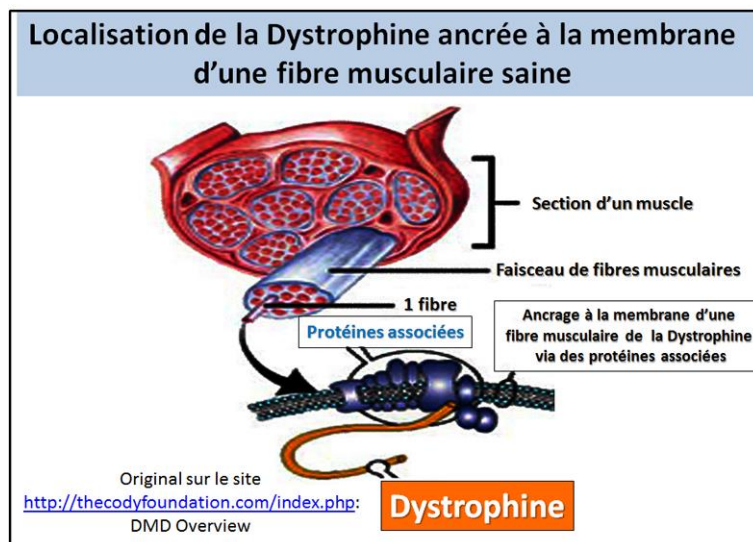


Dystrophine :Thérapies

Introduction

Pour faire suite et terminer ces différents chapitres autour de la Dystrophine, après la présentation de la « **Découverte** », puis successivement l'apparition des notions de la « **Famille des Dystrophines** », complétées par la notions de la « **Superfamille des Dystrophines** », le présent chapitre concernera le Dystrophine et les « **Pistes Thérapeutiques** ». Chacun de ces chapitres sera mis à jour au fur et à mesure des résultats publiés pouvant concerner le thème abordé. Pour conclure la thématique de la Dystrophine un dernier feuillet intitulé **Dystrophine (Nouveautés)** permettra de consulter rapidement de **2010 à nos jours** les avancées concernant plus particulièrement d'une part **l'aide au diagnostic** et d'autre part les **connaissances sur la Dystrophine** et son environnement cellulaire d'une façon générale.

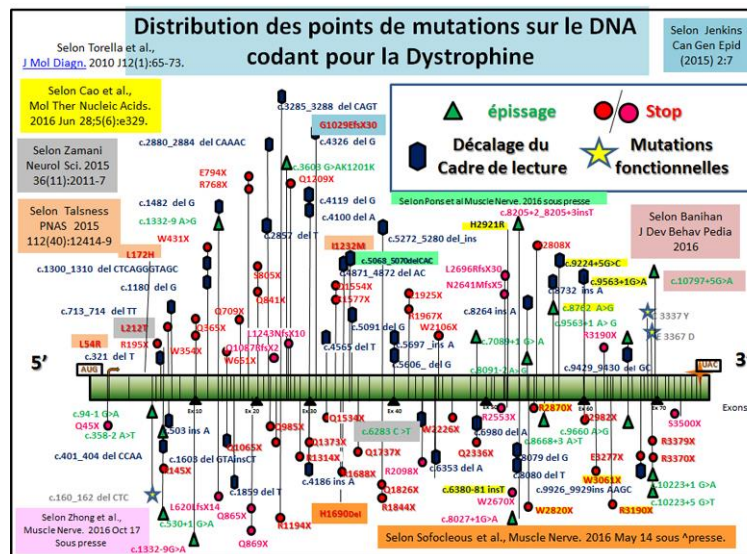
Dystrophine : Les Pistes Thérapeutiques



Les dystrophies musculaires correspondent à une faiblesse progressive des muscles du corps plus généralement classées comme des myopathies dont la plus répandue est la Dystrophie Musculaire de Duchenne (DMD) qui est évolutive et dont le mode de transmission est héréditaire. Une localisation au sein de la membrane de la fibre musculaire ainsi qu'une succincte description de cette pathologie est disponible sur de nombreux sites **dont l'exemple suivant** et l'illustration en est reprise ici pour indiquer simplement l'ancrage membranaire de la Dystrophine.

Les protéines associées forment un complexe macromoléculaire qui lorsqu'il est présent et intact dans sa totalité participe de façon synergique au bon fonctionnement du muscle (soit des performances contractiles efficaces et adaptées aux différents mouvements). Ainsi c'est sans grande surprise que la déficience de l'un des partenaires associé à la Dystrophine va avoir pour conséquence de multiples formes **de myopathies liées au chromosome X ou pas** et qui seront alors dites héréditaires de types dominants ou récessifs. Dans ce schéma

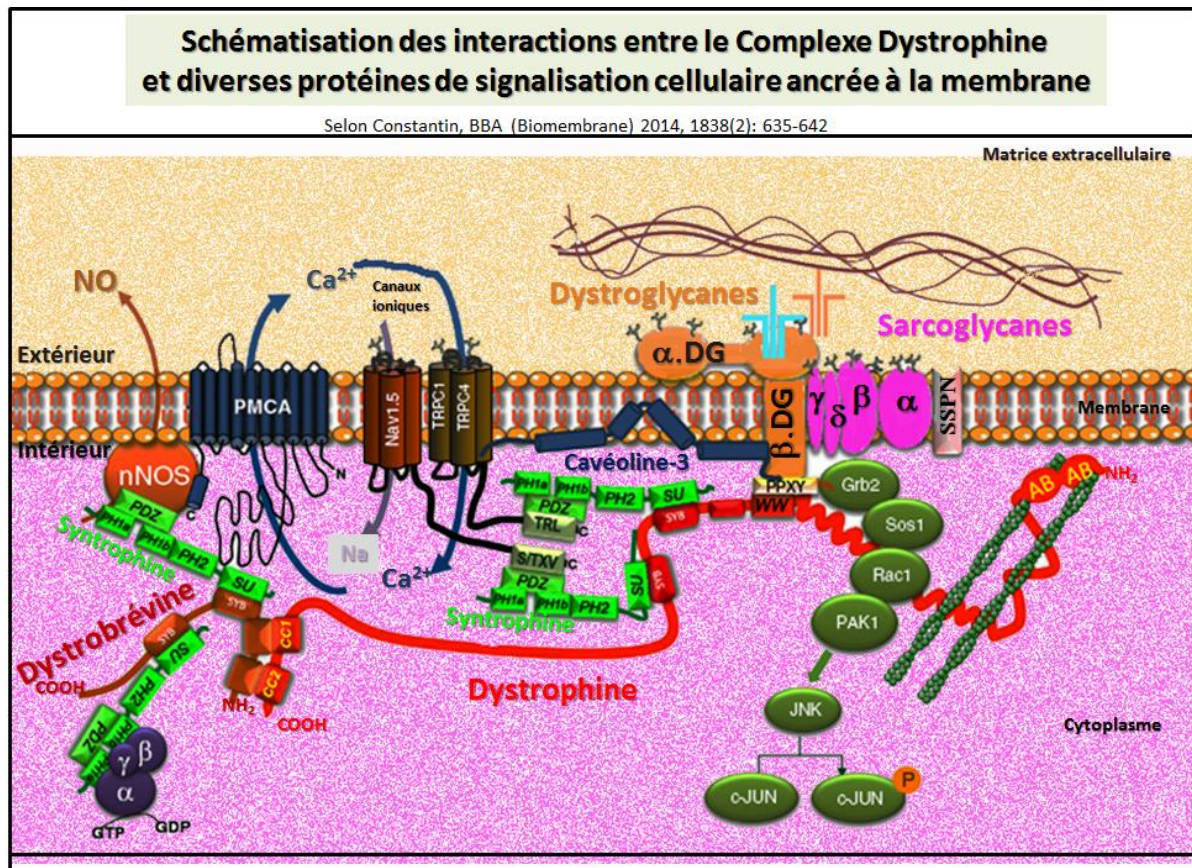
plusieurs récentes mutations sont incluses. En particulier une [nouvelle identification](#) qui et concerne plus particulièrement un **petit chien de race Terrier Norfolk** avec une mutation sur la Dystrophine.



En 2010 un bilan permettait avec un **tableau récapitulatif d'indiquer** didactiquement les points de mutations existants sur ce gène. La reprise en français de cette illustration est fournie ci-contre de manière à mettre en évidence le nombre important et toujours croissant de mutations qui vont altérer le bon fonctionnement de la Dystrophine. (Pour plus de détails consulter l'article original qui est indiqué sur l'illustration). Le schéma est réalisé en incluant [2 nouvelles mutations détectées](#) chez des individus provenant d'une étude sur des patients **Duchenne et Becker d'origine iranienne**. De plus une **nouvelle mutation est détectée en 2016** et conduit à une **forme Becker** avec une [altération cognitive notable](#) dont l'origine est située sur l'illustration présentée ci-contre. Une **seule nouvelle mutation au sein de la structure de la Dystrophine**, décrite pour de jeunes patients d'origine Grecque, qui correspond à [la perte d'un seul acide aminé le résidu Histidine en position 1690](#) (exon 36 ; c5068_5070 del CAC) va induire un profil DMD dont l'incidence clinique semble actuellement faible avec cependant une augmentation de la créatine kinase (CK > 200 IU/l). L'évolution de ce type de mutation demande encore du temps pour en définir définitivement la gravité. **Puis la même année**, une nouvelle analyse génétique du gène codant pour [la Dystrophine chez des enfants atteints soit de la myopathie de Duchenne et/ou de Becker](#) est rapportée dans ce travail et cela donne l'identification de nouveaux sites de mutations au long de cette séquence. C'est l'illustration présentée au-dessus qui permet d'avoir une tentative de **compilation des résultats actuellement connus dans le domaine des mutations** sur la Dystrophine De plus Seule la perte d'un seul acide aminés (p.His1690del) dans la séquence de la dystrophine (cas particulier de l'exon 36 ayant perdu un codon c.5068_5070delCAC) est détectée [chez des patients et entraîne à un phénotype clinique modéré](#) dont l'étude de l'évolution permettra d'en mieux définir la gravité.

