



Tous plus forts que tout

Téléthon
4 et 5 décembre 2009



Dossier de presse

A quoi sert le Téléthon ?

***Des avancées majeures pour les malades
aux premiers résultats des biothérapies***

Conférence de presse

26 novembre 2009

Institut de Myologie, Paris

Contacts Presse :

S. Bardon, M. Rocher, G. Broudin - 01 69 47 28 28 - presse@afm.genethon.fr

- | -

Un combat, une conviction, une stratégie

« Nous devons rester ces scientifiques-risqueurs que nous avons toujours été »
Laurence Tiennot-Herment, Présidente de l'AFM

Le combat d'une association de malades et parents de malades

L'AFM est une association de malades et parents de malades frappés par les maladies neuromusculaires qui, en 1958, ont décidé de prendre leur destin en main alors que leurs maladies étaient oubliées de la médecine, de la science et des pouvoirs publics. **Association militante, sa stratégie et ses actions sont définies par un conseil d'administration, issu de son assemblée générale et composée uniquement de malades et parents de malades.** Ses deux missions : guérir et aider les malades.

Engagée dans la recherche scientifique comme dans l'aide aux malades, novatrice dans le domaine social comme dans le domaine scientifique, l'AFM agit de façon indépendante, uniquement guidée par l'urgence face à la maladie et par l'intérêt des malades. Elle a inventé un modèle original qui illustre le « pouvoir des malades » (« *Le pouvoir des malades, l'Association française contre les Myopathies et la recherche* », Vololona Rabeharisoa et Michel Callon, Les presses de l'Ecole des Mines de Paris, 1999).

Une conviction et un choix : guérir grâce aux biothérapies

Depuis sa création, l'AFM vise un objectif clair : la guérison. Parce que la médecine traditionnelle ne proposait aucune solution thérapeutique, l'AFM s'est engagée dans le développement de thérapies innovantes : les biothérapies, issues de la connaissance des gènes et des cellules. Les premiers résultats concrets pour les malades comme le foisonnement des essais en cours ou à venir confortent aujourd'hui ses choix.

Pour atteindre son objectif, l'AFM agit seule ou en partenariat avec les acteurs publics et privés de la recherche. Son rôle est de défricher des domaines nouveaux, de faire la démonstration de leur pertinence et de s'assurer que le relais est pris par les acteurs publics et privés. Il n'est donc pas de pallier les carences de l'état mais d'inciter, d'innover, d'accélérer : **un comportement de « scientifique-risqueur » qu'elle veut à tout prix préserver.**

Une stratégie d'intérêt général bénéficiant au plus grand nombre

Dès le 1^{er} Téléthon, comprenant que seule la prise en compte de problématiques transversales comme les maladies génétiques et les maladies rares lui permettrait de progresser plus vite vers son objectif, l'AFM fait le choix de mener une stratégie d'intérêt général.

Parce que les maladies neuromusculaires touchent le muscle et le neurone :

L'AFM a fait émerger la myologie en tant que discipline à part entière consacrée au muscle qu'il soit sain, malade, vieillissant ou accidenté. Illustrations de cette stratégie :

- **Création de l'Institut de Myologie**, un centre d'expertise sur le muscle et ses pathologies le plus complet d'Europe rassemblant soins, recherche et enseignement. Avec notamment une plateforme indispensable à la mise au point des traitements : physiologie (évaluation et mesure de la force musculaire) et imagerie (imageur spectromètre de nouvelle génération - 3T « corps entier » - pour évaluer les résultats des essais cliniques). 26 protocoles cliniques y sont en cours.

