

Myoline

Mars/Avril 2006

n° 83

Éditorial

Consacré par la loi du 11 février 2005, « l'accompagnement » des personnes en situation de handicap est devenu un terme communément accepté. Mais, qu'entend-on par accompagnement et quels sont les besoins spécifiques et les attentes quand on est atteint d'une maladie rare ?

Pour apporter les réponses à ces questions, l'AFM a organisé le 17 janvier dernier un débat public.

En partenariat avec l'Alliance Maladies Rares, des représentants de maladies rares ont rédigé des recommandations (disponibles sur simple demande à l'AFM) pour les professionnels et les décideurs politiques.

Si l'évolution de certains dispositifs est nécessaire, elles invitent avant tout les professionnels de

santé et médico-sociaux à améliorer leurs pratiques.

De « simples » symptômes ou situations de handicap peuvent signer une maladie inhabituelle qu'il faut connaître pour répondre aux besoins d'accompagnement.

Cette connaissance ne doit cependant pas occulter la primauté de la personne considérant ce qu'elle « peut et veut faire » et non « ne peut plus faire ».

La prise en compte de l'expertise des malades est essentielle. Le rôle et les besoins des aidants naturels nécessite aussi une attention particulière.

Objectifs de la recherche : **Dépasser** les limites des stratégies thérapeutiques actuelles

Aujourd'hui, grâce à la recherche scientifique et médicale, des progrès notables ont été réalisés dans la compréhension des maladies neuromusculaires (MNM). Les pistes thérapeutiques foisonnent et les essais cliniques se multiplient. L'objectif est de transformer l'essai... en médicament.

Dans les MNM, les pistes thérapeutiques sont : cellulaire, génique et moléculaire. Ces différentes thérapies ne s'excluent pas mais sont complémentaires. Dès 2002, l'objectif de l'AFM était de multiplier les essais thérapeutiques chez l'homme. Il a été atteint puisqu'il existe, actuellement, plus d'une trentaine d'essais cliniques financés par l'AFM⁽¹⁾.

En 2005 : un bilan positif

En 2005, par exemple, deux essais cliniques ont obtenu l'autorisation de l'AFSSAPS : essai de pharmacologie avec le riluzole dans l'amyotrophie spinale proximale et essai de thérapie cellulaire dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale⁽²⁾. Deux essais cliniques ont démarré dans les maladies neuromusculaires : essai avec la vitamine C dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A⁽³⁾ et essai de pharmacologie avec la molécule TRO19622 (Trofos) dans la sclérose latérale amyotrophique. En fonction des résultats de cette dernière étude, un autre essai devrait démarrer chez des patients atteints d'amyotrophie spinale.

Des résultats ont été obtenus chez l'homme : essai montrant l'effet préventif du péridopril sur l'insuffisance cardiaque chez des garçons atteints de dystrophie musculaire de Duchenne et essai de thérapie cellulaire cardiaque utilisant les cellules souches hématopoïétiques dans l'infarctus du myocarde. Il s'agit de l'essai BONAMI (*bone marrow in acute MI*), premier essai de thérapie cellulaire français dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase

aiguë : 48 patients inclus à ce jour en France (24 traités et 24 contrôles) sur les 100 prévus.

En 2006 : les nouveaux objectifs

L'objectif de l'AFM en 2006 et pour les années à venir, n'est plus seulement de continuer à entreprendre des essais mais d'aboutir à des traitements pour les malades neuromusculaires. Pour ce faire, il faut dépasser les limites des stratégies thérapeutiques actuelles. En thérapie génique, il s'agit de favoriser la piste émergente de chirurgie du gène, d'améliorer les vecteurs viraux et de développer des stratégies visant à éviter la neutralisation des vecteurs ou de la protéine thérapeutique par le système immunitaire. Les problèmes de migration et de survie des cellules sont à résoudre pour la thérapie cellulaire. Quant à la pharmacologie, le criblage à haut débit devrait optimiser la découverte des molécules.