Comme indiqué dans le chapitre sur la famille des Dystrophines il existe aussi en 2010 **un autre répertoire** qui permet d'avoir une **corrélation entre l'emplacement d'une mutation** sur le gène de la Dystrophine et un éventuel risque de troubles cognitifs (évalué sous forme de **QI**) dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

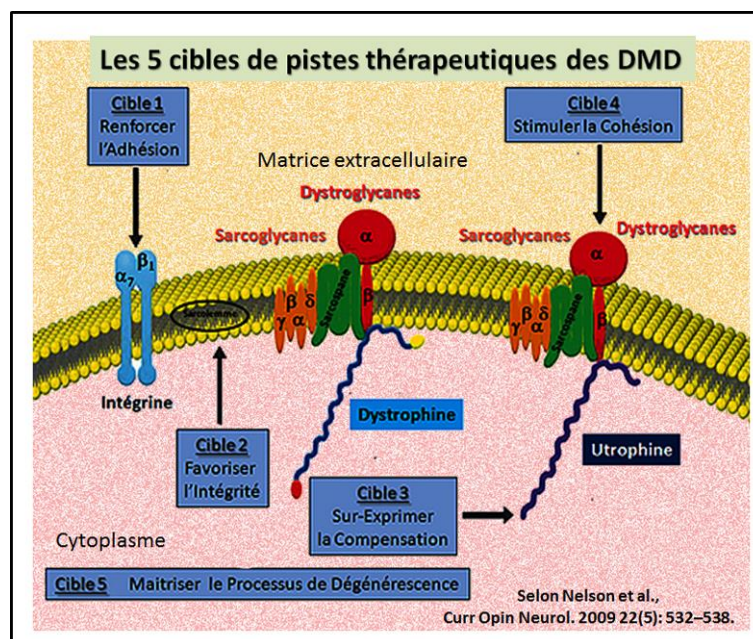
Mais de plus, il est fortement informatif d'analyser les biopsies d'un patient DMD. En effet dans ce travail les auteurs rapportent que dans **62% des diagnostics de déficience en Dystrophine**, il existait des îlots de cellules révertantes.



En fait, dès 1995 il a été observé l'existence de **fibres révertantes** chez les Duchenne comme cela est rapporté par exemple dans le travail en référence. Les cellules musculaires de ces patients étaient souvent positivement détectées comme ayant à leurs périphéries présences de Dystrophine, de Dystroglycane et de Sarcoglycane entre autres partenaires du complexe DAPC. Si souvent **il existe des fibres révertantes**, cette apparition semble être en relation avec le type de muscle étudié et leur abondance est, [dans le travail en référence](#), démontrée comme corrélée avec l'âge de l'animal. De telles informations seront à considérer soigneusement pour aider à choisir **la stratégie de restauration de la Dystrophine que l'on va envisager** chez de tels patients comme cela va être expliqué en détails dans les travaux ci-dessous. En partant d'un bilan récemment paru en 2014 on réalise facilement que la Dystrophine n'est pas isolée, ancrée à la surface d'un muscle avec un environnement qui n'est pas limité à l'ensemble des protéines isolées comme formant un complexe avec elle. Un schéma récapitulatif permet d'avoir une vision relativement simplifiée de la notion actuellement de l'architecture membranaire autour de la Dystrophine à la membrane du muscle.

Une enquête publiée 2011 nous donne des informations pour estimer dans quelles mesures le **déficit en Dystrophine change le bilan protéomique de la cellule musculaire très tôt au cours processus évolutif de la maladie**. Dans ce travail, pour atteindre ce but, les protéines musculaires de souris sauvages et déficientes en Dystrophine, âgées de 6 semaines, ont préalablement été marquées avec un colorant fluorescent et soumises à une électrophorèse bidimensionnelle différentielle sur gel (2D-DIGE). Les protéines différemment exprimées

sont repérées et les spots correspondant ont été excisés et identifiés par une analyse MALDI-TOF avec suivi des informations sur des bases de données en utilisant la recherche MASCOT. Les protéines impliquées dans les processus de la production d'énergie et de la glycolyse sont régulées à la baisse en absence de Dystrophine. Inversement, l'expression de protéines impliquées dans le cycle de Krebs et appartenant à la chaîne de transport des électrons ont été augmentées dans le muscle déficient en Dystrophine. De manière analogue, les composants du cytosquelette, y compris les Tubulines, la Vimentine, et le Collagène, sont augmentés chez la souris mdx. Un tel bilan va permettre d'orienter les recherches vers les pistes thérapeutiques les plus prometteuses. Mais il est à noter que ces changements se produisent à **seulement l'âge de 6 semaines** et sont causées par une **absence en Dystrophine prolongée** plutôt que par les altérations chroniques que subissent les muscles à travers les cycles de contractions-relaxations.



Ainsi même si de nombreuses approches avaient été envisagées avant 2011 de nouvelles techniques étaient disponibles et permettaient de proposer de nouveaux axes de thérapies. En partant d'un bilan simple établi en 2009 on était en droit de considérer comme cela est représenté dans l'illustration ci-contre, directement inspirée d'une **récente publication**, qu'il y a **5 cibles privilégiées** qui étaient à considérer comme les axes principaux des futures pistes thérapeutiques susceptibles d'apporter un meilleur confort de vie au niveau des muscles des personnes atteintes de DMD.

Cible 1 : Renforcer l'Adhésion en stimulant les approches qui pourraient augmenter le taux d'expression des protéines d'adhésion, qui comme la Dystrophine, peuvent réaliser un lien entre la matrice extracellulaire et le réseau d'Actine sous-membranaire, et l'exemple ici indiqué est l'Intégrine Alpha7-Bêta1. C'est donc une première stratégie de compensation du déficit en Dystrophine au niveau de la fibre musculaire.

Cible 2 : Favoriser l'intégrité en consolidant et en augmentant les protéines impliquées dans l'intégrité membranaire et dans la réparation de la membrane (cas de la Dysferline) de la fibre musculaire.

Cible 3 : Sur-Exprimer la Compensation par les protéines Homologues permettant de retrouver à la membrane les protéines associées avec un bon ancrage et la liaison avec le réseau d'Actine sous-membranaire (Utrophine, Dystrobrevine...Sarcospane), au niveau de la fibre musculaire.

Cible 4 : Stimuler la Cohésion et l'organisation de la matrice extracellulaire résultant d'un meilleur contrôle de la complète glycosylation de l' Alpha-Dystroglycane pour permettre une organisation efficace des protéines présentes dans ce compartiment cellulaire de la fibre musculaire.

Cible 5 : Maitriser le Processus de Dégénérescence en agissant sur les différentes voies qui régissent la dégradation des protéines, l'inflammation et la régénérescence de la fibre musculaire. En fait agir sur les diverses cascades de signalisation qui régissent le bon fonctionnement de la fibre musculaire.

Les thérapie envisagées

Les pistes thérapeutiques envisagées sont donc multiples et nos connaissances s'améliorent chaque année avec plus **d'une centaine de nouvelles** publications sur le sujet. Le choix dans cette présentation est de tenter depuis les années 2010 de faire un bilan sur **d'une part le type de thérapie** à proposer et **d'autre part indiquer** les essais correspondants qui sont **réalisables** chez l'animal modèle (bien souvent le souris mdx) et/ou **chez l'homme**. Les perspectives pour une conséquence favorable sur la qualité de vie du patient DMD sont ainsi chaque fois évaluées pour rendre la piste de thérapie la plus attractive pour **une application chez l'homme**.

Dans ce chapitre vont être présentés **4 pistes thérapeutiques** qui sont proposées dans un ordre allant **du plus simple au plus compliqué** dans l'ordre de la mise en place chez les patients. Les 3 pistes de thérapies proposées sont : 1) **la thérapie « hygiène de vie »** (regroupant entraînement spécifique et alimentation), 2) **la thérapie médicamenteuse** (utilisation de molécules de synthèse sans effet secondaire), 3) **la thérapie génique** (Utilisation de vecteur spécifique pour réintroduire des mini-Dystrophine, et/ou stratégie avec des oligonucléotides pour réaliser des intervention au niveau du gène et du cadre de lecture d'un segment codant), 4) **la Thérapie cellulaire** (greffe de cellule souche toti- ou pluripotente pour restaurer la Dystrophine.

Pour autant un récent commentaire d'aujourd'hui indique clairement que les nouvelles études suggèrent fortement que **la pathologie DMD est en fait une maladie très complexe et multiforme**. Cela met en évidence la nécessité d'une **combinaison de différentes stratégies thérapeutiques** qui ciblent certes la population générale des patients, mais dans certains cas il **faudra aussi une approche individualisée** basée sur des informations phénotypique, génétique et épigénétique spécifiques.

La thérapie « Hygiène de vie »

Facile à mettre en place dans la vie de chaque jour et bien sur le plus personnalisé possible la thérapie dite « hygiène de vie » consiste à définir le type de régime alimentaire et l'activité sportive nécessaire pour garder et conserver le plus longtemps possible la meilleure qualité de vie pour le patient DMD. La maladie est évolutive, le muscle va s'affaiblir progressivement et le bût d'une telle thérapie est de maintenir une capacité musculaire maximum chez un muscle

déficient en Dystrophine. Pour obtenir les meilleurs résultats cela passe par des expériences chez l'animal dont les plus récentes sont compilées ci-dessous et sont présentés ensuite les bilans les **plus prometteurs réalisés chez l'homme**.

- **Chez l'animal**

A) Chronologiquement chez l'animal de **nombreuses voies de thérapie alimentaire** ont été proposées et en voici ici un rapide survol sur quelques données obtenues ces dernières années : D'un point de vue général le muscle dystrophique est particulièrement sensible au stress oxydant et dans ce domaine d'approches la **supplémentation en N-Acetyl Cystéine (NAC)** était connu pour permettre de **réduire la fatigue des muscles respiratoires** et par conséquent à **améliorer les performances** du muscle squelettique selon une première étude en 2008. En 2013 un tel traitement avec la N-Acetylcystéine (NAC) durant 14 jours permet au niveau du diaphragme d'une jeune souris déficiente en Dystrophine, d'observer une [réduction de la nécrose musculaire et un taux décroissant de la TNF-alpha](#). La **dose à utiliser chez le patient DMD** serait cependant à déterminer en fonction de l'état clinique du patient. **Diminuer le stress oxydatif apparaît possible en utilisant** un extrait composé [de cinq plantes médicinales](#) largement étudiées, qui est référencé sous le terme « [Protandim](#) ». Cette option thérapeutique diminue également l'expression de l' [Ostéopontine du plasma](#). (En effet des études montrent que le produit « Protandim » augmente les niveaux de marqueurs de l'antivieillessement comme l'enzyme superoxyde dismutase ([SOD -30%](#)), la catalase ([-54%](#)), ou le glutathion ([-300%](#)) en réduisant ainsi [les niveaux du stress oxydatif](#)).

