

CO008

Essai de phase 1 de thérapie génique, escalade de doses d'un AAV1- γ -Sarcoglycane, chez neuf patients dystrophie des ceintures de type 2C

S. Herson^a, F. Hentati^b, A. Rigolet^a, N. Romero^c, A. Behin^d, F. Leturcq^e, C. Masurier^f, B. Eymard^g, D. Caizergues^f, T. Voit^g, O. Benveniste^a, Association française contre les myopathies

^a Service de médecine interne, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^b Service de neurologie, hôpital de la Rabta, Tunis, Tunisie

^c Neuro pathologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^d Myologie, institut de myologie, Paris, France

^e Laboratoire de génétique et de biochimie moléculaire, AP-HP, Paris, France

^f Genethon, association française contre les myopathies, Evry, France

^g Institut de myologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Introduction.– La gamma-sarcoglycanopathie (γ SGC) est une dystrophie musculaire des ceintures autosomale récessive [*limb girdle muscular dystrophies* (LGMD)], type 2C. L'évolution clinique est variable, allant de formes très sévères (20 à 49% des cas) débutant avant dix ans et progressant rapidement, à des formes plus modérées (13 à 25% des patients). Des atteintes respiratoires et cardiaques surviennent au stade avancé. Il n'y a pas, à ce jour, de traitement spécifique. Nous avons mené un essai de phase I de thérapie génique par transfert du gène déficient par un AAV1.

Patients et méthodes.– Neuf patients LGMD2C [3 H, 6 F, âge moyen 26 (16 à 38)], ayant la mutation homozygote del525t sur le gène γ SGC et une absence de marquage pour la protéine γ SGC sur la biopsie musculaire, ont été inclus. Ils étaient tous en fauteuil roulant. Une escalade de dose a été appliquée, aux neuf patients inclus, divisés en trois cohortes de 3. La construction injectée comporte un vecteur AAV1 exprimant le gène humain γ SGC, sous le contrôle d'un promoteur de la desmine (expression musculaire quasi exclusive). L'injection AAV1-desm- γ SGC a été faite en intramusculaire, lors d'une biopsie à ciel ouvert dans le muscle carpi radialis (extenseur du poignet), de l'avant bras non dominant. Le premier groupe a reçu une dose de 3×10^9 vg dans $100 \mu\text{L}$, le second $1,5 \times 10^{10}$ vg dans $100 \mu\text{L}$ et le troisième $4,5 \times 10^{10}$ vg dans $300 \mu\text{L}$. L'analyse histologique a été réalisée avec une double lecture en aveugle, par deux anatomopathologistes indépendants, comparant la première biopsie musculaire à j–30 avant injection, à la deuxième à j+30 au site d'injection.

Résultats.– Aucun effet secondaire sérieux n'a été observé. Tous les patients sont devenus séropositifs pour l'AAV1. Dans la biopsie réalisée 30 jours après l'injection (et comparativement à celle réalisée 30 jours avant), l'AAV1-desm- γ SGC était détecté par PCR chez tous les patients sauf un. L'ARMm de γ SGC était détecté (par RT-PCR) chez les trois patients de la troisième cohorte qui ont reçu la plus forte dose d'AAV1-desm- γ SGC. L'étude immuno-histochimique montrait une expression de γ SGC chez cinq patients sur neuf, avec pour les trois qui ont reçu la plus forte dose, une expression de la néo protéine à leur surface des fibres chez 4,7 à 10,5% de celles-ci. La protéine γ SGC est devenue également détectable par Western blot chez le dernier patient.