En projet : un réseau d'excellence

Le projet de réseau d'excellence sur les maladies neuromusculaires "TREAT-NMD" a été soumis à la commission européenne de Bruxelles en 2005 et le processus d'évaluation pour son financement est en bonne voie. L'objectif est d'accélérer l'avènement des thérapeutiques de pointe et donc d'essais cliniques. Il est centré sur le développement des outils nécessaires à ces thérapies en termes technologiques et méthodologiques. La plupart des spécialistes européens des MNM sont parties prenantes : AFM, Généthon, Institut de Myologie, Téléthon Italien, équipes académiques de l'Europe entière, différents réseaux de patients et/ou de chercheurs centrés sur une pathologie, sociétés de biotechnologie (Santhera, Prosensa, Genosafe, etc). Le projet concernera au départ trois groupes de pathologies phares : dystrophie musculaire de Duchenne, amyotrophie spinale proximale et dystrophies musculaires congénitales. Il comporte plusieurs "activités" subdivisées en programmes : "workpackages" dont la liste est disponible sur le site Internet de l'ENMC (<http://www.enmc.org/>).

■ SB

(1) Myoline, 2005, 79 : 1-2

(2) Myoline, 2003, 66 : 1

(3) Myoline, 2005, 80 : 1

1 Objectifs de la recherche : dépasser les limites des stratégies thérapeutiques actuelles

2 Essai thérapeutique : parole donnée au mineur

2 Myopathie à corps cytoplasmiques. Atypique syndrome du canal lent

2-3 Compte rendu : 10^e Congrès de Pneumologie de Langue Française

3 Maladies neuromusculaires : pharmacothérapie à l'essai

4 Flash Sciences Parution Annonces

Sommaire

Myopathie à corps sarcoplasmiques

La myopathie à corps sarcoplasmiques⁽¹⁾ se manifeste par un taux élevé de créatine kinase (CK) et des inclusions sarcoplasmiques pathognomoniques à la biopsie et ce, avant l'apparition des premiers signes cliniques. De début tardif, elle se transmet sur le mode dominant. Elle se différencie des autres myopathies distales par une évolution plus sévère et une atteinte précoce des muscles de l'éminence thénar et des fléchisseurs de la main. Cinq à dix ans après le début de la maladie, les patients développent une atrophie et une faiblesse musculaires aussi bien distales que proximales, nécessitant le recours au fauteuil roulant au bout de 10 à 15 ans d'évolution pour la majorité d'entre eux.

La myopathie à corps sarcoplasmiques fait partie du groupe des myopathies distales qui sont plus fréquentes dans les pays nordiques que dans le reste du monde.

Déjà en 1980, cette nouvelle forme de myopathie distale (décrite par Edström et coll.) avait été détectée dans une famille suédoise. Histologiquement, elle était caractérisée par la présence de corps d'inclusions sarcoplasmiques typiques. Depuis, neuf nouveaux membres de cette famille ont été recensés, permettant une caractérisation plus détaillée du phénotype. Parmi eux, six patients présentaient les signes cliniques et biologiques d'une myopathie avec inclusions sarcoplasmiques.

Atypique syndrome du canal lent

De transmission autosomique dominante, le syndrome du canal lent est un syndrome myasthénique congénital post-synaptique. Les premiers signes sont ceux d'un déficit musculaire sévère du cou, des épaules et des extenseurs des doigts. L'évolution progressive peut être entrecoupée de longues périodes de rémission, allant de quelques mois à quelques années. Une étude américano-polonaise rapporte le cas d'un patient atteint d'un syndrome atypique du canal lent⁽²⁾. La première biopsie, effectuée à l'âge de 9 ans, avait révélé des lésions de la plaque motrice typiques d'un syndrome du canal lent. Vingt ans plus tard, une seconde biopsie a montré non seulement la même atteinte de la plaque motrice mais aussi la présence d'inclusions tubulofilamenteuses spécifiques des myopathies à corps d'inclusions (IBM pour *Inclusion Body Myopathy*). C'est la première description de l'association d'un syndrome du canal lent à des signes histologiques caractéristiques d'une IBM.

(1) Engvall et coll., *Acta Neurologica Scandinavica*, 2005, 112(4) : 223-7

(2) Fidzianska et coll., *Neuromuscular Disorders*, 2005, 15(11) : 753-9

Essai thérapeutique : parole donnée au mineur

Aujourd'hui, les essais thérapeutiques sont cadrés, y compris pour les mineurs, par des articles de lois visant à prendre en compte la volonté des patients. L'information due au patient doit être « exhaustive, claire, loyale et appropriée ».

Le développement des essais thérapeutiques dans les maladies neuromusculaires et les nouvelles dispositions légales conduisent à poser la question : « l'annonce de l'essai à l'enfant et à l'adolescent : comment, pourquoi et à quel prix ? ». L'information du mineur et le recueil de son avis, s'ils étaient suggérés par le code de déontologie médicale, constituent à présent un droit. La loi du 4 mars 2002 marque un tournant avec les droits de la personne concernant l'information des usagers du système de santé et l'expression de leur volonté et notamment celle des mineurs. Il est, en effet, précisé que « les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée à leur degré de maturité s'agissant des mineurs ».