Cet **axe de recherche** suscite des réflexions quant aux stratégies de thérapies chez les DMD. **Une revue de 2010 propose de nouvelles thérapies en abordant** un bilan rapide qui sur ce que les auteurs nomment « **les thérapies standards : Label OR** » mais surtout en listant « **les thérapies jamais envisagées** ». On y trouvera des observations sur le statut clinique des patients, sur le cas particulier avant le stade « chaise roulante », et surtout selon les auteurs une liste de 7 questions « **qui restent à considérer** ». Chez la souris, **intensifier l'usage du thé vert** comme ayant le pouvoir de diminuer le NFkappaB (comme **la L-arginine**) dans les fibres en régénération. **Favoriser le développement musculaire** et la **protection par le NO** des protéines musculaires, via un apport en **L-arginine**. En effet depuis [2005](#), [plusieurs études](#) confirment que le traitement avec la **L-Arginine est une piste toujours d'actualité** qui est susceptible d'apporter un bénéfice qui se confirme [même en 2014](#). Les auteurs décrivent que l'administration de **L-Arginine** réduit l'évolution de l'atrophie du Muscle *Soleus* déficiente en Dystrophine, protège contre la perte de la myosine avec une chaîne lourde de Type 1, et bloque les conséquences destructrices concernant plusieurs protéines du cytosquelette. Notons par ailleurs que le **Butyrate d'arginine [donné par voie orale](#)** à des souris mdx permet de lutter efficacement contre la cardiomyopathie, la cyphose et s'accompagne de changements dans l'excitabilité axonale.

Un traitement journalier avec de la **Mélatonine** sous forme d'injections intra péritonéales (30md/kg) ou par des implants sous-cutanés (voir conditions dans l'article indiqué) améliore le maximum de tension téaniques chez la souris, et en conséquence cette **approche thérapeutique nouvelle doit être envisagée pour traiter la DMD**.

En proposant **du citrate de sildénafil (Viagra)**, une phosphodiesterase 5 (PDE5), les symptômes de cardiomyopathie affectant des souris déficientes en Dystrophine à des stades précoces et tardifs de la maladie, **furent rapidement inversée en quelques jours**. Cela apparaît efficace aussi bien pour **améliorer la fonction cardiaque que pour traiter le**

cancer du pancréas. De plus les résultats présentés dans ce **[nouveau travail montrent que le sildénafil](#)**, qui est déjà administré comme déclaré sûr et bien toléré dans d'autres populations pédiatriques, apporte une protection efficace contre les événements délétères que l'on rencontre au niveau du muscle déficient en Dystrophine (meilleur contrôle du calcium cellulaire et mitochondrial). Par ailleurs **[un traitement « sildénafil » de 14 semaines chez la souris mdx](#)**, ajouté dans l'eau de boisson des animaux à raison de (400 mg / L), permet de réduire significativement la faiblesse du diaphragme sans avoir d'influence sur la résistance à la fatigue de ce muscle. Parmi les inhibiteurs comme **le sildénafil** qui est utilisé dans le travail ici indiqué, sont aussi étudiés le Tadalafil et le Vardénafil, ainsi que les plus récents produits comme Udénafil, Mirodénafil et Avanafil (**[voir détails sur ces produits](#)**).

Un potentiel traitement pour les patients Becker : Le **[Tadalafil](#)**, qui est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5, atténue l'ischémie (**[diminution de l'apport sanguin artériel](#)**), musculaire chez les patients avec dystrophie musculaire de Becker. (**[voir détails dans l'article en référence](#)**). **Réaliser une protection** contre la détérioration du muscle diaphragme avec une absorption régulière **[d'acide Ascorbique](#)** (ou vitamine C) est une nouvelle perspective de thérapie présentée en détails dans **[l'article en référence](#)**.

Un nouveau travail (Février 2013) **indique qu'un traitement simple améliore significativement l'évolution des muscles des patients DMD**. En particulier de sont les effets synergiques d'une combinaison à faible dose de l'Arginine et du Butyrate (AB), qui démontrent une grande efficacité, en minimisant les effets indésirables potentiels. Le bénéfice obtenu avec une faible dose de 50mg/kg/J de produit AB (soit 33 mg / kg / J d'Arginine plus 17mg / kg / J de Butyrate) conduit à une réduction significative du taux de Créatine Kinase sérique avec une force musculaire partiellement augmentée et une réduction de la fatigue. (**[Voir détails dans l'article en référence](#)**).

Un autre un traitement qui semble efficace chez la souris mdx serait de **lui faire absorber du Losartan**, un antagoniste du récepteur de type I de l'angiotensine II, ce qui permettrait suite à des prises chroniques **de diminuer la fibrose du muscle cardiaque et du muscle squelettique** et en particulier **d'améliorer la fonction cardiaque systolique**. Un **[traitement alternatif pour réduire la fibrose](#)** et favoriser l'efficacité de la thérapie cellulaire consiste à traiter le muscle déficient en Dystrophine (chez la souris), par le principal composant bioactif de la plante médicinale *Andrographis paniculata*, Andrographolide (**[voir formule](#)**)

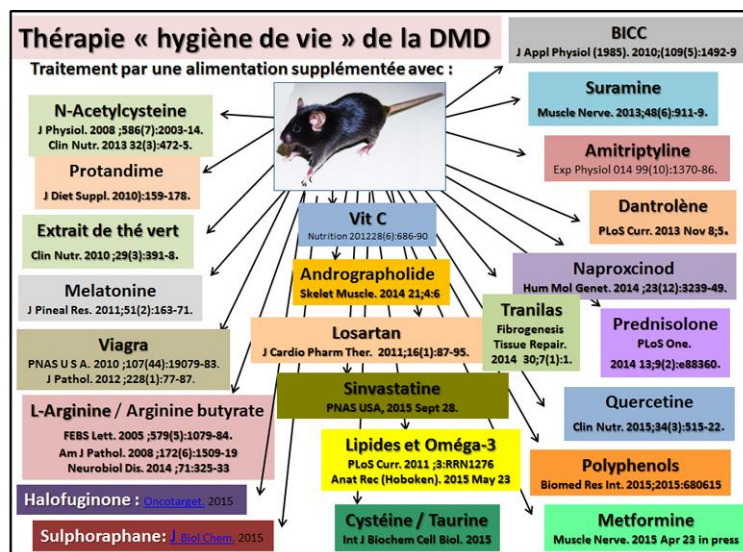
Donner une alimentation riche en graisse à de jeunes souris mdx durant 24 semaines est bénéfique. Ces animaux, dont les muscles dystrophiques sont dystrophiques, possèdent après un tel régime une capacité accrue de manière significative pour la course (km) et une plus large volonté à l'exercice que des souris mdx non traitées et de fait plus sédentaires. Cela se traduit également par une réduction de la nécrose des myofibres. Une version imprimable de **ce travail est disponible avec le lien ici indiqué**. Suite à ce travail une souris qui va trouver dans son alimentation des huiles de poissons riches en dérivés gras tels **[l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque](#)** aura un ralentissement de l'évolution de sa Dystrophie musculaire.

Un nouveau traitement qui utilise une drogue anti-fibrose **la Suramine** (**[voir découverte, formule et utilisation](#)**) permet d'obtenir une **[amélioration significative des altérations cardiaques](#)** chez la souris déficiente en Dystrophine. Bilan chez la souris des effets du **Dantrolène** (**[voir définition et formule](#)**) pour une éventuelle utilisation dans le **[traitement](#)**

de la [pathologie de Duchenne](#) (DMD). Le traitement à long terme avec le « **Naproxinod** », qui est un médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien (voir [détail et formule sur le site indiqué](#)), [améliore significativement le phénotype](#) de la maladie cardiaque et squelettique dans le modèle de souris mdx de dystrophie.

L'**Amitriptyline** ([voir formule](#)), qui est utilisé habituellement pour le traitement des dépressions, se révèle dans le travail en référence, comme efficace dans l'[amélioration de l'inflammation musculaire](#) et des symptômes dépressifs chez la souris mdx. Alimenter la souris déficiente en Dystrophine avec 3 à 5 g d'une nourriture contenant environ 3,6-6 CI/units (= Chymotrypsin inhibitor units), un produit inhibiteur des protéases à résidu Sérine active, le « Bowman Birk inhibiteur concentrate = **BBIC** », vient d'être appliqué comme approche thérapeutique et ce traitement semble [ralentir l'évolution de cette pathologie dystrophique](#). On savait par des études plus anciennes que ce produit avait une certaine [efficacité pour atténuer et diminuer l'atrophie des muscles squelettiques](#). L'application chez le DMD de ce nouvel agent thérapeutique devrait être possible du fait qu'il [a déjà été utilisé chez des patients atteints de leucoplasie orale](#). Le **Tranilast**, un médicament antiallergique développé pour lutter contre l'asthme bronchique, [s'il est administré à la souris mdx](#), permet de réduire la fibrose et permet d'améliorer la résistance à la fatigue musculaire. Les effets de la **Prednisolone** revisités. Une action [qui conduit à atténuer les bénéfices](#) d'un traitement avec le **Lisinopril** et la **Spironolactone**.

Perspectives nouvelles concernant l'alimentation :

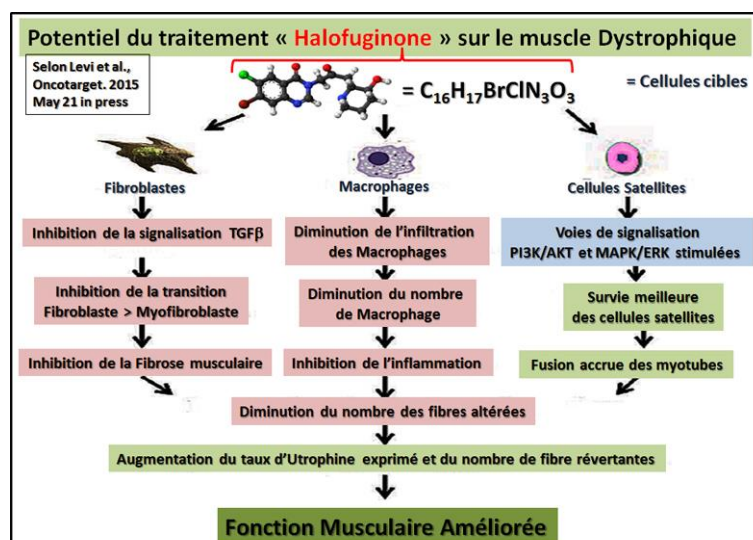


Un enrichissement alimentaire [via la Quercétine](#) permet à long terme de diminuer l'altération musculaire chez la souris déficiente en Dystrophine (souris mdx). Dernièrement on observe une amélioration de la performance musculaire chez la souris en [utilisant les Polyphenol naturels](#). La **Metformine**, (un antidiabétique oral, voir [détails et formule](#)), permet d'augmenter l'expression de la **PGC-1 α** et de l'**Utrophine** dans [le muscle squelettique dystrophique](#). Une nouvelle [analyse du métabolisme perturbé de la Taurine dans la cas d'une déficience en Dystrophine](#) : détails sur la synthèse et le transport au niveau du foie et du rein. Potentiel axe de thérapie en ciblant une Cystéine et/ou Taurine supplémentation.

