



Communiqué de presse

## Thérapie génique **Des résultats encourageants dans un essai de phase I pour la gamma-sarcoglycanopathie**

Evry, le 12 janvier 2012 - **Les résultats de l'essai de thérapie génique de phase I pour la gamma-sarcoglycanopathie, une maladie neuromusculaire rare, viennent d'être publiés dans la revue *Brain*, le 11 janvier 2012.** Débuté en décembre 2006, cet essai, dont le promoteur est Généthon, le laboratoire de l'AFM-Téléthon, a été mené à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) au sein de l'Institut de Myologie et du service de médecine interne par les Pr Serge Herson (*Chef de service, Médecine interne 1*) et Olivier Benveniste (*PU-PH, Médecine interne 1*), investigateurs principaux. Son objectif 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 (la protéine défectueuse dans cette maladie), mais aussi 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.

Neuf malades non ambulatoires, âgés de 16 à 38 ans, ont été inclus de décembre 2006 à décembre 2009. Trois doses croissantes de vecteurs viraux AAV1 transportant le gène normal de la gamma-sarcoglycane ont été injectées dans un muscle de l'avant-bras. Un mois après l'injection, la zone traitée a fait l'objet d'une biopsie et a été analysée.

Cet essai livre aujourd'hui ses résultats et ils sont encourageants. Tout d'abord, les injections ont été bien tolérées, sans effets indésirables physiques ou biologiques. En outre, chez cinq malades, les analyses ont détecté la présence d'ARN du gène thérapeutique, c'est-à-dire du matériel génétique intermédiaire entre le gène et la protéine. L'analyse immunohistochimique du muscle injecté montre l'expression de la protéine  $\gamma$ SGC chez les trois patients qui ont reçu la dose la plus forte. Par ailleurs, chez l'un de ces malades qui a reçu la plus forte dose de traitement, la protéine normale s'exprime en western blot dans les fibres musculaires. Grâce à la thérapie génique, la protéine gamma-sarcoglycane manquante est donc de nouveau produite. Pour Serge Herson, investigateur principal de l'essai : « *Les résultats de cet essai vont au-delà de nos espérances : 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'organisation 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. »*

Aujourd'hui, médecins et chercheurs de Généthon, de l'Institut de Myologie et de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP) poursuivent leurs travaux. Ils envisagent un nouvel essai utilisant un vecteur AAV8 pour traiter un membre complet.

La gamma-sarcoglycanopathie est une dystrophie musculaire des ceintures de type 2C (LGMD2C). Elle est due à un déficit en gamma-sarcoglycane. Les sarcoglycanes forment un complexe situé dans la membrane des cellules musculaires qui concourt à la stabilité et à la résistance mécanique de la membrane de la cellule lors des contractions du muscle. Un déficit dans un seul des sarcoglycanes entraîne souvent la disparition du complexe entier. La fragilisation de la membrane de la fibre musculaire qui en résulte serait un des mécanismes de dégénérescence de la fibre musculaire.

La gamma-sarcoglycanopathie 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. Les populations du bassin méditerranéen (Maghreb) et tziganes résidant en Europe sont particulièrement concernées. Il n'existe aujourd'hui aucun traitement curatif pour cette maladie neuromusculaire.

**Pour en savoir plus :**

**Source : A phase I trial of adeno-associated virus serotype 1-gamma-sarcoglycan gene therapy for limb girdle muscular dystrophy type 2C - Brain 2012; doi: 10.1093/brain/awr342, publié le 11 janvier 2012 et disponible sur ce lien :**

**<http://brain.oxfordjournals.org/cgi/reprint/awr342?ijkey=jz7sxUCEa0w0jpv&keytype=ref>**

Serge Herson 1, Faycal Hentati 2, Aude Rigolet 1, Anthony Behin 3, Norma B Romero 3, France Leturcq 4, Pascal Laforêt 3, Thierry Maisonobe 3, Rim Amouri 2, Hafedh Haddad 5, Muriel Audit 6, Marie Montus 5, Carole Masurier 5, Bernard Gjata 5, Christophe Georger 5, Mustapha Cheraï 7, Pierre Carlier 3, Jean-Yves Hogrel 3, Ariane Herson 3, Yves Allenbach 1, François M Lemoine 7, David Klatzmann 7, H Lee Sweeney 8, Richard C. Mulligan 9, Bruno Eymard 3, Didier Caizergues 5, Thomas Voit 3, Olivier Benveniste 1.