Parce que les maladies neuromusculaires sont d'origine génétique :

L'AFM développe des outils d'intérêt général, des moyens et des savoirs pour accélérer la compréhension des maladies génétiques et ouvrir le chemin aux thérapies issues de la connaissance des gènes. Illustrations de cette stratégie :

- **Création de Généthon et réalisation des premières cartes du génome humain (1992-1996)** : les premières cartes du génome mises à la disposition de la communauté scientifique internationale ont considérablement accéléré la découverte des gènes impliqués dans des centaines de maladies génétiques et constitué le point de départ du décryptage de la globalité du génome humain. Pour les malades, ces avancées ont permis un diagnostic plus sûr et une prise en charge médicale adaptée. Au final, pour la plus fréquente des maladies neuromusculaires (myopathie de Duchenne), c'est plus de 15 ans de vie gagnés pour les malades.
- **Co-fondation de Génopole, la Genetic Valley française d'Evry** : 69 entreprises de biotechnologies, 20 laboratoires académiques de recherche (dont les centres nationaux de séquençage et de génotypage), 19 plateformes et infrastructures mutualisées, 2293 emplois.

Parce que les maladies neuromusculaires font partie des maladies rares, négligées par le système de santé publique :

L'AFM développe une stratégie globale pour la reconnaissance de ces malades exclus de la vie économique et sociale. Illustrations de cette stratégie :

- **Création de la plateforme Maladies Rares** : Depuis 2001, elle regroupe les principaux acteurs du domaine : le service d'information *Maladies Rares Info Services* ; Orphanet, la base de données sur les maladies rares sur Internet ; Eurordis, la fédération européenne d'associations de maladies rares (200 associations membres) ; l'Alliance Maladies Rares (180 associations françaises) ; le Gis-Institut des Maladies Rares.
L'AFM est le principal financeur de ce centre de mobilisation associative, d'expertises et de ressources unique en Europe et qualifié de *French Model*. Cette mobilisation associative a abouti à la mise en place d'un premier Plan National Maladies Rares de 2005 à 2008 qui a permis, notamment, la création de 132 centres de référence, la mise en réseau de la

recherche fondamentale... Un second plan doit être lancé en 2010 : l'AFM reste fortement mobilisée afin qu'il soit et active afin que les maladies rares soient une priorité tant en France qu'en Europe.

- **Adoption d'une législation européenne pour les médicaments orphelins** : l'AFM est membre fondateur d'Eurordis, l'organisation européenne regroupant plus de 260 associations de maladies rares dans plus de 30 pays différents (dont 11 alliances nationales) qui a contribué à l'adoption : en 1999, du Règlement européen sur les médicaments orphelins ; en 2006, du Règlement sur les médicaments à usage pédiatrique ; en 2007, du règlement sur les thérapies avancées. 50 médicaments orphelins ont aujourd'hui une autorisation de mise sur le marché européen.

Parce que les maladies neuromusculaires sont des maladies chroniques lourdement invalidantes :

L'AFM lutte avec d'autres associations, pour faire reconnaître le droit de chaque citoyen à disposer des moyens de compenser ses incapacités, qu'elles soient d'origine physique, intellectuelle ou sensorielle et permettre à chacun d'être acteur de son projet de vie. Illustrations de cette stratégie :

- Création du métier de technicien d'insertion
- Programme Vie à domicile : Gâte-Argent
- Programme d'innovation technologique dans les aides techniques
- Programmes répit pour les malades et les aidants familiaux : ouverture d'un premier village répit familles à Saint-Georges-sur-Loire (49) en octobre 2009.

Chiffres-clés

130 projets de recherche maladies rares financés dans le cadre du GIS/ANR (2005-2008)

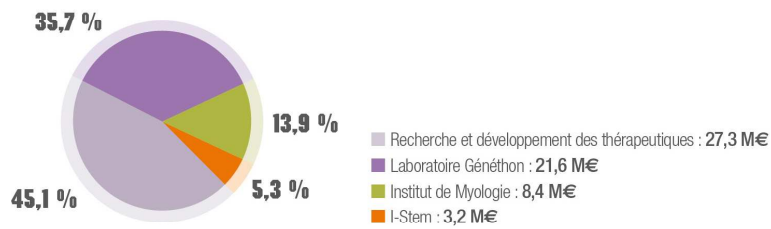
70 % de la recherche sur les maladies rares est financée par l'AFM grâce aux dons du Téléthon (source : Leem Recherche, Plaidoyer pour les sciences du vivant, novembre 2007)

