



**Communiqué du 5 juillet 2004**

Table Ronde de Monaco du 19 juin 2004  
**TRANSFERT DU GENE DE LA MICRO-DYSTROPHINE :  
PREPARATIFS D' ESSAIS CLINIQUES**

Le 19 juin 2004, Duchenne Parent Project France et l'Association Monégasque contre les Myopathies ont organisé à Monaco une troisième Table Ronde internationale dédiée à la myopathie de Duchenne. SAS le Prince Albert de Monaco a tenu en personne à souhaiter la bienvenue à la trentaine de participants, chercheurs, médecins et représentants d'associations de parents venus du monde entier en ré-affirmant que la principauté de Monaco « *sera toujours une terre d'accueil internationale pour tout ce qui touche à l'enfance et à l'espoir d'une vie meilleure* » et en ajoutant : « *Je ne peux que vous encourager dans vos efforts pour trouver la voie de la guérison de cette maladie évolutive et fortement invalidante.* »

Les progrès réalisés ces dernières années sur les vecteurs de gènes ainsi que les possibilités nouvelles offertes par la mise au point de micro-dystrophines ont conduit à dresser un bilan du chemin parcouru depuis les premières propositions suggérant la possibilité d'une thérapie génique pour le muscle, jusqu'à l'entrée dans les premières phases d'essais cliniques chez des patients DMD. Les équipes de recherche les plus en pointe dans ce domaine se sont retrouvées pour confronter leurs travaux, échanger sur leurs résultats, débattre des questions encore en suspens et des problèmes techniques à résoudre pour parvenir à une thérapie de la myopathie de Duchenne.

#### **DES MICRO-DYSTROPHINES ET DES VECTEURS DIFFERENTS**

Plusieurs micro-dystrophines sont aujourd'hui disponibles. Différentes équipes de recherche (groupes de Jeffrey Chamberlain (USA), Shin'ichi Takeda (Japon), Xiao Xiao (USA), George Dickson (Angleterre)) ont présenté 4 variants de micro-dystrophines (de taille inférieure au tiers de la dystrophine normale) susceptibles d'améliorer les symptômes de la souris mdx. Ces micro-dystrophines

correspondent à des variants raccourcis des deux-tiers essentiellement dans la région des domaines répétés homologues de la spectrine. Les discussions ont porté sur les particularités de ces variants (structure/fonction) et sur les moyens de les transférer au muscle dystrophique. Par ailleurs, plusieurs sérotypes du virus AAV (adeno-associated virus 1, 6, et 8) ont été testés avec succès pour vectoriser des gènes rapporteurs et la micro-dystrophine dans des territoires musculaires importants chez la souris (AAV1 groupe d'Olivier Danos (France) - AAV6 groupe de Jeffrey Chamberlain (USA) - AAV8 groupe de Xiao Xiao (USA)). A ce jour, les résultats montrent que les sérotypes 6 et 8 semblent compatibles avec une administration par voie sanguine, alors que cela n'a pas pu encore être démontré jusqu'à présent pour le sérotype 1 (compatible seulement avec une administration intra-musculaire et intra-artérielle avec suppression). La possibilité de pouvoir utiliser la voie systémique (sanguine) offre des perspectives thérapeutiques prometteuses puisqu'on pourrait ainsi envisager de corriger la majeure partie de la musculature squelettique à partir d'un nombre raisonnable d'injections intraveineuses.

## VERS DES ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'HOMME

Aux vues de ces résultats expérimentaux très encourageants, plusieurs équipes ont annoncé leur intention de se préparer à court terme à lancer des essais cliniques chez des patients DMD. Jerry Mendell (partie clinique) et Xiao Xiao (partie pré-clinique) aux USA en 2005, Jeffrey Chamberlain, USA, et Olivier Danos, France, vraisemblablement en 2006 (à confirmer). Au cours de la discussion concernant les pré-requis et les modes opératoires pour la conduite des futurs essais, certains participants ont souligné le rôle déterminant du modèle canin (chien GRMD homologue de DMD) pour la mise au point d'un essai chez l'homme, en particulier dans le contexte de l'injection par voie sanguine des vecteurs de gènes thérapeutiques. Les études chez le chien s'avèrent en effet indispensables dans ce cas pour approcher les doses de vecteurs à utiliser, évaluer le rapport bénéfices/risques en simulation grandeur nature et apprécier l'éventualité d'une immuno-suppression (modérée, transitoire ou continue) pour garantir la sécurité des patients (études toxicologiques). Dans cette perspective, Jon Wolff (USA) et Serge Braun (France) ont rendu compte de résultats préliminaires prometteurs d'injection de plasmide dystrophine par voie veineuse chez le chien au niveau d'un membre isolé. Si les outils de transferts de gène semblent donc être arrivés à une phase de « maturation » suffisante, il reste encore une étape cruciale pré-clinique à franchir qui concerne en particulier la délivrance par voie systémique chez l'animal de grande taille.

## DEMARRAGE D'UN PREMIER ESSAI ATTENDU EN 2005

Jerry Mendell a fait état de pourparlers avancés avec la FDA (Food and Drug Administration) pour la conduite d'ici un an aux Etats-Unis (Université de l'Ohio) d'un essai clinique de transfert de gène de la micro-dystrophine (collaboration Xiao Xiao) par injection intra-musculaire dans le biceps brachial chez 6 patients de 10 ans et plus. L'essai, qui s'apparente à un essai de tolérance, sera réalisé en 2 temps : 3 patients recevront en même temps une dose injectée dans 3 sites d'injection dans le sens longitudinal à 2,5 cm de profondeur, puis 3 autres recevront selon le même protocole une dose légèrement supérieure. Les biopsies se feront en même temps pour chaque groupe.

## TRAVAUX PRE-CLINIQUES COMPLEMENTAIRES

Une étape fondamentale de la recherche vient d'être franchie et l'ensemble des participants a pu mesurer le travail qui reste à faire pour entreprendre des essais thérapeutiques dans les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité.

Quelle est la « meilleure » micro-dystrophine ? Est-il envisageable de les comparer avant de passer à la clinique ? Pourrait-on faire la démonstration de leur efficacité thérapeutique chez l'animal ?

Quel promoteur musculaire utiliser pour contrôler le gène thérapeutique ? Bien que plusieurs promoteurs spécifiques du tissu musculaire aient été testés avec succès dans différents modèles expérimentaux (promoteurs tronqués du gène de la desmine, de la créatine kinase, et un promoteur artificiel), il n'en demeure pas moins qu'ils présentent parfois des « fuites » dans des cellules non musculaires pouvant, le cas échéant, favoriser une réponse immunitaire contre les cellules traitées.

Quelle dose de vecteur devra-t-on utiliser ? L'efficacité thérapeutique du transfert de gène dépend de la dose, dose qui a un lien direct avec la toxicité. Comment prévoir et contrôler la réaction du système immunitaire ? On a vu plus haut que des expériences chez le chien s'avèrent déterminantes pour obtenir un certain nombre de réponses à ces questions.

Enfin, il faut aussi prendre en considération les coûts de production très élevés des vecteurs et le fait que les quantités pouvant être actuellement produites restent limitées. Une nouvelle technologie (Robert Kotin, USA) offrant des capacités de production supérieure est donc nécessaire, surtout dans l'hypothèse du traitement des patients par voie systémique.

**La thérapie génique représente une des voies thérapeutiques majeure pour guérir la myopathie de Duchenne. Les derniers préparatifs sont en cours pour le passage à l'homme. La mise en évidence récente de la faisabilité d'une administration par la voie sanguine est une avancée déterminante sur la route du médicament.**