Une composante émotionnelle

Le texte de loi du 9 août 2004 inclut une nouvelle dimension dans l'évaluation, à savoir une composante psychique émotionnelle. La recherche doit être conçue afin de réduire au minimum la douleur, les désagréments, la peur et tout autre inconvénient lié à la maladie ou à la recherche. Cette appréciation doit se faire en fonction du degré de maturité pour les mineurs. Pour le médecin qui fait l'annonce

de l'essai thérapeutique, la prise en compte de l'état de vulnérabilité subjective du patient s'ajoute à la prise en considération de la vulnérabilité du statut de mineur.

Dès lors délivrer l'information, acter l'annonce ne se réduit plus à considérer seulement l'âge de développement cognitif de l'enfant ou de l'adolescent, mais à évaluer la composante émotionnelle de la maturité psychique⁽¹⁾. L'investigateur ou le cas échéant l'investigateur principal examine le souhait d'un mineur, capable de se forger une opinion et d'évaluer les informations reçues (par un personnel qualifié et selon sa capacité de compréhension au sujet de l'essai, des risques et des bénéfices), de refuser de participer à l'essai ou d'en être retiré à tout moment. La loi stipule : « le consentement doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté de participer à la décision ». Ainsi un mineur jugé apte peut refuser un traitement ou l'interrompre. Le médecin mettra tout en œuvre pour l'éclairer. S'adresser à l'enfant lui permet ainsi d'avoir une parole sur ce qui le concerne et donc d'être acteur des décisions qui impliquent son avenir.

Nadia Rols-Philonenko et André Baruchel : « L'annonce de l'essai thérapeutique à l'enfant et à l'adolescent : comment, pourquoi et à quel prix ? », 8^e Colloque de Médecine et Psychanalyse : « Devenirs de l'annonce : par delà le bien et le mal », 14 et 15 janvier 2006.

(1) *Réflexion consécutive au travail mené dans le cadre d'essais thérapeutiques en cancérologie pédiatrique.*

Compte Rendu 10^e CONGRÈS DE PNEUMOLOGIE DE LANGUE FRANÇAISE

Réunissant 4 616 médecins et exposants, le 10^e Congrès de Pneumologie de Langue Française s'est déroulé du 27 au 30 janvier derniers à Nice.

Concernant les maladies neuromusculaires, ont été abordés l'exploration des muscles et de la fonction respiratoires ainsi que la ventilation non invasive et les ventilateurs.

EXPLORATION NON INVASIVE

En routine, le suivi d'un patient atteint d'une maladie neuromusculaire associe une spirométrie, une gazométrie artérielle et les mesures de la pression inspiratoire maximale (PI_{max}), de la pression expiratoire maximale (PE_{max}) et de la pression inspiratoire « sniff »

(SNIP). Ce bilan de surveillance doit également inclure une mesure de la saturation nocturne en O₂ éventuellement couplée à la mesure du CO₂ transcutané.

... PAR LE KINÉSITHÉRAPEUTE

La spirométrie, quand elle est réalisée par le kinésithérapeute, permet de suivre les effets d'une rééducation respiratoire et prépare aux explorations fonctionnelles complémentaires. Le kinésithérapeute disposant d'un spiromètre fiable peut mesurer un certain nombre de paramètres dont la capacité vitale forcée (CVF), la capacité vitale lente (CVL)⁽¹⁾, le volume expiré maximum par seconde (VEMS) et le débit expiratoire de pointe (DEP). La collaboration du patient est indispensable pour réaliser des mesures fiables (assujetties au contrôle volontaire de la respiration). Pour obtenir des mesures exploitables, il est nécessaire de recueillir trois courbes répondant aux normes établies par les sociétés savantes *European Respiratory Society* (ERS) et *American Thoracic Society* (ATS)⁽²⁾. Les recom-



Maladies neuromusculaires : pharmacologie à l'essai

« Approches thérapeutiques des myopathies », thème du Workshop qui s'est tenu le 13 février dernier. Organisé par L'AFM, le Généthon et l'Institut de Myologie, il a permis de faire le point sur les travaux en cours tant précliniques que cliniques. Si la thérapie génique est une approche à visée curative, la pharmacothérapie se développe notamment dans le cadre d'un nouveau concept de « thérapie d'attente ». Celle-ci ne répare pas l'anomalie génique mais empêche l'aggravation de la maladie.