Une illustration récapitulative permet de compiler tous ces différents régimes alimentaires.

Une thérapie à long terme avec [des oméga-3 diminue](#) la nécrose et favorise la régénération du muscle squelettique chez la souris mdx. Le [Sulforaphane](#) (voir formule) qui est un composé organosulfuré composé que l'on trouve dans les légumes de la classe des [crucifères](#) permet [d'atténuer l'inflammation musculaire](#) chez des souris mdx par l'intermédiaire de l'inhibition de Nrf2 via la voie de signalisation NF-kB. Le produit connu sous le terme [Halofuginone](#) est un Coccidiostatique (un antiprotozoaire qui agit sur les parasites Coccidia) qui est utilisé en médecine vétérinaire. C'est un alcaloïde naturel qui peut être trouvé dans la plante chinoise [Dichroa febrifuga](#). Un traitement avec ce produit chez la souris mdx permet de révéler des liens communs entre la progression de la fibrose et les voies de synthèse de l'Utrophine et d'offrir des perspectives pour de nouvelles approches dans

le processus de régulation de la synthèse de l'Utrophine. En effet ce travail ici indique montre que [l'inhibition de la fibrose musculaire](#) résulte d'une augmentation de l'expression de l'Utrophine accompagnée par une stimulation du nombre de fibres musculaires révertantes dans la myopathie de Duchenne. Une illustration présentée ci-contre schématise le potentiel de cet alcaloïde.



B) De même historiquement on a recherché si une **stimulation musculaire avec un entraînement approprié** pouvait apporter une meilleure qualité de vie chez la souris déficiente en Dystrophine : En 2009 il était connu que pour **atténuer le stress oxydant musculaire une alternative était de proposer un entraînement sportif**. Des données supplémentaire démontre que le rôle de la Dystrophine est crucial en particulier pour que le muscle déficient donne une réponse adaptée [suite à un exercice de type ML \(Mechanical overLoading = Surcharge mécanique\)](#). Dans le cas de la souris mdx il s'agit d'évaluer les dommages musculaires potentiels. Des **analyses comparatives des effets de la surcharge-mécanique sur les muscles** d'un animal normal (dit « Wild Type » : WT = sauvage) versus un animal déficient en Dystrophine (« mdx »)sont entrepris. Si les fibres musculaires de l'animal normal vont avoir **tendance à s'hypertrophier**, chez la souris dystrophique les fibres auront tendance à se dédoubler tout en subissant un déplacement de leurs noyaux du centre vers la périphérie de la cellule musculaire.

Un traitement alternatif de la pathologie DMD est proposé en combinant l'entraînement musculaire volontaire et des injections de glucocorticoïdes. Cela semble chez la souris mdx

(déficiente en Dystrophine favoriser un retard dans [le développement des déformations rachidiennes de la courbure thoraco-lombaire](#).

Un travail pointe en 2012 qu'un [exercice musculaire nécessite la présence de plus de 20% de présence pour la Dystrophine](#) pour être **sans dommage pour le muscle**. Avec un taux moindre de Dystrophine la membrane n'est pas efficacement protégée. Par ailleurs il est maintenant confirmé qu'il existe [bien différents types de contraction](#) qui vont **entraîner des lésions plus ou moins sévères** dans un muscle déficient en Dystrophine (voir détail de ces études faites chez la souris dans l'article en référence). Les [avancées sur la notion de l'exacerbation du phénotype dystrophique](#). et les paramètres d'entraînement par des exercices musculaires chez la souris déficiente en Dystrophine (Article est consultable [sur le lien indiqué](#)). Une technique applicable au muscle permet de faire une relation entre l'activité mécanique du muscle et l'augmentation de température que cela provoque. Cela semble une donnée particulièrement informative pour comparer un muscle sain et un muscle atteint de dystrophie musculaire. ([Voir détail dans l'article indiqué](#)).

L'effet bénéfique de [la stimulation mécanique pour activer le potentiel de régénération du muscle](#) par des dérivés de cellules souches dérivées est perdu si on procède à une **inhibition du facteur de croissance endothélial vasculaire** (vascular endothelial growth factor =VEGF). Un **entraînement à long terme effectué chez la souris** déficiente en Dystrophine, si elle semble améliorer l'état général du cœur cela entraîne une détérioration plus rapide du diaphragme. Conséquences à prendre en compte pour l'homme. ([rien ne sert de courir trop...](#)). Une **nouvelle méthode** pour [améliorer la santé musculo-squelettique dans la pathologie DMD](#). La stratégie thérapeutique proposée est sans danger et consiste à stimuler le muscle selon un protocole dit de « Vibration » (45 Hz et 0,6 g), en utilisant comme cela est décrit en détail dans la [référence indiquée une plateforme de Vibrations](#). Pour ce qui concerne les traitements de la pathologie DMD une évidence est à considérer. En effet, un travail démontre qu'un traitement de la maladie de Duchenne qui **ne concerne uniquement que le muscle squelettique** ne va pas améliorer le muscle cardiaque. Il paraît maintenant acquis qu'une [faible proportion de Dystrophine <4% est capable d'améliorer significativement un muscle déficient en Dystrophine](#). Cela représente un espoir pour les tentatives même faible de réexpression de la Dystrophine naturelle (fibre révertante) ou suite à un traitement (voir détail dans la référence indiquée). Une nouvelle étude (Mars 2013) suggère que la faiblesse musculaire et la sensibilité à la contraction induite par une altération de la structure d'un muscle dystrophique déficient en Dystrophine **pourrait être attribuable**, du moins en partie, [à l'inactivité](#). Ce travail suggère également qu'une activité modérée exerce un effet bénéfique sur le muscle squelettique, mais cela n'est cependant pas valable pour une amélioration musculaire du cœur.

Mais cependant **en 2014**, un entraînement dit de vibration à haute fréquence (45 Hz) et 0,6 g [ne semble pas avoir d'impact significatif](#) sur l'os tibial et sa musculature environnante, mais s'avère susceptible d'influencer la répartition des graisses chez la souris. L'exercice actif de la marche chez le chien (= [thérapie motrice](#)), 3 fois par semaine, durant 40 minutes par jour, sur un programme d'une durée de 12 semaines, affecte les muscles au niveau de l'expression du collagène de type I et diminue la vitesse de la marche chez les chiens déficients en Dystrophine. Une potentielle thérapie pour les patients » Duchenne « ? Un récent article confirme qu'une activité intense et périodique des muscles de manière généralisée sur tout le corps permet de lutter contre la détérioration progressive du système musculaire chez un sujet déficient en Dystrophine (**cas de la souris mdx**). [L'exercice semble permettre d'augmenter le taux d' Utrophine](#) dans un muscle déficient en Dystrophine **chez la souris mdx**. Dans une

autre étude, il est fait un bilan positif sur un exercice musculaire spécifique de l'endurance à faible intensité comme pouvant induire un effet bénéfique probablement en réduisant la dégénérescence du muscle dystrophique. ([voir détails de cette étude menée chez la souris mdx](#)).

Perspectives nouvelles depuis 2015 concernant l'entraînement musculaire:

En 2015 des travaux apportent de nouvelles tentatives d'[explications sur les effets](#) d'un **entraînement avec une intensité minimale** chez la souris mdx. Comment il y a réduction des niveaux de carbonylation des protéines impliquées dans le métabolisme énergétique et comment cela augmente les performances de la contraction musculaire. Par ailleurs les [altérations provoquées par la stimulation électrique](#) des muscle (Impact sur la production des ROS etc..). De nouvelles Thérapies et [nouvelles drogues découvertes](#) pour lutter contre la pathologie DMD seront bientôt utilisées et cela ne peut que laisser envisager de nouvelles avancées dans ce domaine .

- **Chez l'homme**

Rare sont les bilans disponible chez l'homme pour le chapitre de la thérapie qualifiée ici « hygiène de vie ». Bien que le traitement idéal ne soit pas encore trouvé tout est actuellement mis en œuvre pour définir et appliquer la meilleure stratégie qui devrait conduire à une prolongation et une amélioration non négligeable de la qualité de vie des patients DMD. Ainsi ne faut pas négliger les **apports nutritionnels** capables déjà de procurer un certain confort de vie comme l'indique la référence citée. De plus les enfants sous [traitement avec des corticostéroïdes](#) semblent avoir des **muscles qui présentent moins d'infiltration lipidiques** que ceux qui non pas été traités. Par ailleurs chez **des jeunes patients DMD** âgés de 4 à 5 ans [un traitement à la mélatonine](#) (60 mg chaque soir 21:00 h+ 10 mg chaque matin 09:00 h) induit une **chute du taux de Créatine Kinase** (-50%) et permet de **normaliser le taux de cytokines plasmatiques pro-inflammatoires** et le stress oxydatif et/ou nitrosés.