220 projets, 101 chercheurs financés en 2008

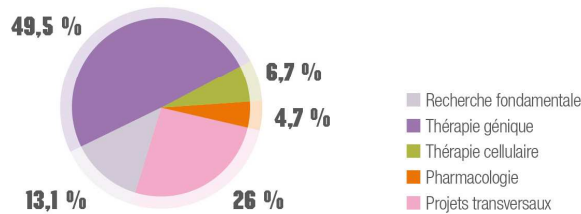
34 essais en cours ou à venir pour 30 maladies différentes. Chaque essai représente un investissement de plusieurs millions d'euros sur plusieurs années

6000 maladies rares, 3 millions de personnes concernées en France, 30 millions en Europe

GUÉRIR 60,5 M€

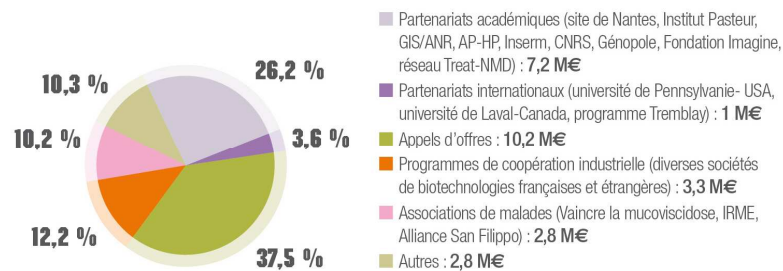


REPARTITION PAR TYPE DE RECHERCHE 60,5 M€



RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DES THERAPEUTIQUES 27,3 M€

(hors Généthron, Institut de Myologie et I-Stem)



Une révolution médicale en marche

Extrait de l'article "**Time to take gene therapy seriously**"

Timesonline du 6 novembre 2009

*"There's a great example in this week's edition of Science. A French team (**why is it that France so often seems to lead the way here?**) led by Patrick Aubourg and Nathalie Cartier has successfully used gene therapy to stop the development of adrenoleukodystrophy (ALD) in two young patients."*

<http://timesonline.typepad.com/science/2009/11/time-to-take-gene-therapy-seriously.html>

Biothérapies : des premières mondiales

Thérapie génique, chirurgie génomique, thérapie cellulaire, pharmacologie... l'AFM soutient, depuis plus de 20 ans sans relâche, les équipes qui innovent dans le domaine des biothérapies. Toutes ces pistes ont abordé la phase des essais cliniques chez l'homme avec des premiers résultats pour les malades à l'image des deux premières mondiales annoncées en novembre (thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie, reconstruction d'un épiderme grâce aux cellules souches).

Thérapie génique : premiers succès

Le concept originel de la thérapie génique consiste à transférer un gène-médicament dans la cellule pour rétablir la production d'une protéine défaillante. Cette voie classique, sur laquelle travaillent les chercheurs depuis le début des années 90, a déjà obtenu des premiers résultats pour les malades atteints de déficits immunitaires et d'adrénoleucodystrophie. **Des premières mondiales obtenues en France et en Italie, ayant toutes trois bénéficié d'un financement de l'AFM grâce aux dons du Téléthon.**

- **Déficit immunitaire DICS-X** : l'équipe française de Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo (Inserm, Necker, Paris) et l'équipe anglaise d'Adrian Trasher, ont traité une vingtaine d'enfants qui ont leur système immunitaire restauré. Alors que les autres thérapies avaient échoué et que 19 enfants sont aujourd'hui guéris, l'essai, interrompu en raison des complications survenues chez 4 enfants, va reprendre prochainement avec un vecteur plus sûr.
- **Déficit immunitaire ADA-SCID** : l'équipe italienne de Maria-Grazia Roncarolo (TIGET, Milan), co-financée par les Téléthon italien et français, a traité avec succès 12 enfants atteints qui ont vu leur système immunitaire restauré. Elle mène aujourd'hui les derniers travaux qui lui permettront d'obtenir une autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis.
- **Adrénoleucodystrophie** : l'équipe française de Pr Aubourg et du Dr Cartier (Inserm, Hôpital Saint-Vincent de Paul) ont réussi à stopper la maladie chez 2 enfants atteints de cette grave maladie du cerveau. (Cf Zoom : communiqué de presse du 4 novembre 2009.)

