

Thérapie génique et myopathie de Duchenne?



**DIRECTEUR
DE RECHERCHE**
LUIS GARCIA
Unité Inserm U1179 END-ICAP

Avec 1 cas sur 4 000 à la naissance, la myopathie (ou dystrophie musculaire) de Duchenne (DMD) est une des maladies neuromusculaires d'origine génétique les plus fréquentes. Touchant majoritairement les garçons, elle est causée par une ou des mutations du gène codant pour la dystrophine. Sans cette protéine, les fibres musculaires perdent leur résistance aux forces de contraction et dégèrent : c'est l'atrophie musculaire progressive. La défaillance musculaire s'aggrave avec l'âge et se généralise jusqu'à affecter les muscles cardiaques et respiratoires. À cause de l'atteinte rapide de ces organes vitaux, l'espérance de vie chez les personnes touchées est fortement compromise.

Il n'existe aujourd'hui aucun traitement capable de guérir la DMD. La prise en charge médicale tente de soulager le malade en limitant les déformations ar-

ticulaires et thoraciques. Si la kinésithérapie, la rééducation ou les traitements par des corticoïdes peuvent, à court terme, améliorer la vie des patients, ils ne représentent pas une solution sur le long terme.

Cibler la maladie directement à son origine, c'est-à-dire dans l'ADN, est une thérapie particulièrement attrayante dans le cadre de pathologies issues de mutation(s) génétique(s) clairement identifiée(s) comme la myopathie de Duchenne. Effectivement, délivrer aux cellules un gène fonctionnel qui remplace le gène muté paraît être une méthode appropriée dans ce cas de figure. Cependant, le gène impliqué dans la DMD est trop grand pour être transporté par un vecteur de transfert de gènes classique.

Compte tenu des avancées, les premières thérapies issues de la connaissance des gènes efficaces pour soigner la DMD pourraient être disponibles d'ici cinq à dix ans

Devant cet obstacle, notre équipe Inserm a alors opté pour une stratégie différente : « élaguer » les parties mutées afin de permettre aux cellules de fabriquer une dystrophine, certes tronquée, mais fonctionnelle. Plusieurs approches sont en cours de développement qui utilisent des oligonucléotides « antisens » (AON). Ces AON peuvent être produits directement dans les cellules malades au

moyen d'outils de thérapie génique ou bien, plus simplement, être synthétisés chimiquement et administrés périodiquement.

Toute la difficulté de cette manipulation réside en la conception d'AON répondant à deux critères : une faible toxicité et une diffusion dans tout l'organisme (cœur, poumons et système nerveux inclus). Aujourd'hui, les avancées technologiques nous ont permis de surmonter cette difficulté. Les AON artificiels de dernière génération développés par notre équipe Inserm en collaboration avec une équipe de l'université de Berne ont fait leurs preuves chez la souris. Administrés par voie intraveineuse, ils sont distribués efficacement à l'ensemble de la musculature. Après trois

mois de traitement hebdomadaires, les souris retrouvent en partie leurs capacités musculaires et leurs fonctions respiratoires et cardiaques. Enfin, l'effet du traitement paraît persister dans le temps et s'avère être peu toxique, ce qui est très encourageant pour le passage chez l'humain.

Plusieurs essais cliniques prometteurs sont actuellement en cours dans le monde avec des molécules apparentées et d'autres sont prévus en France pour évaluer le potentiel thérapeutique de ce type de traitement. Compte tenu des avancées, les premières thérapies issues de la connaissance des gènes efficaces pour soigner la DMD pourraient être disponibles d'ici cinq à dix ans. ■

DES CHERCHEURS
DE L'INSERM
VOUS RÉPONDENT.
POSEZ VOS
QUESTIONS
SUR LEFIGARO.FR

+ @ www.lefigaro.fr/sante