



Compte rendu du colloque annuel de la Word Muscle Society

1^{er} au 4 septembre 2004, Göteborg (Suède)

Compte Rendu rédigé par :
Dominique Charrier, PhD et Martine Devillers M.D.
AFM, Direction du développement des Thérapeutiques

Trois thèmes principaux retenus :

- Protéines du sarcomère et du cytosquelette et les pathologies qu'elles induisent
- Aspects cliniques et génétiques des maladies neurologiques et musculaires en rapport avec des expansions de trinuléotides répétés.
- Progrès en thérapie des maladies neuromusculaires.

La différenciation musculaire requiert un programme spécifique dans l'expression de gènes qui permettent l'expression de protéines myofibrillaires et leur assemblage en unités contractiles, les sarcomères, qui subissent un remodelage constant en fonction des contraintes mécaniques. Des mutations de protéines impliquées dans ce système permettent de mieux en mieux de comprendre certaines pathologies.

Pas de nouveautés concernant les maladies à triplets répétés d'expression neuromusculaire.

De très nombreux posters et présentations orales ont concerné la thérapie :

- Plusieurs posters ont montré des résultats positifs obtenus avec les corticostéroïdes prednisolone et deflazacort dans la DMD et dans la DMB : amélioration de la fonction et de la force musculaire ainsi que de la capacité vitale; certains résultats suggèrent que les stéroïdes retardent la scoliose ou la ventilation nocturne. De plus, un poster montrait, chez des malades DMD et DMB traités au deflazacort, un ralentissement de l'évolution de la cardiomyopathie.
- Concernant la SMA : présentation orale de T.O. Crawford sur les thérapies potentielles agissant sur SMN: pas de nouveauté; un essai clinique montrant une absence d'effet de la créatine a été présenté sous forme de poster.
- Plusieurs posters (dont un du Généthon a reçu le prix du meilleur poster) et une présentation orale sur la technique d'exon skipping dans la DMD. Un

consortium s'est mis en place avec les anglais, australiens, japonais, français et hollandais pour étudier la possibilité d'un essai chez l'homme.

- Les inhibiteurs de calpaïne : les calpaïnes sont des enzymes ubiquitaires calcium dépendantes, activées dans les muscles déficients en dystrophine. On a montré que l'inhibition des calpaïnes I et II par la surexpression de leur inhibiteur endogène, la calpastine, prévenait le développement du phénotype dystrophique chez les souris mdx, ce qui en fait un traitement potentiel de la DMD. Une société suisse (A Briguet) s'est lancée dans un programme de développement de petites molécules à effet inhibiteur de calpaïne pour le traitement de la DMD . Ils ont montré que ces molécules augmentaient la quantité d'utrophine dans les myotubes humains. Ils ont également identifié plusieurs composés qui entraînent des modifications histologiques en rapport avec une amélioration du phénotype dystrophique chez la souris mdx.
- La myostatine : une intéressante présentation dans les news de dernière minute . Un chercheur de l'école vétérinaire de Londres (H. Amthor) met un bémol à l'engouement au blocage de la myostatine, inhibiteur puissant de la croissance musculaire, comme traitement potentiel de certaines dystrophies musculaires. Il a étudié du point de vue fonctionnel et histologique l'extenseur long des doigts d'une souris knock out pour la myostatine et montré que la masse musculaire ne s'accompagnait pas d'une augmentation de la force. Du point de vue histologique, il note une hypertrophie des fibres, la présence d'agrégats tubulaires et une conversion des fibres avec diminution sévère des fibres de type IIa et IIx et augmentation des fibres IIb. Ces résultats suggèrent que le déficit en myostatine peut compromettre la production de force. D'autres études complémentaires seront nécessaires avant la mise en place d'essai par blocage de la myostatine chez l'homme.
- Deux présentations de Y. Torrente concernant les cellules souches d'origine sanguine comme traitement potentiel de la dystrophie de Duchenne. Il a montré l'importance d'une protéine d'adhésion, la L sélectine, dans la migration vers le muscle de cellules souches injectées par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le traitement par un anticorps anti selectine d'une lignée de cellules souches exprimant cette protéine empêche leur adhésion à l'endothélium vasculaire et favorise donc leur migration dans le muscle chez la souris mdx. Il a également montré que des cellules souches hématopoïétiques humaines exprimant le marqueur AC133 injectées par voie systémique ou intramusculaire directe dans des souris scid/mdx pouvait, dans certaines conditions, augmenter la réserve de cellules satellites et se différencier en cellules musculaires . Ceci s'accompagne d'une amélioration substantielle de la force des muscles traités.

Plus d'informations

> Consulter le site de WMS : <http://www.worldmusclesociety.org/>