Perspectives : 6 essais de thérapie génique devraient démarrer en France en 2010/2011 : syndrome de Wiskott-Aldrich (Anne Galy, Généthon/Alain Fischer, Necker/Adrian Trasher, Londres), l'épidermolyse bulleuse (Alain Hovnanian, Necker), les maladies de San Filippo (Jean-Michel Heard à Pasteur, Olivier Danos à Necker), la rétinite pigmentaire/amaurose de Leber (Fabienne Rolling/Philippe Moullier, CHU de Nantes), leucodystrophie métachromatique (Patrick Aubourg, St Vincent de Paul).

Thérapie cellulaire : la voie des cellules souches

Grâce à la capacité des cellules souches à se transformer en différents types de cellules (peau, muscle, sang, foie, cœur), les chercheurs espèrent reconstruire un organe ou un tissu malade. Définir les potentialités thérapeutiques de ces cellules pour des maladies monogéniques : c'est le but d'I-Stem, le centre de recherche et d'étude des cellules souches dirigé par Marc Peschanski, dont l'AFM est membre fondateur. Depuis son ouverture en 2005, les équipes d'I-Stem ont démontré la capacité de ces cellules à se transformer en cellules cardiaques ou en neurones.

- **Le 21 novembre dernier, dans la revue The Lancet, les équipes de Marc Peschanski ont démontré la capacité des cellules souches embryonnaires humaines à reconstruire un épiderme.** (cf Zoom : communiqué de presse du 20 novembre)

Chirurgie du gène : des techniques innovantes déjà à l'essai chez l'homme

Des techniques toujours plus pointues émergent pour tenter de réparer les pièces défectueuses du gène lui-même. Apparues il y a moins d'une dizaine d'années, ces techniques de chirurgie du gène –saut d'exon, translecture de codons stop, chirurgie par méganucléases... - **sont déjà à l'essai chez l'homme** (cf Zoom la chirurgie du gène à l'essai). Elles permettent d'envisager une médecine à la carte (c'est-à-dire en fonction de l'anomalie génétique chez chaque malade) pour les maladies rares mais aussi pour des maladies plus fréquentes.

A la pointe de l'innovation : les méganucléases

L'AFM a signé, en juillet 2008, un contrat de recherche et de licence avec la société de biotechnologies française Collectis. L'accord d'une durée de 5 ans, porte sur le développement de la chirurgie du génome par méganucléases. Cette technique innovante devrait permettre de réparer une mutation génétique responsable d'une maladie, en utilisant des enzymes capables de couper l'ADN en des points très précis. Le programme prévoit le développement de 7 lots de méganucléases contre 7 types de mutations à l'origine de maladies. Les trois premiers gènes concernés sont ceux de la bêta-globine, dont la déficience est à l'origine de maladies du sang, de la dystrophine à l'origine des myopathies de Duchenne et de Becker et du collagène 7 responsable d'une maladie de la peau, l'épidermolyse bulleuse.

