspects comme l'organisa-

tion pratique d'un tel essai, l'immunologie et même la dose optimale pour traiter efficacement un ensemble de muscles. Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il signifie que nous avons établi la dose à partir de laquelle le traitement devient efficace. Or, là encore, c'est un fait rarissime pour un essai de phase I. »

Dr EMMANUEL DE VIEL

Brain du 11 janvier 2012.

Une dystrophie des ceintures

La gamma-sarcoglycanopathie est une dystrophie musculaire de type 2 [LGMD2C] qui se caractérise par une faiblesse musculaire progressive dans laquelle les muscles des ceintures humérale ou pelvienne sont principalement touchés. Une hypertrophie des mollets et une macroglossie sont fréquemment observées. Dans les formes les plus graves, les premiers signes apparaissent dès l'âge de 3 ou 5 ans et, dans les formes les plus modérées, ils surviennent entre 10 et 40 ans.