Au début en 2001, le bût recherché était de [favoriser une meilleure capacité respiratoire](#) chez des jeunes patients DMD, et de mieux [standardiser un potentiel d'entraînement](#) musculaire nécessaire et suffisant. La recherche fut de déterminer **les exercices favorables** à une [amélioration versus ceux non recommandés](#). De même chez des patients Becker ayant une insuffisance cardiaque il apparaissait que **l'entraînement musculaire** avait des **effets positifs** quant aux performances musculaires de ces sujets particuliers. Des données supplémentaire démontre aujourd'hui que le rôle de la Dystrophine est crucial en particulier pour que le muscle déficient donne une réponse adaptée [suite à un exercice de type ML \(Mechanical overLoading](#) = Surcharge mécanique). Un protocole selon un entraînement assisté sur bicyclette est faisable et sûr pour les enfants ambulants et/ou sous dépendance d'un fauteuil. Au niveau des jambes et des bras cela semble diminuer la [détérioration](#) de la performance musculaire liée à un entraînement non adapté. Dans un cas particulier d'une fille DMD une nouvelle étude analyse et fait le bilan sur un tel entraînement qui montre de légères améliorations dans l'intensité des performances contractiles des muscles qui par ailleurs présentent moins d'infiltrations graisseuses. Ces résultats suggèrent que [l'entraînement physique pourrait être bénéfique](#) au moins chez les femmes atteintes de Dystrophinopathie et dont le muscle présente de faibles niveaux d'expression de Dystrophine.

La Thérapie médicamenteuse

Divers produit de synthèse vont être utilisé pour soit pour stimuler une expression de protéine capable de compenser le déficit en Dystrophine, soit pour inhiber l'expression d'une protéine qui en l'absence de Dystrophine provoque des altérations néfastes sur le muscle, soit en ciblant sur une limitation de la nécrose, du stress oxydatif, de l'action du protéasome, des phénomènes de fuites membranaires (perte d'étanchéité). Ainsi les approches sont variées et une sélection des plus prometteuses approches figure dans les lignes suivantes. Dans ce chapitre sont rapportés dans l'ordre chronologique de l'apparition dans la littérature un ensemble de thérapies pharmacologiques visant à ralentir et/ou bloquer l'évolution de la pathologie DMD.

- **Chez l'animal**

Les approches furent multiples et variées comme : – **Programmer** un traitement pharmacologique avec le ([DY-9760e](#)), **un inhibiteur de la calmoduline**, comme une drogue efficace pour protéger le bon fonctionnement cardiaque ; **Inhiber l' Anhydrase Carbonique** ; Complémenter **en Créatine** ; Activer la voie du **PPAR(Bêta/Delta)** ; Réguler le **stress Oxydant**. Provoquer une hypertrophie musculaire par **injection intra péritonéale du bêta-agoniste le Formoterol** (100 microgrammes / Kg / Jour), durant 28 Jours, mais aussi **Injecter** de manière chronique chez la souris mdx, de la **Thymosine Beta-4**, (Peptide de 44 acides aminés qui joue un rôle important dans l'organisation du cytosquelette de la cellule et se lie à une molécule d'Actine (Actine-G) de manière à en empêcher la polymérisation (F-Actine)), **provoque une augmentation des fibres en régénération dans** le muscle squelettique déficient en Dystrophine.

Une **autre façon de traiter la pathologie de Duchenne** en utilisant la souris mdx, et d'améliorer la performance des muscles atteints en utilisant la stratégie du médicament exogène donneur de (NO), NSAID. Ceci semble possible en utilisant le produit codifié HCT 1026 modifié, un dérivé donneur de NO dont le sigle est NSAID (=Non Steroidal Anti-Inflammatory Drug) connu aussi comme le **NO-Flurbiprofène**. Ce produit est efficace pour ralentir la progression de la maladie en réduisant l'inflammation et la nécrose musculaire et en provoquant une amélioration de la régénération musculaire. (**voir détails dans l'article en référence**).

Administrer un traitement avec le copolymère non ionique **tri-bloc Poloxamer P188** (P188 = EOPOEO) (460 mg / kg / jour) par injections intra péritonéales chez la souris mdx permet **d'éviter une cardiomyopathie induite par l' isoprotérénol** (agoniste des récepteurs beta1 cardiaque) chez cette souris déficiente en Dystrophine.

Un **nouveau traitement appliqué chez le chien** (GRMD) semble diminuer l'inflammation et peut restaurer partiellement le complexe des glycoprotéines associées naturellement à la Dystrophine. Il s'agit du produit connu comme PS-341 (= **Bortézomib** ; un inhibiteur du protéasome, [voir formule et propriétés](#)).

Chez une souris déficiente en Delta-Sarcoglycane, le fait de [programmer une administration orale chronique](#) du peptide vasoactif dit Ang (1-7), l'angiotensine qui est un [heptapeptide de formule](#) : ASP-ARG-VAL-TYR-ILE-HIS-PRO, améliore les performances d'un muscle squelettique, et le phénotype locomoteur chez le patient atteint de dystrophie musculaire.

Chez le modèle de poisson zèbre de la dystrophie musculaire de Duchenne une [nouvelle approche thérapeutique pour la DMD](#) ? Cas de la [Fluoxétine](#), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS), qui semble apporter le bénéfice le plus important en matière de prévention des changements dystrophiques.

Administrer un produit induisant une meilleure étanchéité de la membrane musculaire semble empêcher une atteinte cardiaque sévère et une dilatation ventriculaire des muscles déficients en Dystrophine. Pour cela il est proposé d'utiliser **le poloxamer 188 (voir informations et formule)**, un produit déjà proposé [pour initier d'éventuelles stratégies thérapeutiques](#) qui [s'incorpore dans la couche bi-lipidique membranaire](#), et qui est connu pour [réduire l'insuffisance cardiaque chez la souris mdx](#).

Bloquer le [protéasome à l'aide d'un inhibiteur spécifique](#) comme le [MG-132](#) (voir la [formule développée de ce produit](#)) semble représenter une approche [thérapeutique valable qui a été appliquée chez la souris mdx](#).

Utiliser un [inhibiteur spécifique des Métalloprotéinases](#) en utilisant un composé chimique : [le Batimastat](#), permet de soulager les patients Duchenne et améliore la fonction musculaire.

Améliorer de manière significative la dysfonction contractile cardiaque chez le modèle murin de la DMD avec le produit NBD peut donc fournir un nouveau traitement thérapeutique de l'insuffisance cardiaque. En effet, dans Un premier travail il était indiqué que le peptide (Nemo Binding Domain) **NBD**, destiné à émousser le facteur nucléaire de signalisation dit kappa B (**NF-kappaB**), d'une part réduit l'inflammation, mais aussi augmente la régénération myofibrille, et d'autre part améliore les déficits de contraction du diaphragme chez la souris mdx déficientes en Dystrophine.

Proposer journellement aux souris mdx un produit absorbable oralement comme le SMT C1100 (5-ethylsulfonyl-2-(naphtalene-2-yl)-benzo[d]oxazol), apparait selon une récente publication comme une bonne méthode pour **stimuler l'expression de l' Utrophine** permettant ainsi de réduire les effets négatifs provoqués par l'absence de Dystrophine dans le muscle de ces animaux modèles.

Injecter localement et systématiquement l'immunosuppressive drogue baptisée Rapamycine (RAPA) provoque une réduction significative de la nécrose musculaire aussi bien au niveau du tibialis (TA) que du diaphragme de la **souris déficiente en Dystrophine** ceci après 6 semaines de traitement. Les observations sur les **cellules T sont décrites en détail dans l'article indiqué**.

Proposer des Urocortines (Ucns = qui sont des ligands endogènes des récepteurs au « corticotrophin-releasing factor » (=CRF) et sont impliquées dans la modulation de la prise alimentaire en réponse au stress), comme [agents protecteurs de la structure et de la fonction des muscles](#), est actuellement une nouvelle approche de thérapie pour les p/patients DMD.

Par ailleurs en 2011, un bilan sur une **quinzaine de drogues visant à traiter la DMD** via **une augmentation de l' Utrophine** est maintenant disponible avec la revue indiquée. La liste des produits utilisables sont soit naturels soit des drogues légalement approuvées comme : la Nabumetone , la Chrysin, la Piperine , l' Apigénine Le Riluzole HCl , la Phenazopyridine HCl, le Resveratrol , le Tiabendazole ,l' Hesperétine, le Leflunomide, La Kawaine, le Kaempferol, la Clorgyline HCl, et l' Equiline. Une utilisation [des anticorps anti-Myostatine](#) pourrait apporter une relative amélioration pour améliorer l'évolution de différentes dystrophies comme la Dystrophie de Duchenne. Une utilisation chez la souris du produit de synthèse **VBP15** , (=Delta 9-11 analogue des glucocorticoïdes ; [voir formule dans le texte de l'article en référence](#)), se révèle comme un nouvel agent anti-inflammatoire, et par là même un agent stabilisateur de l'intégrité membranaire. À ce titre ce produit apparenté aux glucocorticoïdes et à la Prednisolone, serait capable d'améliorer l'état général d'un muscle déficient en Dystrophine sans effets secondaires notables. Son action est schématisée dans la figure 7 de l'article en référence. ([On peut également consulter sur ce sujet , le Power point illustré suivant](#)).

Un **autre bilan en 2011** existe sur une vingtaine de produit pharmaceutique ayant des effets sur les muscles de la souris déficiente en Dystrophine et ce dernier est **actuellement consultable sur le lien indiqué**. La liste des drogues utilisées dans cette étude citée plus haut est la suivante avec les références de chez Sigma Aldrich: Amitriptyline hydrochloride #A8404, Carisoprodol #C8759, Chlorprothixene hydrochloride #C1671, Cloxacillin sodium salt #27555, Cyclobenzaprine hydrochloride #C4542, Desipramine hydrochloride #D3900, Eburnamonine #194727, Fluoxetine hydrochloride #F132, Hydralazine hydrochloride #H1753, Imipraminehydrochloride #I0899, Prednisone #P9901, Mexiletinehydrochloride #M2727, Nifedipine #N7634, Nitrofurantoin#46502, Noscapine #363960, Orphenadrine hydrochloride #75517,Pentoxifylline #P1784, Tolazamide #T2408, Trimipramine maleate #T3146. Le produit Chlormezanone #0456 est obtenu chez Tocris.