1 Université Pierre et Marie Curie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Médecine Interne 1, Paris, 75013, France

2 Department of Molecular Neurobiology and Neuropathology, National Institute of Neurology, La Rabta, Tunis, 1007, Tunisia

3 Université Pierre et Marie Curie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie, Paris, 75013, France

4 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Laboratoire Biochimie Génétique, Paris, 75014, France

5 Genethon, Evry, 91000, France

6 Genosafe, Evry, 91000, France

7 Université Pierre et Marie Curie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, CNRS UMR 7211, Paris, 75013, France

8 Department of Physiology, School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, 19104, USA

9 Harvard Gene Therapy Initiative, Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, 02115, USA

### **A propos de l'AFM**

L'AFM est une association de malades et parents de malades. Grâce aux dons du Téléthon (90 millions d'euros en 2010), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui 36 essais cliniques concernant 31 maladies différentes (maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle...). A travers son laboratoire Généthon, c'est également une association atypique et unique en capacité de produire et tester ses propres médicaments de thérapie génique.  
[www.afm-telethon.fr](http://www.afm-telethon.fr)

### **A propos de Généthon**

Créé par l'AFM et financé quasi-exclusivement par les dons du Téléthon, Généthon a pour mission de mettre à la disposition des malades des traitements innovants de thérapie génique. Après avoir joué un rôle pionnier dans le décryptage du génome humain, Généthon est aujourd'hui, avec plus de 200 chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes des affaires réglementaires..., un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de la thérapie génique pour les maladies rares. Généthon dispose également d'une plateforme de bioproduction lui permettant de fabriquer les lots de vecteurs pour les essais cliniques et ouvrira dès 2012 le plus important site au monde de production à échelle pré-industrielle, Généthon-Bioprod. [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)

### **A propos de l'Institut de Myologie**

Situé au sein de la Pitié-Salpêtrière à Paris, l'Institut de Myologie a été créé en 1996 par l'AFM en partenariat avec l'AP-HP, l'INSERM, l'UPMC le CEA et le CNRS (ce dernier depuis 2009). Réunissant près de 300 experts du muscle (médecins, chercheurs, ingénieurs...), l'Institut est un centre d'expertise internationale pour le diagnostic, l'étude et la prise en charge des maladies neuromusculaires ainsi que pour le développement des connaissances fondamentales, des pistes thérapeutiques (dont les biothérapies) et des essais cliniques. 31 protocoles ou études cliniques s'y déroulent actuellement.

### **A propos de l'AP-HP**

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est le Centre Hospitalier Universitaire d'Ile de France. A ce titre, elle assure au quotidien des missions de soin, tout en menant des projets de recherche et ses missions d'enseignement qui façonnent aujourd'hui la médecine de demain et exporte son expertise médicale, paramédicale ou hospitalière dans le monde entier. Elle se compose de 37 hôpitaux, dont 3 sont situés en province et d'une structure d'hospitalisation à domicile.

Chiffres clés :

- 7 millions de patients pris en charge et plus d'1 million de patients accueillis aux urgences chaque année
- Plus de 2700 projets de recherche en collaboration avec d'autres partenaires dont plus de 800 projets de recherche à promotion AP-HP avec plus de 26 000 patients inclus dans les essais cliniques
- 3 000 internes et 13 000 étudiants en médecine et en filière de soins paramédicaux

### **A propos de l'UPMC**

Première université française et 8<sup>e</sup> européenne au classement de Taiwan, l'UPMC est le plus grand complexe scientifique et médical universitaire français. Toutes les grandes disciplines scientifiques et médicales y sont enseignées sur les 18 sites de l'université : chimie, électronique, informatique, mathématiques, mécanique, physique, sciences de la terre et de l'environnement, sciences de la vie et médecine. L'UPMC est, avec l'Université Panthéon-Assas (Paris 2) et l'Université Paris Sorbonne (Paris 4), membre fondateur de la Fondation de Coopération Scientifique "Sorbonne Universités".

L'UPMC en chiffres : une communauté universitaire de 10 500 personnels (UPMC et hébergés) dont 8 200 en recherche ; 32 000 étudiants dont 7 000 étrangers ; 2 000 diplômés annuels de master ; 250 ingénieurs diplômés ; 126 laboratoires ; 3400 doctorants et 800 thèses soutenues chaque année. L'université comprend une école interne, Polytech Paris UPMC.

### **Contacts presse :**

**AFM** - Anne-Sophie Midol, Stéphanie Bardon, Géraldine Broudin - Tél : 01 69 47 28 28  
[presse@afm.genethon.fr](mailto:presse@afm.genethon.fr)

### **ALIZE RP**

Caroline Carmagnol - Mobile: +33 664 189 959 / Tél.: +33 142 688 643 /  
[caroline@alizerp.com](mailto:caroline@alizerp.com)

Anne-Sophie Cosquéric – Tél. : +33 142 688 641 – [anne-sophie@alizerp.com](mailto:anne-sophie@alizerp.com)