De nombreuses maladies neuromusculaires, en particulier les myopathies mitochondriales, sont associées à une production accrue de radicaux libres. Une des stratégies thérapeutiques consiste à inhiber leur action grâce à des « pièges à radicaux libres ». Pour ce faire, il faut rendre ces pièges amphiphiles afin qu'ils passent plus facilement les membranes. Des molécules amphiphiles porteuses de motifs saccharidiques ont été utilisées *in vitro* et *in vivo*. Il a été observé un pouvoir oxydant élevé, une bonne pénétration cellulaire et aucune toxicité. Ces composés semblent avoir une action spécifique sur les mitochondries.

Le déficit en CPT2 (Carnitine Palmitoyl Transférase 2) est notamment associé à une myopathie métabolique caractérisée par une myalgie, une faiblesse musculaire, une intolérance à l'effort et des épisodes de myoglobinurie. Chez les patients traités par **bézafibrate**, une augmentation des ARNm et de l'activité résiduelle de la CPT2, ainsi qu'une restauration complète des capacités d'oxydation des acides gras dans les myoblastes comme dans les myotubes sont constatées. Un essai clinique ouvert, de phase II/III, avec bénéfice individuel direct (financé par l'AFM, promoteur

INSERM, sous la direction de J.P. Bonnefont) a démarré en février 2006. Les paramètres cliniques (testing musculaire) et biologiques (capacités d'oxydation des acides gras) sont étudiés avant et après un traitement de 6 mois par le bézafibrate. L'évaluation sera conduite de façon séquentielle chez chaque sujet : l'effet d'un traitement de 6 mois par le bézafibrate étant évalué par comparaison à une période initiale sans traitement.

Deux essais utilisant le **rituximab** (anticorps monoclonal anti-CD20, dépléteur des lymphocytes B) sont actuellement en cours dans la myosite à inclusions. Le rituximab est indiqué (AMM) pour le traitement du lymphome B (plus de 300 000 personnes traitées et aucun effet secondaire noté). Douze patients atteints de myosite à inclusions réfractaire au traitement conventionnel (critère d'inclusion) ont déjà été inclus dans l'essai de phase II mené à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris). Le second essai est une étude rétrospective du devenir des patients atteints de myosite à inclusions conduite à l'hôpital Pitié-Salpêtrière et au Centre Neuromusculaire à Oxford.

Le **PTC124** est un nouveau composé utilisé dans le traitement des maladies génétiques

dues à des mutations non-sens induisant la formation de codons stop prématurés dans l'ARN messager. Le PTC124 a la capacité de passer à travers ces codons et de restaurer la production d'une protéine fonctionnelle. Il apparaît que 15% des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) sont porteurs de mutations non-sens. Un essai de phase I dans la DMD avait démontré que le PTC124 était bien toléré et n'induisait pas la translecture de codons stop normaux dans d'autres gènes. Le lancement d'un essai clinique de phase II, testant l'effet du PTC124 chez des patients DMD avec des mutations non-sens, a été annoncé le 27 janvier dernier (entreprise de biotechnologie *PTC Therapeutics*). Vingt-quatre patients devraient être inclus dans cet essai ouvert, non randomisé et multicentrique. Le critère d'évaluation principal est le niveau d'expression de la dystrophine dans un des muscles du pied. D'autres paramètres seront mesurés : expression de l'ARNm de la dystrophine, expression de protéines liées à la dystrophine, force musculaire et innocuité du produit.

■ AR

mandations de ces deux sociétés peuvent guider le kinésithérapeute dans le choix d'un spiromètre fiable, parmi la multitude d'appareils disponibles sur le marché.

...PAR LE PNEUMOLOGUE

Tout comme la gazométrie, la CVL et la CVF sont des paramètres facilement mesurables, mais particulièrement peu sensibles pour une évaluation spécifique de l'atteinte des muscles respiratoires. D'autres paramètres, mesurés par le pneumologue, permettent l'exploration ciblée des muscles inspiratoires, comme la PImax et le SNIP, ou des muscles expiratoires, comme la PEmax et le DEP à la toux. Ce sont des tests non invasifs qui constituent une première approche diagnostique ou d'évaluation menant à l'indication ultérieure d'explorations plus complexes ou à une conduite thérapeutique spécifique.