Tous les médicaments utilisés dans **cette étude de 2011** ont été administrés par voie orale chez les humains. Leurs groupes thérapeutiques et les mécanismes d'action (si ils sont connus) sont décrits dans le **tableau S1 de l'article indiqué plus haut** Connaissant les doses efficaces chez la souris, pour passer à l'homme (Human Equivalent Dose = **HED**), il est utilisé une Table de conversion actuellement basée sur la différence des surfaces respectives du corps (Bodys Surface Area = BSA) entre l'animal et l'homme ce qui permet d'obtenir un facteur de correction dit km ([Voir article en référence contenant la table de conversion](#))

La formule donne: $HED (mg/Kg) = Dose \text{ chez l'animal } (mg/kg) \times km (Animal) / km(Humain).$

Pour tester l'efficacité de nombreuses drogues sur le développement musculaire il a également été publié un rapport qui présente une méthode utilisant des œufs de poisson zèbre qui ont été sélectionnés comme étant totalement déficient en Dystrophine. Par la suite ce n'est qu'après 4 jours de développement que les effets de ces drogues sont analysés. Un total de 1120 produits sont analysés en réalisant des mélanges de 8 produits ce qui nous donne 140 mélanges différents. Ensuite seuls les mélanges qui se révèlent positifs seront redistribué séparément pour identifier le produit intéressant. Des résultats sont données pour des produits commercialement disponibles et parmi ces derniers une liste réduite indique des produit Wako comme La Conessine (031-16001) ou des produits Sigma comme :Epirizole (M9017), Homochlorcyclizine dihydrochloride (H1761), Aminophylline (A1755), Equilin (E8126) Pentetic acid (D1133) Proscillaridin A (P2428) Enoximone (E1279), Milrinone

(M4659) , Ibudilast (I0157), Rolipram (R6520) Sildenafil citrate salt (PZ0003), Dipyridamole (D9766).

Le produit chimique, Aminophylline, qui est connu pour être un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase (PDE), montra la plus grande capacité à restaurer une structure musculaire normale et stimule par la voie AMPc-dépendante l'expression de la PKA

La conclusion de ce travail réalisé chez le poisson Zèbre, indique que, comme l'Aminophylline, **divers inhibiteurs des phosphodiesterase seraient potentiellement de nouvelles drogues efficaces à utiliser chez l'homme** pour traiter la déficience en Dystrophine

Toujours en 2011 il est proposé **d'agir sur le mécanisme d'action** de la protéine DOT1L, une méthyl-transferase spécifique des Histones, est une **nouvelle perspective pour traiter la déficience cardiaque du Duchenne**. En effet, des travaux sur les mécanismes d'action de DOT1L révèlent que sa fonction dans les cardiomyocytes est de réguler la transcription de la Dystrophine et, par conséquent, de jouer un rôle sur la stabilité du complexe Dystrophine-glycoprotéine à la membrane du cardiomyocyte ce qui est très important pour sa viabilité.

Par ailleurs, corriger des modifications post-traductionnelles qui se traduisent par une altération de la fonction du sarcomère (en particulier ce qui concerne les phosphorylations spécifiques des principaux acteurs de ce compartiment cellulaire), apparaît naturellement comme une cible légitime pour les futures stratégies thérapeutiques en particulier pour la cardiomyopathie dilatée, mais également dans le cas de la déficience en Dystrophine.

Il fut également envisagé d'aider à la régénération des fibres musculaires déficientes en Dystrophine semble un axe privilégié qui fait intervenir la métallo protéinase de type MMP2 (Matrix MetalloProteinase 2) associée au facteur de croissance lié à l'angiogenèse VGEF (VascularEndothelial Growth Factor), et pourrait être un nouvel axe thérapeutique.

Mais Attention certains produits ne sont pas un bon traitement pour les DMD

Il est maintenant bien établi que parmi les mécanismes sous-jacents de la déficience en Dystrophine, qui sont par ailleurs complexes, il existe une homéostasie calcique dérégulée.

Dans l'optique d'une thérapie de la DMD il pouvait être envisagé qu'en bloquant les canaux calciques avec **la streptomycine** avant du début de la maladie chez un animal modèle (souris mdx traitée « in utero » le processus dystrophique serait stoppé. Si en effet un tel traitement retarde l'apparition des symptômes dystrophiques dans le muscle de souris mdx jeune, cela n'a pas empêché les événements de dégénérescence et de régénération musculaire de se produire plus tard durant l'évolution de la maladie. Le traitement à long terme a eu cependant un effet positif sur la pathologie musculaire des membres, la fibrose fut réduite, et une stabilité accrue du sarcolemme a été obtenue avec une régénération musculaire stimulée chez les souris plus âgées. Toutefois, **le traitement à la streptomycine n'a pas montré d'effets positifs dans le diaphragme ou du muscle cardiaque**, et même la **pathologie cardiaque a été aggravée**.

Par ailleurs, supprimer l'expression de iNOS chez la souris mdx **n'améliore pas les performances contractiles** de son muscle

En conclusion, **le fait de bloquer les canaux calciques comme le démontre le travail en référence**, même avant l'apparition de la maladie n'empêche pas l'évolution de la dystrophie musculaire due à l'absence de Dystrophine, ce qui rend un telle approche thérapeutique inadaptée au traitement des DMD.

Utiliser un nouvel antioxydant comme le produit codifié ([EUK-134](#)) permet de mieux gérer le stress oxydatif dans la myopathie de Duchenne. Le traitement analysé niveau du diaphragme de la souris mdx (souris modèle de la déficience en Dystrophine) permet d'observer une amélioration du muscle malade et une amélioration partielle des capacités contractiles. Le produit EUK-134 est un sel de manganèse qui agit comme piègeur des espèces oxygénée réactives. **Augmenter** l'efficacité de l'IGF ([en injectant une IGF-1 recombinante](#)) et favoriser la cascade des protéines associées semblaient apporter un bénéfice chez la souris déficiente en Dystrophine. Mais le bénéfice thérapeutique avec le PEG-IGF-I semble être une possibilité de traitement dans les pathologies musculaires douce, d'autant plus que son potentiel pour améliorer la physiopathologie dans les modèles de dystrophies musculaires graves est rapporté [dans l'étude en référence comme relativement limité](#). Administrer une [forme soluble du domaine extracellulaire du récepteur de l'Activine de type IIB](#) (= ActRIIB / Fc), produit qui est connu pour [stimuler la croissance musculaire](#), va permettre une régulation de l'expression de facteurs de différenciation. Cela conduit à une stimulation de la myogénèse avec une plus grande fusion des myoblastes humain que l'on implantera. **Utiliser la stimulation par la Décorine** de la différenciation en cellules musculaires après une transplantation de cellules souches d'origine adipeuse [semble une bonne voie de thérapie](#) au moins chez la souris déficiente en Dystrophine.

Un nouvel article mentionné ici: ([fin juin 2012](#)), indique que les mécanismes de régulation des cholinestérasés qui circulent et leur dépréciation chez les souris déficientes en Dystrophine sont nettement perturbés. Ces informations donnent de nouvelles perspectives aussi bien pour les implications cliniques mais également pour améliorer le diagnostic et proposer un traitement plus adapté. L'expression accrue des facteurs de différenciation myogéniques et des protéines des muscles squelettiques humains va [être possible en provoquant une expression forcée de MyoD1](#) au sein des cellules dérivées de l'amnios que l'on va ensuite **injecter pour induire une différenciation myogénique stimulée**

D'autres approches comprennent l'augmentation de la force des muscles (inhibiteurs de la **Myostatine**), la réduction de la fibrose musculaire et en diminuant les phénomènes d'oxydation cellulaires. Les objectifs supplémentaires comprennent l'inhibition du NF-kB pour réduire l'inflammation ou la promotion du débit sanguin musculaire et la contractilité du muscle à l'aide d'inhibiteurs de la Phosphodiesterase ou l'apport de grande quantité d'oxyde nitrique (NO). Toutes ces stratégies de traitements sont envisagées pour figurer comme potentiels essais cliniques ce qui représente le [thème central de la discussion de l'article en référence](#).

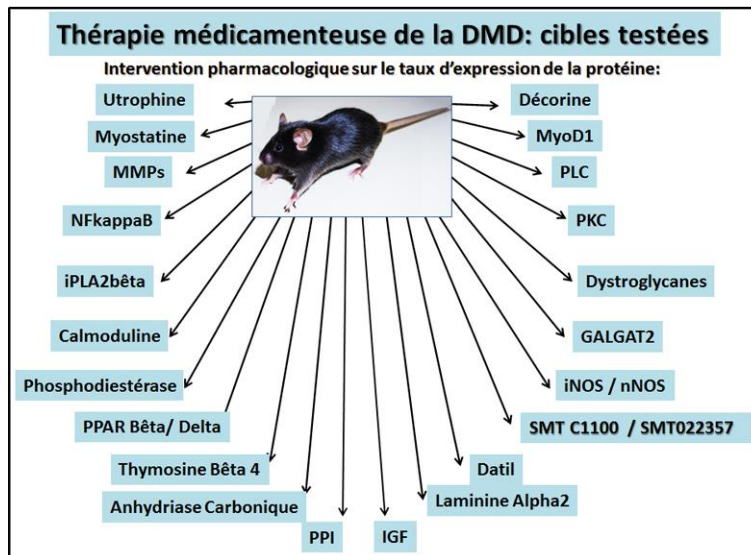
Un autre traitement semble possible chez la souris : En effet, il est connu que dans un muscle normal, le couple Dystrophine et $\alpha 1$ -Syntrophine permet de régler l'entrée du calcium dans des myotubes via une cascade de signalisation impliquant les protéines suivantes [STIM1](#) / [Orai1](#) / [TRPC1](#). En réalisant une inhibition de PLC et/ ou de PKC, il est possible dans un muscle **déficient en Dystrophine** de restaurer une entrée de cation élevée

proche d'un niveau normal. Ce but sera atteint en utilisant un chélateur du calcium comme BAPTA-AM ou des inhibiteurs spécifiques dirigés contre la phosphodiesterase [PLC](#) ou contre la kinase [PKC](#). Plus de détails sont présentés dans l'étude [indiquée ici](#). **Une nouvelle cible de thérapie** pour les DMD semble être indiquée par un récent travail de recherche visant à **prévenir la phosphorylation du Dystroglycane**. En effet il est rapporté que la phosphorylation du Dystroglycane sur son résidu **Tyrosine (Y-890)**, va être impossible en substituant ce résidu par une **Phénylalanine F890**. En obtenant une souris mdx possédant cette modification au niveau de son Dystroglycane, il a été montré que l'animal, déficient en Dystrophine, avait de nombreuses améliorations musculaires. On observe une **réduction des fibres nucléées centralisées**, une **moindre infiltration** du colorant bleu Evans et une **baisse des taux sériques de créatine kinase**. À l'exception de la dystrophine, les composants DGC autres ont été restaurés au niveau du sarcolemme notamment l' α -Sarcoglycane, les α -/ β -Dystroglycanes et le Sarcospane. Ainsi les animaux **mdx transformés DAG1 (Y890F/Y890F)** ont montrés une **résistance significative de l'atteinte musculaire et de la perte de résistance** à la suite de contractions excentriques répétées par rapport aux souris mdx.