Pharmacologie : des molécules innovantes

L'étude génétique et physiopathologique des maladies rares permet aux chercheurs d'identifier des molécules qui pourraient avoir un effet thérapeutique, en intervenant sur le mécanisme biologique à l'origine de la pathologie et non plus seulement sur les symptômes. Ces molécules peuvent être des molécules déjà connues et utilisées pour d'autres maladies. C'est le cas pour la progéria, maladie génétique du vieillissement accéléré : les chercheurs marseillais (Nicolas Lévy, Inserm/université de la Méditerranée) ont identifié le gène et le mécanisme physiopathologique en cause et ont entrepris de tester deux molécules existantes dont la combinaison permet d'agir sur ce mécanisme. Un essai qui a démarré en octobre 2008 à l'hôpital de la Timone à Marseille. 12 enfants y ont déjà été inclus. (cf Zoom progéria)

Ces molécules peuvent également être des molécules nouvelles identifiées grâce à des criblages à grande échelle... C'est le cas, par exemple, de l'essai mené par la société marseillaise Trophos avec la molécule TRO19622 dans l'amyotrophie spinale.

30 maladies aux portes du médicament

En 2009, l'AFM apporte son soutien à 34 essais cliniques en cours ou en préparation, en France ou à l'étranger. Ce soutien se traduit par un financement de plusieurs millions d'euros mais aussi, parfois, par une aide opérationnelle dans le montage des projets cliniques et l'obtention des autorisations nécessaires grâce à son département « développement des thérapeutiques » ou au département « affaires réglementaires » du laboratoire Généthon.

30 maladies sont concernées par ces 34 essais : la moitié de ces maladies sont des maladies neuromusculaires, l'autre moitié d'autres maladies rares et une maladie fréquente, l'infarctus du myocarde.

- 13 maladies neuromusculaires : myopathies de Becker et Duchenne, amyotrophie spinale, dystrophies musculaires des ceintures, dystrophie facio-scapulo-humérale, myotonie de Steinert, myosites à inclusion, dystrophie musculaire oculo-pharyngée, maladie de Charcot-Marie-Tooth, paralysies périodique, déficit en CPT2, dysferlinopathies...
- 6 maladies neurologiques ou neurodégénératives : adrénoleucodystrophie, leucodystrophie métachromatique, maladie de Huntington, ataxie de Friedreich, maladies de San Filippo (MPS IIIa et IIIb)
- 6 maladies du sang et du système immunitaire : déficit en ADA, syndrome de Wiskott-Aldrich, drépanocytose et bêta-thalassémie, porphyrie (Porphyrie érythropoïétique congénitale), maladies auto-immunes compliquées d'une myélodysplasie secondaire.
- 2 maladies de la peau : épidermolyse bulleuse jonctionnelle, épidermolyse bulleuse dystrophique
- 1 maladie de la vision : dystrophie rétinienne avec déficit en RPE 65 (Amaurose de Leber)
- 1 maladie du vieillissement accéléré : progéria
- l'infarctus du myocarde

Plusieurs centaines de patients participent déjà à ces essais.

Toutes les voies thérapeutiques sont concernées :

- Près de la moitié (16 essais) concerne la thérapie génique *ex vivo* ou *in vivo*, par transfert de gène thérapeutique ou chirurgie du gène ;
- Près de ¼ (7 essais) concerne la thérapie cellulaire (cellules souches adultes) ;
- Plus de ¼ (11 essais) concerne la pharmacologie, avec des molécules nouvelles ou déjà connues.

Voir en annexe le tableau complet des essais thérapeutiques soutenus par l'AFM à ce jour.

Les défis d'aujourd'hui : la production de médicaments et le développement clinique

Produire des médicaments de thérapie génique

Premier laboratoire non pharmaceutique à avoir reçu l'autorisation de produire des lots de vecteurs-médicaments de qualité GMP pour les essais chez l'homme, le laboratoire Généthon est au cœur du développement du médicament. Il est le promoteur d'un essai de thérapie génique en cours pour une maladie neuromusculaire (gamma-sarcoglycanopathie) ainsi que d'un nouvel essai pour un déficit immunitaire, le syndrome de Wiskott-Aldrich, qui devrait démarrer début 2010.

