

Communiqué de presse
Evry (France), le 25 juillet 2017

EMBARGO 25 juillet 17h

Thérapie génique : la micro-dystrophine restaure la force musculaire dans la myopathie de Duchenne

Dans le cadre d'une collaboration internationale, les équipes de [Génethon](#), le laboratoire de l'[AFM-Téléthon](#), de l'Inserm (Unité mixte Inserm/Université de Nantes/CHU de Nantes 1089 « Thérapie génique translationnelle des maladies génétiques ») et de l'université de Londres (Royal Holloway), ont démontré l'efficacité d'une thérapie génique innovante dans le traitement de la myopathie de Duchenne. En effet, après une injection de micro-dystrophine (une version « raccourcie » du gène de la dystrophine) via un vecteur-médicament, les chercheurs sont parvenus à restaurer la force musculaire et à stabiliser les symptômes cliniques de chiens naturellement atteints de la myopathie de Duchenne. Une première. Ces travaux publiés ce jour dans [Nature Communications](#) ont été réalisés grâce au soutien du [Téléthon](#).



Certains Golden Retriever développent naturellement la myopathie de Duchenne. Ayant les mêmes symptômes cliniques et de poids sensiblement équivalents à celui d'un enfant atteint de cette pathologie, parvenir à traiter ces chiens avec succès est une étape décisive vers le développement du même traitement chez les enfants.

Lire la vidéo des chiens traités

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique rare évolutive qui touche de l'ensemble des muscles de l'organisme et qui concerne 1 garçon sur 3500. C'est la plus fréquente des maladies neuromusculaires de l'enfant. Elle est liée à des anomalies du gène DMD, responsable de la production de la dystrophine, une protéine essentielle au bon fonctionnement du muscle. Ce gène a la caractéristique d'être l'un des plus grands de notre génome (2.3 millions de paires de bases dont plus de 11000 sont codantes). Du fait de cette taille, il est techniquement impossible d'insérer l'ADN complet de la dystrophine dans un vecteur viral (ni même les seules 11000 paires de bases codantes), comme cela est habituellement fait pour la thérapie génique.

Pour faire face à ce défi, les équipes du laboratoire Génethon, ont donc développé, en collaboration avec l'équipe du Dr Dickson (Université de Londres), et produit un médicament de thérapie génique associant un vecteur viral de type AAV et une version raccourcie du gène de la dystrophine (environ 4000 paires de bases), permettant la production d'une protéine fonctionnelle. L'équipe du Dr Le Guiner **ont testé ce traitement innovant chez 12 chiens naturellement atteints de la myopathie de Duchenne**. En injectant cette micro-dystrophine par voie intraveineuse, donc dans le corps entier des chiens, **les chercheurs ont constaté la réexpression d'un haut niveau de dystrophine et une restauration significative de la fonction musculaire avec une stabilisation des symptômes cliniques observée pendant plus de 2 ans après l'injection du médicament (voir vidéo)**. Aucun traitement immunosupresseur n'a été administré au préalable et aucun effet secondaire n'a été observé.

« Cette étude préclinique démontre la sécurité et l'efficacité de la micro-dystrophine et permet d'envisager le développement d'un essai clinique chez les patients. En effet, c'est la première fois que l'on parvient à traiter le corps entier d'un animal de grande taille avec cette protéine. De plus, cette approche innovante permettrait de traiter l'ensemble des patients atteints de myopathie de Duchenne quelle que soit la mutation génétique en cause » déclare Caroline Le Guiner, ingénieur hospitalier au CHU de Nantes, auteure principale de cette étude.



Pour Frédéric Revah, directeur général de Généthon : « Pour la première fois, les chercheurs ont obtenu un effet thérapeutique systémique sur une maladie neuromusculaire chez le chien en utilisant la micro-dystrophine, et sans traitement immunosupresseur. Cette technologie de pointe très complexe a été développée dans le cadre d'un effort collaboratif exceptionnel entre notre laboratoire Généthon, des équipes académiques britanniques et françaises. Désormais, c'est à nos experts de la bioproduction de produire en quantité suffisante et dans des conditions BPF, ces nouveaux vecteurs-médicaments pour l'essai clinique ».

« Cette nouvelle preuve d'efficacité de la thérapie génique dans la myopathie de Duchenne vient renforcer l'arsenal thérapeutique en cours de développement (saut d'exon, CRISPR Cas-9, pharmacogénétique...) et les premiers résultats sont là. Il faut accélérer encore pour franchir la dernière étape et transformer ces succès scientifiques en médicaments pour les enfants » souligne Serge Braun, directeur scientifique de l'AFM-Téléthon.