Une thérapie alternative des DMD : Influence d'un **inhibiteur particulier dirigé contre l'Histone dé-acétylase**, va permettre d'induire une inhibition de facteur de croissance et de l'apoptose ce qui va **réguler l'expression des protéines associées à la Dystrophine**. **L'inhibiteur BML-210 (voir formule et applications)** qui est dirigé contre une dé-acétylase spécifique des Histones serait ainsi une nouvelle classe d'agent permettant de lutter contre le développement des cancers en particulier au niveau des cellules cervicales. La stratégie qui **consiste à développer des inhibiteurs des protéases** dans un muscle déficient en Dystrophine semble une thérapie qui est à développer. En particulier avec comme cible la MMP9 (= [Matrix metalloproteinase-9](#)). Utilisation d'un inhibiteur spécifique, [le Lansoprazole](#), qui permet de bloquer la pompe à proton (**PPI**, = Proton-pump inhibitor), semble être un axe de Thérapie qui [améliore un muscle déficient en Dystrophine chez la souris](#).

En **2013 un article sous forme de bilan** aborde [les stratégies pharmacologiques](#) dans le cas de la pathologie DMD. Un traitement à la Prednisone semble augmenter le taux de Laminine Alpha 2 et d'Intégrine Alpha 7 comme cela est rapporté en détails dans l'article en référence (études [chez le chien GRMD: modèle animal déficient en Dystrophine](#)). Analyses des effets de la Doxorubicine (Dox), chez la souris déficiente en Dystrophine. Effets sur l'activité de la protéine dite iPLA2 β ([voir détail dans l'article en référence](#)). La surexpression de GALGT2 dans le muscle squelettique permet de [stimuler la glycosylation de la protéine Alpha-Dystroglycane](#). Cela provoque une régulation des Dystroglycanes vis-à-vis de ces Deux cibles d'interaction, la Dystrophine d'une part et la Laminine de type Aalpha2 s(=Mérosine) avec alors un effet thérapeutique positif dans les cas de dystrophies musculaires associés à ces partenaires. Un bilan sur l'effet des [stéroïdes est disponible](#) dans l'article en référence.

Depuis 2014, Un bilan sur les approches thérapeutiques des DMD est disponible (Thérapies dites « [Genetic Disorders-Novel Therapies](#) »). De même une nouvelle approche pour la [Gestion pharmacologique de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) permet de mieux définir l'identification des cibles et des essais précliniques. D'autres études proposent une **inhibition du métabolisme** au niveau du cœur **déficient en Dystrophine**. Analyse de l'altération de la communication entre le [canal calcique de type L et la mitochondrie](#). Chez la souris une stratégie de [thérapie de la DMD](#) par blocage du **TNF** (Tumor Necrosis Factor, inhibé au moyen de 10mg/kg or 20mg/kg de [Remicade](#)) semble réduire la fibrose mais altère la fonction cardiaque.



En 2015 une nouvelle génération de composés, (en particulier le composé **SMT022357** (30 mg/kg), nouvelle génération de produit du type **SMT C1100** voir [article en référence](#)), aide à établir une bonne expression de l' Utrophine et permet chez la souris d'améliorer l'état du muscle. Une illustration tente de résumer l'ensemble de ces approches en indiquant la cible choisie pour obtenir un effet thérapeutique le plus favorable possible. Un travail récent propose d'utiliser **une Isoflavone** (la **Génestine**, [voir définition et formule](#)) pour **moduler l'action de le nNOS** afin de mieux [contrôler l'apoptose musculaire chez la souris mdx](#).

- **Chez l'homme**

Même si les expériences ont été variées et multiples les **résultats ne furent rarement jugés suffisants** pour que tous les protocoles présentés au-dessus soit engagé chez l'homme. **Mais la recherche continue** et bien d'autres molécules ou pistes d'interventions pharmaceutiques via des injections ou des apports alimentaires seront prochainement proposées car **le challenge actuel est de trouver la solution pour améliorer la vie des patients DMD.**

On trouvera cependant **en 2012** quelques travaux qui font état d'un [bilan sur l'aspect atteinte cardiaque](#) des patients atteints de la pathologie DMD Parmi les drogues utilisées chez quelques patients il existe un bilan pour les corticostéroïdes et il est fait une référence [aux perspectives de la thérapie](#) **en général, sans proposer de réelle solution** pour le cas des cardiomyopathies.

La Thérapie Génique

La stratégie est ici différente, il ne s'agit plus de produits chimiques de synthèse et/ou naturels mais bien d'utiliser des outils qui vont permettre d'**utiliser** et/ou d'**intervenir** sur **des séquences codantes cibles** pour en introduire, en inhiber, ou en stimuler l'expression.

Pour cela de nombreuses stratégies ont été mise en place et la présentation suivante rapporte quelques exemples. On va retrouver des protéines cibles déjà abordées via la pharmacologie et/ou la nutrition et la liste ci-dessous est toujours présentée chronologiquement de 2010 à nos jours

- **Chez l'animal**

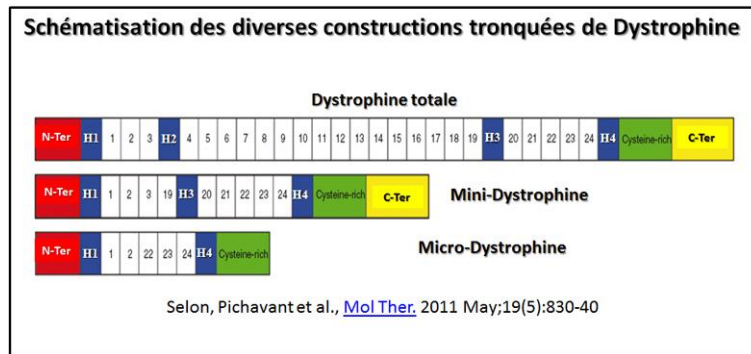
Depuis 2009, les stratégies de corrections de petites mutations du gène codant pour la Dystrophine sont nombreuses et semblent donner quelques résultats probants [en pratiquant la méthode du saut d'exon](#) puis **chronologiquement en 2010** en utilisant des fortes doses d' [oligonucléotides –morpholino de type antisens](#). Une revue fait le point sur ce qui est baptisé comme « **l'Oligonucléotide-Thérapie** » et montre qu'un tel challenge n'est pas simple. Par ailleurs un protocole pour réintroduire une séquence de Dystrophine fut parfois réalisable via [des injections intramusculaires ou des perfusions vasculaires](#). **Réparer les exons défectueux** sur le gène codant pour la Dystrophine est donc une stratégie qui implique la recherche du choix des sauts d'exons possibles pour une bonne réponse vis-à-vis de la mutation présente. Un **échange d'exon est présenté dans le travail indiqué sur l'exon 23**. Un oligonucléotide ciblé sur l' **exon 51** (13% des cas de Dystrophinopathies) semble maintenant réalisable avec une anti sens commercial dit **PRO-O51** (soit un oligonucléotide 2'-O-methyl phosphorothioate) et les **améliorations thérapeutiques sont présentés dans l'article indiqué**.

Puis, il est suggéré que **les Méganucléases**, qui sont une classe particulière de « ciseaux à ADN » possédant une très grande spécificité et capables de couper un chromosome en un site précis à l'intérieur d'une cellule vivante, pourraient être utiles. En effet ces dernières peuvent être modifiées de manière à devenir spécifiques (voir schémas et informations détaillées) pour un type précis de codon non-sens par exemple. Ce type d'outil a été expérimenté dans le cas de certains défauts de lecture du gène codant pour la Dystrophine et cela est actuellement mis à profit pour proposer **un nouvel axe de thérapie** pour les patients atteints de DMD.

Un bilan de la stratégie d'utilisation de diverses drogues pour réaliser un épissage ciblé permettant de rétablir une version presque native de la Dystrophin **est dressé dans l'article indiqué**. (Juin 2011). **Puis**, (fin 2011), de **nouvelles stratégies d'utilisation des oligonucléotides antisens** (Antisense oligonucleotides =AOs) est mise en place avec de bons résultats pour les cas qui concernent l'exon 45.

Ainsi en 2011 il apparaissait que la technique [du saut d'exon semble porter ses fruits](#) dans le traitement de la Pathologie DMD. Alternativement, une autre stratégie utilisée fut un Électro transfert avec une cassette cDNA codant pour l'expression de la N-acetyl-galactosaminyl transferase ([GalNAc transferase](#)) devrait ouvrir [une alternative aux méthodes de thérapie des patients DMD](#) en permettant d'apporter une molécule essentielle pour soigner la déficience des muscles en Dystrophine.

Puis une différente stratégie proposée fut de stimuler les microARN (miARN) qui ont un rôle crucial dans le développement et la fonction musculaire. Des myoblastes humain provenant de patient DMD peuvent être traités pour un saut d'exon **avec le micro RNA dit « miR-31 »**. Cela permet de réaliser une nouvelle stratégie de thérapie qui offre la possibilité d'un sauvetage des fibres musculaires avec le retour d'une synthèse de Dystrophine efficace.



Lorsque des souris mdx ont été injectées au stade néonatal avec **un virus recombinant de type adéno-associé (AAV)** capable de faire exprimer un transgène pour la Catalase, **un travail démontre en 2011 que La fonction musculaire a été généralement améliorée** du fait d'une surexpression de la Catalase. Dans ce travail les animaux ont été sacrifiés 4 / 6 semaines ou 6 mois après l'injection. Les performances contractile du diaphragme sont améliorées de 35% et la résistance à la fatigue de 25%. Prises ensemble, ces données indiquent que la Catalase peut améliorer plusieurs paramètres de la fonction musculaire au niveau d'un muscle squelettique déficient en Dystrophine. **Toujours en 2011** un autre travail fait **le point sur les approches en Thérapie Génique de la DMD** et résume en un diagramme présenté ci-dessous les 3 versions de Dystrophine déjà utilisée comme cela figure sur l'illustration ci-contre. On y trouvera des détails sur les vecteurs utilisé (viraux et non viraux) et quelques lignes sur une approche pharmacologique.