Dans les années à venir, la thérapie génique concernera de plus en plus de maladies et de malades et nécessitera de plus en plus de vecteurs. L'actuel Etablissement de thérapie génique et cellulaire (ETGC) de Généthon ne pouvant en produire en quantité suffisante, Généthon construit actuellement un centre de bioproduction de vecteurs de thérapie génique à grande échelle sur la Génopole d'Evry (5 000 m²). Dès 2011, Généthon pourra alors produire, pour chaque lot, jusqu'à 300 litres de vecteurs (avant purification) ce qui représente une quantité suffisante pour les essais de phase II dont l'objectif est non seulement de s'assurer de l'absence de toxicité d'un traitement mais aussi d'en évaluer le bénéfice. Ce centre de production est financé par la Région Ile-de-France, le conseil Général de l'Essonne et Génopole à hauteur de 23 millions d'euros et par l'AFM à hauteur de 6 millions d'euros. C'est l'AFM qui en portera par la suite les coûts de fonctionnement (plusieurs millions d'euros).

Développement clinique : inventer un nouveau modèle

Les maladies rares sont des maladies « modèles » pour les maladies plus fréquentes, tant sur le plan thérapeutique qu'économique.

Laboratoires de l'innovation scientifique et médicale, elles sont à l'origine de nombreuses avancées qui bénéficient et bénéficieront largement à des pathologies plus fréquentes.

Ainsi, la thérapie génique en cours de développement pour traiter l'amaurose congénitale de Leber pourrait être utilisée pour traiter la dégénérescence maculaire liée à l'âge. De même, les thérapies développées pour le muscle cardiaque des malades neuromusculaires sont aujourd'hui à l'essai pour l'infarctus du myocarde. Les thérapies innovantes développées pour les maladies rares font également émerger le concept de médecine personnalisée : les techniques s'appliquent à une mutation génétique donnée et peuvent donc bénéficier à plusieurs maladies. Le modèle classique d'une molécule/une maladie n'est économiquement pas possible pour les 7000 maladies rares. Les maladies rares préfigurent ainsi la médecine de demain, une médecine qui sera de plus en plus personnalisée et, en cela, représentent un « business model » intéressant.

Dans le système actuel, ceux qui développent des traitements innovants en assument les risques, et ce, pendant tout le processus de développement du produit. L'AFM souhaite donc promouvoir un partenariat public/privé nouveau qui permette de partager les risques dès les premières phases de développement d'un traitement. En effet, si 10 ans de réglementation sur le médicament orphelin ont amené les grands laboratoires pharmaceutiques à s'intéresser aux maladies rares, ces derniers sont toujours trop peu impliqués dans les premières phases de développement des traitements (du préclinique à la phase II). De même, les thérapies innovantes (thérapie génique, thérapie cellulaire) intéressent certaines « start-up » mais pas les grands laboratoires pharmaceutiques. De leur côté, les pouvoirs publics sont encore trop peu investis dans le développement clinique. C'est pourquoi il est essentiel que le second plan Maladies Rares français, devant démarrer en 2010, permette de faciliter les étapes cliniques et le développement de nouvelles thérapies.

ZOOM : Résultats et essais en cours

- Succès dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie par greffe de cellules souches porteuses d'un nouveau vecteur de thérapie génique – communiqué de presse AP-HP/Inserm/Université Paris Descartes/Inserm transfert/ELA/AFM du 4 novembre 2009
- Première reconstitution d'un épiderme à partir de cellules souches embryonnaires humaines – communiqué de presse Inserm/UEVE/AFM du 20 novembre
- Un essai européen pour la progeria
- La chirurgie du gène à l'essai dans la myopathie de Duchenne
- Liste des essais soutenus par l'AFM