Publication: Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy

Caroline Le Guiner^{1,2,*}, Laurent Servais³, Marie Montus², Thibaut Larcher⁴, Bodvaël Fraysse¹, Sophie Moullec⁵, Marine Allais¹, Virginie François¹, Maeva Dutilleul⁴, Alberto Malerba⁶, Taeyoung Koo⁶, Jean-Laurent Thibaut^{7,8}, Béatrice Matot⁷, Marie Devaux¹, Johanne Le Duff¹, Jack-Yves Deschamps⁵, Inès Barthelemy^{8,9}, Stéphane Blot^{8,9}, Isabelle Testault¹⁰, Karim Wahbi¹¹, Stéphane Ederhy¹², Samia Martin², Philippe Veron², Christophe Georger², Takis Athanasopoulos^{6,13,14}, Carole Masurier², Federico Mingozzi², Pierre Carlier⁷, Bernard Gjata², Jean-Yves Hogrel¹⁵, Oumeya Adjali¹, Fulvio Mavilio², Thomas Voit^{16,#,*} Philippe Moullier^{1,17,#,*}, George Dickson⁶

Nature communications, <http://dx.doi.org/XXXXX>.

Affiliations: 1Atlantic Gene Therapies, INSERM UMR 1089, Université de Nantes, CHU de Nantes, IRS2, Nantes Biotech, 22, bd Bénoni Goullin, 44200 Nantes, France ; 2 Généthon, 1 bis rue de l'Internationale, 91000 Evry, France ; 3 Institute I-Motion, Hôpital Armand Trousseau, 26 avenue du Dr A. Netter, 75571 Paris, France ; 4 Atlantic Gene Therapies, INRA UMR 703, ONIRIS, La Chantrerie, BP 40706, 44307 Nantes, France ; 5 Atlantic Gene Therapies, Centre de Boisbonne, ONIRIS, La Chantrerie, BP 40706, 44307 Nantes, France ; 6 School of Biological Sciences, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW200EX, UK ; 7 Institut de Myologie, Laboratoire RMN, AIM & CEA, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France ; 8 Université Paris-Est, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort, France ; 9 INSERM U955-E10 Biology of the NeuroMuscular System, Faculté de médecine, 8 rue du Général Sarrail, 94000 Créteil, France ; 10 Centre Hospitalier Vétérinaire Atlantia, 22 rue René Viviani, Nantes, France ; 11 Service de cardiologie, AP-HP, Cochin Hospital – Université Paris Descartes-Sorbonne Paris ; Cité – Institut de Myologie, Reference Center for Muscle Diseases, 27 rue du Faubourg St Jacques, Paris, France ; 12 Service de cardiologie, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184 rue du Faubourg St Antoine, Paris, France ; 13 Faculty of Science & Engineering, University of Wolverhampton, Wulfruna St, Wolverhampton WV1 1LY, UK ; 14 Current Address: Cell & Gene Therapy Discovery Research (CGTDR), Platform Technology & Sciences (PTS), 5S100(06) GlaxoSmithKline (GSK), Medicines Research Centre, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, UK ; 15 Institut de Myologie, Neuromuscular Physiology and Evaluation Laboratory, 47 bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France ; 16 NIHR Biomedical Research Centre, UCL Institute of Child Health / Great Ormond Street, Hospital NHS Trust, London WC1N 3JH, UK

A propos de Généthon - www.genethon.fr

Créé et financé par l'AFM-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 180 chercheurs, médecins, ingénieurs, spécialistes des affaires réglementaires..., un des principaux centres internationaux de recherche et développement préclinique et clinique de traitements de thérapie génique pour les maladies rares.

Découvrir le pipeline de Généthon :

<http://www.genethon.fr/produits/>



A propos de l'AFM-Téléthon - www.afm-telethon.fr

L'AFM-Téléthon est une association de malades et de parents de malades engagés dans le combat contre la maladie. Grâce aux dons du Téléthon (92,7 millions d'euros en 2016), elle est devenue un acteur majeur de la recherche biomédicale pour les maladies rares en France et dans le monde. Elle soutient aujourd'hui des essais cliniques concernant des maladies génétiques de la vue, du sang, du cerveau, du système immunitaire, du muscle. À travers ses laboratoires, c'est également une association atypique en capacité de concevoir, produire et tester ses médicaments de thérapie innovante. **Numéro accueil familles 0800 35 36 37 (numéro vert)**

A propos de l'Inserm

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère des Affaires sociales, de la Santé. L'Inserm est le seul organisme public français dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine avec près de 15000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, hospitalo-universitaires, post-doctorants et quelque 300 laboratoires. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm est membre fondateur d'Aviesan*, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé créée en 2009.

L'Inserm UMR 1089, laboratoire de thérapie génique de Nantes, mène des programmes de recherche translationnelle pour développer et évaluer des produits de thérapie génique pour le traitement de maladies rares d'origine génétique (en particulier pour des maladies neuromusculaires et de la rétine), avant le passage en essai clinique.

* Autres membres fondateurs d'Aviesan : CEA, CNRS, CHRU, CPU, INRA, INRIA, Inserm, Institut Pasteur, IRD

[Accéder à la salle de presse](#)

[Suivre l'Inserm sur Twitter : @Inserm](#)

Contacts Presse

Stéphanie Bardon / Ellia Foucard-Tiab - 01 69 47 12 78 / 25 64 - presse@afm-telethon.fr