Le SNIP est un test dynamique qui consiste à effectuer à partir de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) un effort de reniflement maximal, aussi intense que rapide (<500 ms).

Cette manœuvre a l'avantage d'être plus naturelle que la PImax, consistant à demander au patient d'exercer un effort inspiratoire maximal contre les voies aériennes fermées (manœuvre de Müller) et de maintenir cet effort pendant deux ou trois secondes.

La PEmax est une manœuvre difficile, peu naturelle, nécessitant une importante coopération du patient et une fermeture de bouche parfaite. Mesurée à l'aide d'un dispositif analogue à celui utilisé pour la PImax, elle correspond à la pression d'expiration maximale soutenue pendant une seconde à partir de la capacité pulmonaire totale (CPT). L'efficacité globale de la toux peut être évaluée plus simplement en routine par la mesure du DEP à la toux.

DE L'ERGONOMIE DES VENTILATEURS

Il existe au moins 30 types d'appareils de ventilation à domicile en France, dont l'utilisation, en première approche, semble « laborieuse ». Une étude française⁽³⁾ a analysé l'ergonomie de l'utilisation de 11 de ces appareils. Il a été

proposé à 13 médecins, ayant une connaissance approfondie de la ventilation mécanique, mais sans expérience des appareils testés, de se soumettre à six tests chronométrés : mise en route et arrêt de l'appareil, reconnaissance du mode de ventilation et des réglages, changement du mode de ventilation barométrique en mode volumétrique, changement des réglages en mode barométrique, réglage des alarmes. Les résultats de l'étude ont montré que des médecins expérimentés en ventilation mécanique rencontrent des difficultés à manipuler les appareils testés en l'absence d'une formation préalable.

■ IC

(1) Il est important que les mesures de capacité vitale (CV) soient effectuées en position assise et en position couchée.

(2) <http://www.splf.org/rmr/accesLibre/MusclesRespiratoiresVF.htm> (en français)

(3) J. Gonzalez-Bermejo et coll. : Evaluation of the user-friendliness of 11 home mechanical ventilators (<http://erj.ersjournals.com/cgi/content/abstract/09031936.06.00078805v1>)

■ Je m'abonne GRATUITEMENT à Myoline pour 1 an :

Nom

Prénom

Profession/Spécialité

Adresse et code postal

La loi informatique et liberté du 06/01/78, vous permet d'exercer les droits d'accès, de rectification et de radiation prévus aux articles 26, 34 et 36 en vous adressant à l'AFM - BP 59 - 91002 EVRY Cedex.

Myoline

AFM - BP59 - 91002 Evry Cedex

Directeur de la publication : Laurence TIENNOT-HERMENT

Directeur de la rédaction : Tuy Nga BRIGNOL

Rédacteur en chef : Edwige BIARD

Maquette : a2i graphic

email rédaction : publipro@afm.genethon.fr

Ont collaboré à ce numéro :

C. Duguet • S. Braun • I. Caron • A. Reis

Impression : Taag - 01 69 25 40 40

Dépôt légal : Avril 2006

I.S.S.N. : 1169-5498

FlashSciences

IFM : critère principal d'évaluation dans l'ASI

Pour le suivi thérapeutique des amyotrophies spinales infantiles (ASI) de types I bis, II et III, l'indice de force musculaire (IFM) est à retenir comme critère principal. La décroissance régulière de l'IFM apparaît, en effet, statistiquement significative dans tous les cas quels que soient le type et l'âge. Les résultats de l'indice de fonctionnement des muscles respiratoires (IMR) sont moins constamment significatifs et, de plus, corrélés à la qualité de la prise en charge respiratoire. La fonction respiratoire intervient donc en tant que critère secondaire car cliniquement plus difficile à apprécier. L'apparition de nouvelles atteintes neurologiques est évidemment à prendre en compte. Ce sont les conclusions d'une étude, prospective avec un suivi longitudinal de 4 ans, menée par un réseau de 6 services hospitaliers spécialisés de 4 villes françaises (Paris, Lille, Lyon et Marseille). Les objectifs étaient de décrire l'histoire naturelle actuelle des différentes formes d'ASI et de déterminer des critères évolutifs fiables et non invasifs pour l'évaluation de nouvelles thérapeutiques. Durant les années 1997 et 1998, 168 patients ont été inclus (151 suivis durant 4 ans dont 24 décès). En 4 ans, une décroissance de 20% des 3 critères principaux étudiés (IFM, IMR et indice de capacité vitale sur capacité théorique) a été globalement observée.