Un essai européen pour la progeria

La maladie

La progéria, ou syndrome de Hutchinson-Gilford, est une maladie génétique très rare touchant 1 enfant sur 4 à 8 millions dès la naissance. Elle se traduit par un vieillissement accéléré qui commence à se manifester par des signes cliniques entre les 12 à 24 mois de l'enfant : en un an, c'est comme si les enfants vieillissaient de plus de dix ans. On dénombre environ 25 cas en Europe et une soixantaine dans le monde. Ces enfants ont l'apparence et certaines des anomalies tissulaires et d'organes d'une personne âgée : cheveux rares, raideur articulaire, problèmes cardiovasculaires, ostéoporose, peau fine et glabre... Depuis l'identification du gène en 2003, on sait que la progeria est une laminopathie : elle est causée par une mutation du gène LMNA codant les protéines Lamine A/C. Cette mutation se traduit notamment par l'accumulation toxique dans les cellules d'une lamine A tronquée, nommée progérine. Celle-ci s'accumule et maintient de manière anormale un groupement chimique appelé « farnésyle » (phénomène de prénylation). Aucun traitement n'existe à ce jour et l'espérance de vie pour les enfants touchés reste très limitée (13 ans et demi en moyenne).

Plus de 10 maladies héréditaires touchant différents tissus ont été identifiées comme étant liées de façon directe ou indirecte à des mutations des Lamine A/C.

Un essai clinique européen en cours depuis octobre 2008

Un essai clinique de phase I/II monocentrique, prospectif, en ouvert, combinant deux molécules existantes a démarré, en octobre 2008, à l'Hôpital de la Timone à Marseille. Cet essai, mené par l'équipe du Pr Nicolas Lévy (Département de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone Enfants et Inserm UMRS 910), a pour objectif de retarder l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie des enfants, peut-être en prolongeant aussi leur durée de vie. 15 patients européens âgés de plus de 3 ans pourront y participer. Après avoir identifié les mutations en cause dans la progéria en 2003, l'équipe de Nicolas Lévy a participé à l'identification des mécanismes physiopathologiques de cette maladie, puis testé, chez la souris (en collaboration avec l'équipe espagnole de Carlos Lopez Otin à Oviedo) et sur des cellules de malades, deux molécules qui, administrées ensemble, permettent de bloquer le phénomène de prénylation et ralentir l'évolution de la maladie. Les deux molécules utilisées par les chercheurs existent déjà pour d'autres maladies : les statines agissent pour le traitement et la prévention des risques cardio-vasculaires et les aminobiphosphonates pour le traitement de l'ostéoporose. Dans le cadre de l'essai qui devrait durer 3 ans, le traitement administré aux patients se traduit par une prise quotidienne de Pravastatine (10 mg par jour, comprimé à prise orale) (famille des statines) et d'une injection intraveineuse régulière (3 premières injections de dose croissante à 6 semaines d'intervalles, puis tous les trois mois) d'acide zolédronique (famille des aminobiphosphonates).

Perspectives :

comprendre les mécanismes normaux du vieillissement et combattre les effets secondaires de certains traitements pour des maladies fréquentes

Les phénomènes en cause dans cette maladie très rare semblent présenter de grandes similitudes avec les mécanismes normaux du vieillissement. Leur compréhension et la mise au point d'un premier traitement pour la progéria ouvrent donc des perspectives pour le plus grand nombre. En effet, on sait aujourd'hui qu'au cours de la vie, un des mécanismes du vieillissement passe par des mutations apparaissant progressivement dans le gène de la Progéria. Par ailleurs, certains mécanismes de cancérisation des cellules impliquent la prénylation de protéines. L'équipe de Nicolas Lévy a également montré que les chimiothérapies anti-cancéreuses et les médicaments anti-rétroviraux provoquent l'accumulation toxique de la kamine farnésylée comme dans la progéria. L'équipe marseillaise prépare un essai destiné à protéger les malades atteints du Sida de ces effets secondaires de la trithérapie.

Myopathie de Duchenne : La chirurgie du gène à l'essai

La maladie

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique touchant près d'un garçon sur 3500 à la naissance. C'est la plus fréquente des maladies neuromusculaires et également la plus emblématique du combat de l'AFM. Elle est due à un déficit en dystrophine, une protéine localisée sous la membrane cellulaire des fibres musculaires. Codée par le gène DMD situé sur le chromosome X, cette protéine participe à la stabilité des fibres musculaires lorsqu'elles sont soumises à l'effort. En son absence, il est impossible pour la fibre musculaire de résister aux forces exercées lors de la contraction, d'où la progressive dégénérescence des muscles des patients, la perte de la marche et l'altération de muscles vitaux (cœur).