Conclusion.– L'expression de néo γ SGC exogène peut être obtenue chez des patients LGMD2C après transfert du gène par un AAV1, sans effet secondaire notable. Cette approche de biothérapie génique ouvre la voie d'un traitement générale pour ce type de myopathie après d'autres essais.

doi:10.1016/j.revmed.2010.10.020

CO009

L'anaphylaxie au rognon de bœuf et porc est liée à la présence d'IgE anti-Galactose-alpha-1,3-Galactose

M. Morisset^a, S. Jacquenet^b, A. Croizier^a, C. Astier^c, E. Beaudouin^d, C. Marchand^c, F. Morel-Codreanu^a, V. Cordebar^a, N. Petit^a, D.-A. Moneret-Vautrin^a, G. Kanny^a

^a Service de médecine interne, immunologie clinique et allergologie, hôpital Central, Nancy, France

^b Laboratoire Mtm, Vandœuvre-Lès-Nancy, Genclis Sa, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^c Ensaia, université H.-Poincaré de Nancy, Vandœuvre-Lès-Nancy, France

^d Service allergologie, CHG Jean-Monnet, Épinal, France

Objectif.– Récemment, il a été montré que certaines anaphylaxies inexpliquées correspondaient à des allergies aux viandes, chez des sujets porteurs d'IgE dirigées contre des déterminants Galactose-alpha-1,3-Galactose (α Gal), exprimés par des glycoprotéines de mammifères non primates [1]. La présence de ces déterminants α Gal dans certains anticorps monoclonaux d'origine murine est incriminée dans les anaphylaxies observées lors de leur perfusion, notamment pour l'Erbitux[®] (Cetuximab) [2]. Notre objectif est de montrer que les anaphylaxies après ingestion de rognon de porc ou boeuf sont liées à ces mêmes IgE anti- α Gal.

Patients et méthodes.– Les patients adressés pour anaphylaxie après ingestion de rognon de porc ou boeuf ont bénéficié de prick-tests (PT) aux rognons et viandes de porc et boeuf, au poulet et au poisson. Certains patients ont bénéficié également d'IDR à l'Erbitux[®]. Les IgE anti- α Gal, protéines urinaires de porc, viandes de porc et boeuf, albumine de boeuf et chat, epithelia de chat et rFel d 1 ont été mesurées. Un Immunoblot (WB) a été réalisé avec des extraits de porc et boeuf, et l'Erbitux[®]. Une inhibition du WB a été pratiquée après incubation préalable des sera en présence d'Erbitux[®].

Résultats.– Dix-sept patients ont été adressés pour allergie au rognon dont treize pour choc anaphylactique (CA). L'âge est compris entre 26 et 75 ans. Les symptômes sont apparus dans un délai de dix minutes à 11 heures après ingestion. Des facteurs de risque sont observés dans neuf cas : alcool, effort physique, aspirine, β bloquants, IEC et sartans. Huit patients n'ont réagi qu'après ingestion de rognons. Une allergie à l'ingestion d'autres abats ou viandes de mammifères est respectivement rapportée dans trois et sept cas. Un test de réintroduction orale au rognon de porc a été réalisé chez cinq sujets : positif dans deux cas avec survenue d'un CA à la dose de 2110 mg. Les PT aux rognons, aux autres abats et viandes de mammifères sont positifs chez respectivement 10/16, 6/9 et 9/17 patients. Tous les patients testés ont une IDR positive à l'Erbitux[®] (9/9). Les IgE anti- α Gal et anti protéines urinaires de porc ont été mesurées chez 13 patients sur 17 et sont positives dans tous les cas. La fixation des IgE des patients sur les protéines des extraits de protéines de mammifères, et l'Erbitux[®], disparaît après l'incubation en présence du cetuximab.

Conclusion.– L'étude confirme que l'anaphylaxie aux rognons de mammifères est liée aux IgE anti α -Gal. Cette allergénicité est liée à une expression très marquée des épitopes α -Gal dans cet organe, impliquée aussi dans la physiopathologie du rejet des xenogreffes [3]. Tous les patients sont sensibilisés à des protéines urinaires de porc, or peu de patients se souviennent avoir été mordus par des tiques [1]. . . L'inhalation répétée de résidus glycosylés présents dans l'urine des animaux domestiques pourrait être une autre voie de sensibilisation.

Références

[1] Commins SP, et al. J Allergy Clin Immunol 2009;123:426–33.

[2] Chung CH, et al. N Engl J Med 2008;358:1109–17.

[3] Sandrin MS, et al. Immunol Rev 1994;141:169–90.

doi:10.1016/j.revmed.2010.10.021