A. Barois et coll., *Bull. Acad. Natte Méd.*, 2005, 189(6) : 1181-99

Parution

Développement du système nerveux

« *Development of the Nervous System* » (seconde édition) traite des principes du développement neural, les démontrant par des expériences-clés et des observations récentes ou plus anciennes. Le texte couvre de façon didactique tous les sujets majeurs incluant l'organisation et la croissance du système nerveux, la détermination neuronale, l'évolution et le ciblage axonaux, la mort et la survie des neurones, la formation des synapses et la plasticité. Cette nouvelle édition reflète la modernisation de ce champ réalisée grâce à l'utilisation d'organismes modèles, l'application intensive des approches génétiques et moléculaires et l'introduction des nouvelles technologies d'imagerie. Nombre de photos et de schémas illustrent un texte clair et concis. Un CD est inclus.

Dan H. Sanes, Thomas A. Reh, William A. Harris :

« *Development of the Nervous System* » second edition,

Academic Press (Elsevier), 2005, 361 p. Prix : 69,95 euros.

Annonces

Colloque LGMD

Faire le point des dernières avancées de la recherche fondamentale et clinique sur les dystrophies musculaires des ceintures et favoriser l'émergence de projets et de réseaux pour ces pathologies, ce sont les objectifs du colloque LGMD. Organisé par l'AFM les 12 et 13 mai 2006, au Génomètre d'Evry, ce colloque doit rassembler des spécialistes, des experts internationaux et de jeunes chercheurs. Au programme, quatre thèmes centraux : fonctions moléculaires et physiopathologie, modèles animaux, diagnostics clinique et génétique et stratégies thérapeutiques. Inscription gratuite uniquement par e-mail avant le 30 avril 2006.

<http://www.chercheurs.afm-france.org>

4^e Meeting International de Réadaptation Pédiatrique

Après le Portugal et l'Angleterre, le Danemark accueille cette année, du 18 au 20 mai, le 4^e Meeting International sur la Réadaptation Neuromusculaire en Pédiatrie. Ce meeting se tiendra au centre de congrès de Jutland. Il s'adresse à tous les acteurs et professionnels de santé, au niveau international, impliqués dans la prise en charge des enfants et des jeunes atteints de maladies neuromusculaires. Le thème central est « préparation à une vie adulte avec une maladie neuromusculaire ». En effet, actuellement ces enfants ont une durée de vie augmentée et de ce fait une vie adulte. La question clé, à laquelle il faut répondre, est donc : « comment les professionnels de la réadaptation contribuent-ils à former la base d'une vie adulte ? ».

<http://www.neuromuscularrehab.org>

PourInfo

Saut d'exon : potentiel confirmé

Les projets pré-cliniques d'application du saut d'exon en vue de traitements dans la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) était le thème de la 5^e Table Ronde Internationale de Monaco de janvier dernier. En deux ans l'application du saut d'exon à la DMD a induit quatre approches thérapeutiques : les oligonucléotides antisens synthétiques (AON, morpholinos), la thérapie génique (AAV-U7), l'intégration de U7 dans des cellules souches myogéniques et une pharmacologie de l'épissage.

Mené par une équipe hollandaise, un essai clinique de phase I avec des AONs ciblant l'exon 51, injectés en intramusculaire (IM), est en cours. Le consortium britannique MDEX, misant sur les morpholinos, se concentre sur l'administration par voie sanguine de formes stables d'oligonucléotides. Il envisage de lancer un essai clinique en 2007. Au Génomètre, les injections IM d'AAV-U7 (micro-gène U7 codant la séquence anti-sens indispensable au saut d'exon) chez le chien GRMD donnent des résultats encourageants. Reste à mettre au point un protocole d'immuno-modulation autorisant la réinjection d'AAV. Récemment, une équipe italienne a appliqué une stratégie associant le saut d'exon par AON (liés à un petit ARN nucléaire) et le vecteur AAV, similaire à celle mise au point au Génomètre⁽¹⁾. Cependant, le petit ARN nucléaire utilisé n'est pas l'U7 mais l'U1 et l'AAV est administré aux souris *mdx* par une injection intraveineuse unique dans la queue. Les résultats montrent une production globale de dystrophine tronquée, une récupération fonctionnelle significative et une diminution de la CPK.

(1) *Myoline*, 2004, 75 : 1