La chirurgie du gène : corriger la mutation génétique au cœur de l'ADN

Au-delà du concept originel de gène-médicament (transfert d'un gène thérapeutique au cœur d'une cellule), des techniques nouvelles se sont développées, ces toutes dernières années, pour intervenir directement au cœur de l'ADN ou de sa copie, l'ARN, sur l'anomalie génétique en cause : saut d'exon, translecture de codons stop, ARN anti-sens, systèmes de recombinaison par méganucléases... Certaines de ces techniques sont déjà à l'essai chez l'homme, pour la myopathie de Duchenne notamment.

Saut d'exon : un essai de phase I/II en cours

Fin 2007, la société Prosensa et l'équipe du centre médical de l'université de Leiden (Pays-Bas) publiaient les résultats d'un premier essai de saut d'exon par oligonucléotides, montrant chez 4 jeunes patients une très bonne tolérance et l'expression de quasi-dystrophine. Un deuxième essai clinique a été mené par Prosensa. Son objectif, cette fois-ci, est de tester la sécurité et l'efficacité du traitement avec un mode d'administration non plus intra-musculaire (localisé) mais par voie sous cutanée, permettant la distribution du traitement dans l'ensemble du corps. Elle vise également à évaluer la bonne dose de médicament. Quinze jeunes patients européens de plus de 5 ans ont été inclus dans trois centres européens à Leiden aux Pays-Bas, à Leuven en Belgique et Göteborg en Suède. Cet essai a démontré que le saut d'exon permettait effectivement de restaurer la fabrication par les malades d'une dystrophie fonctionnelle.

Translecture de codons stop : un essai chez des enfants atteints de myopathie de Duchenne

Après une première étude concluante, menée aux États-Unis chez 38 jeunes garçons, porteurs de mutations codons stop, PTC Therapeutics a démarré un nouvel essai de phase IIb afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement à plus grande échelle et à plus long terme. Mené dans une trentaine de centres en Europe, aux USA et en Australie, cet essai implique, en France, trois centres d'investigation clinique : le CHU de Nantes, le CHU de la Timone à Marseille et l'Institut de Myologie à Paris. **Un essai coordonné en France par le directeur scientifique et médical de l'Institut de Myologie, le Pr Thomas Voit.** L'essai prévoit l'inclusion, au niveau mondial, de 165 jeunes atteints d'une myopathie de Duchenne ou de Becker présentant une mutation de type codon stop. Les malades doivent être âgés de 5 ans au moins et être en capacité de parcourir une distance de 75 mètres sans assistance en 6 minutes. Ils sont répartis au hasard en trois groupes recevant deux doses différentes de PTC124 ou un placebo. L'objectif de PTC Therapeutics est d'évaluer si PTC124 permet d'améliorer la marche ainsi que la fonction et la force musculaires et si sa prise sur une longue période ne présente pas de risques. Les données cliniques favorables, la démonstration de la restauration de la protéine ont conduit à la mise en place d'un essai pivot international qui conditionnera la mise sur le marché de ce médicament.

Perspectives : la médecine personnalisée

La chirurgie du gène ouvre des perspectives bien au-delà de la myopathie de Duchenne, même si celle-ci peut être aujourd'hui considérée comme une maladie modèle pour le développement de cette voie thérapeutique. Différentes techniques sont à l'étude chez d'autres maladies génétiques rares comme l'épidermolyse bulleuse, la mucoviscidose mais aussi pour des maladies fréquentes comme le cancer, des maladies infectieuses (sida, herpès) ou coronariennes. Plus globalement encore, elle préfigure la médecine de demain en offrant la possibilité de développer des « traitements à la carte » propres à chaque malade, en fonction de la nature de la mutation génétique en cause.