Il est aussi tenté d'induire le recrutement de l'Utrophine par [le biais du Biglycane comme thérapie génique](#) en utilisant une protéine recombinante humaine (abréviation recombinant human biglycan (rhBGN), C'est la stratégie qui est proposé suite à un travail de la fin 2010 sur cette protéine. La transgénèse de l'Intégrine musculaire de type Alpha7/Bêta1 fut mise en application pour agir **sur le processus de phosphorylation** de diverses kinases participant à des voies de signalisation en cascade [PI3K](#), [ILK](#), [AKT](#), [mTOR](#), [p70S6K](#), [BAD](#), [ERK](#), et [p38](#). (voir [illustration Fig 6 de l'article indiqué](#)).

Abroger la modification intracellulaire de Ca²⁺ en provoquant une **sur-expression de l'isoforme muscle squelettique spécifique de l'ATPase de type 1 du réticulum sarcoplasmique** (SERCA1= [ATP2A1](#)), semble améliorer l'état du muscle déficient en Dystrophine.

Intervenir sur l'expression de la chaîne Bêta-1 D de l'Intégrine permet de stabiliser le complexe alpha7 bêta1 intégrine et laminine [ce qui augmente la stabilité de la membrane](#) de la cellule musculaire déficiente en Dystrophine.

Agir sur la voie de signalisation impliquant la protéine PGC-1 semble être un axe de thérapie à exploiter pour restaurer un muscle déficient en Dystrophine Par ailleurs, le saut d'exon et la stratégie du transposon [via le système « Sleeping beauty \(SB\) »](#) sont décrites dans l'article en référence. **Suite à une enquête sur** l'activation thérapeutique de la voie de signalisation impliquant **AKT** pour lutter contre la fonte musculaire trouve désormais sa justification dans une **étude détaillée dont les détails sont consultables**. En résumé, dans cette étude il s'agit de comparer des souris Simple TransGéniques (STG) et Double TransGéniques (DTG) pour l'expression de la kinase dite AKT. En fait l'Introduction de cette kinase AKT après l'apparition de la pathologie renverse l'évolution de l'aspect histopathologique des muscles de

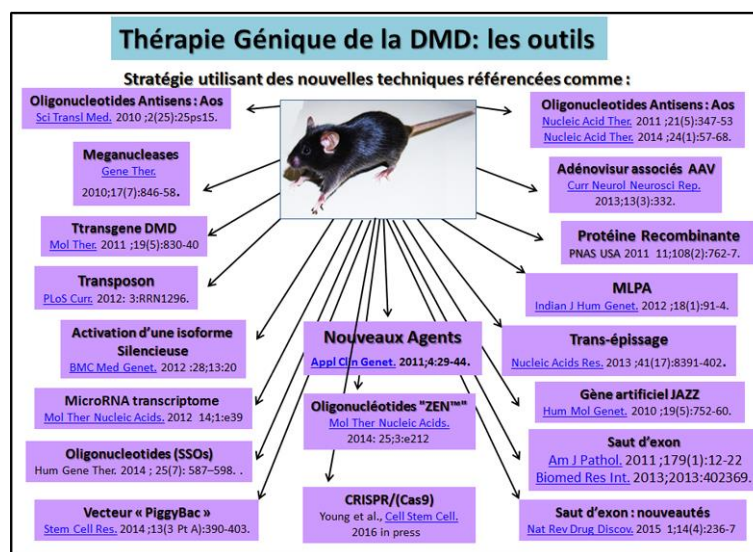
la souris mdx, et conduit à une baisse de l'infiltration d'albumine dans le sérum sanguin. La kinase AKT améliore également la fonction musculaire chez la souris mdx comme le démontre les mesures *in vivo* de la force de préhension et *in vitro* de la contraction du muscle extenseur des orteils.

Neutraliser l'action de NF-κB apporte des résultats convainquant dans la dystrophie de Duchenne et pourrait être une thérapie à envisager. Un **bilan en thérapie génique datant de début 2012** est exposé avec les principales avancées dans le domaine de la Dystrophie musculaire de Duchenne. L'**Utrophine surexprimée, ne permet pas d'améliorer les altérations du comportement** que l'on constate chez la souris en un cas d'absence de Dystrophine.

Un travail indique que la **suppression de la kinase PKC de type thêta améliore la cicatrisation** chez le modèle murin de la dystrophie musculaire de Duchenne.

Un bilan sur l'ensemble des **taux d'expression et de présence des différents types de canaux dit TRP**, dans le cas d'une déficience en Dystrophine, est maintenant disponible dans l'article en référence.

Trouver les conditions pour permettre une expression de l'isoforme B de la Dystrophine dans le cœur des patients atteints de cardiomyopathie de type 5' -XLDC. Contrairement à l'isoforme M (= Muscle : musculaire) de la Dystrophine, toujours détectable dans toutes les régions du cœur, l'isoforme B (=Brain : cerveau) est en fait sélectivement exprimée dans les cardiomyocytes auriculaires, mais absente dans les ventricules et dans les structures du système de conduction du cœur. Bien que le niveau d'expression de l'ARN messager pour l'isoforme B dans le muscle squelettique de patients dit 5' -XLDC (patients atteints de cardiomyopathie liée au chromosome X en relation avec la Dystrophine) soit trouvé inférieur à celui pour l'isoforme M exprimée dans le muscle pris comme référence de contrôle, il semble suffisant pour éviter qu'un tel muscle manifeste une dystrophie musculaire pathologie. Partant de cette observation **un nouvel axe de thérapie est proposé** à condition de découvrir le mécanisme par lequel l'expression de l'isoforme B de la Dystrophine est silencieuse dans le cœur.



Rationaliser les diverses approches pour améliorer le saut d'exon au niveau du gène DMD est une **stratégie développée en détail dans l'article en référence**. Une illustration permet

schématiquement d'avoir un aperçu sur les multiples techniques mises en œuvre depuis 2010 jusqu'à nos jours et figure ci-contre en intégrant les méthodes les plus récentes dont la référence figure dans ce chapitre. Par ailleurs en 2011 une revue indique [quelques progrès](#) dans le domaine de la thérapie génique. Des travaux résument les approches utilisées pour réaliser [le saut d'exons](#), et plus tard il est indiqué une technique permettant le [saut combiné de plusieurs exons](#). Publié en 2011 [mais disponible seulement maintenant](#), un bilan pour des nouveaux composés chimiques dans le cadre d'une thérapie des patients atteints de DMD. En effet, de petites molécules dont les effets thérapeutiques sont prometteurs dans l'amélioration de la maladie dévastatrice qu'est la DMD sont ainsi indiquées pour leurs propriétés biologiques et moléculaires. Cela permet ainsi de mieux s'adapter aux nouveaux paradigmes de ces traitements qui visent tous à améliorer la vie des DMD.

Préserver l'évolution d'une Dystrophie musculaire (analysée chez la souris mdx) semble possible avec la protéine [Hsp72](#). Ainsi en augmentant l'expression de Hsp72 dans le muscle (par l'administration de BGP-15) il est enregistré un effet important en tant que potentiel thérapeutique pour préserver l'activité de la [SERCA](#) (Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca(2+)-ATPase), en condition de stress et contribuer à une [diminution de la dégénérescence musculaire chez le Duchenne](#). Injecter un adénovirus codant pour la Claudine-5 recombinante en une seule fois. En effet un récent rapport montre que les problèmes cardiaques chez un [animal déficient en Dystrophine pourraient être maîtrisés](#) en stimulant une présence élevée de la Claudine de type 5 dans le cœur. (Application de la stratégie d'une seule injection d'un adénovirus recombinant (rAAV) pour la [Claudine-5](#) pratiquée chez l'animal).

Un bilan de 2012 permet de se faire une idée des **facteurs altérés avec l'âge durant l'évolution de la Dystrophie de Duchenne**. Cette étude montre les limites des diverses échelles d'évaluations préexistantes (« Brooke scale », « Vignos scale » and « PROM of ankle dorsi-flexion »). Cela démontre également la difficulté actuelle pour se référer à des paramètres cliniques fiables qui pourraient refléter les changements fonctionnels de patients atteints de DMD. Ainsi, une approche selon une nouvelle technologie dite « Custom-designed oligonucleotide-based comparative Genomic Hybridization microarray (= array-CGH) s'est avérée être un outil très efficace et fiable de diagnostic. Les nouvelles données qu'il fournit auront certainement de nombreuses implications potentielles dans les 2 domaines que sont : la Cliniques et la Recherche sur la DMD. ([Détails dans l'article en référence.](#)) Dans une **autre étude systématique (juillet 2012) sur la zone particulière de l'exon 51 du gène DMD, impliquée dans de nombreux cas de déficits en Dystrophine**, il apparaît des différences dans la stabilité, la structure et les propriétés des lipides de liaison selon le type de saut d'exon que l'on va réaliser. le bilan de cette étude est consultable sur le lien indiqué. **En juillet 2012, la technique dite « Multiplex ligation probe amplification (=MLPA) »** est une méthode qui fait ses preuves pour obtenir rapidement une bonne identification d'une éventuelle mutation de type DMD ou BMD sur le gène de la Dystrophine.

Transférer le gène codant pour [la protéine PGC1 alpha](#) permet de restaurer la biomasse des mitochondries chez la souris mdx. . Un **nouvel axe de thérapie pour la bonne fonctionnalité de la gestion du NO**, une manière de compenser le défaut observé de mauvais recrutement à la membrane de la NO synthase ? La stratégie serait de sur-activer les transporteurs de la L-arginine, et cela semble donner de bons résultats chez la souris déficiente en Dystrophine. **Contrôle de la transcription des m RNA** codant pour la Dystrophine, ([Nouvelle analyse du DMD locus, en fin 2012.](#)

En 2013, un inhibiteur de l'apoptose cellulaire connu sous le sigle (cIAP1) est en fait un régulateur essentiel de la signalisation des voies canonique et non canonique impliquant le NF-κB. En réalisant chez la souris mdx un double mutant qui n'exprime plus cette protéine dite : **Inhibitor of apoptosis protein 1** (=cIAP1) il est possible de constater un meilleur état général de l'animal, [en particulier une relative amélioration de l'endurance du diaphragme](#). Cette approche est à considérer pour une éventuelle thérapie chez l'homme en considérant la version humaine ([BIRC2](#)). Puis Un nouvel essai à **visée thérapeutique** valide le fait que la **régulation post-transcriptionnelle de l'Utrophine** semble possible en utilisant comme outil le **produit miR-206**.

La possibilité de [favoriser la sur-expression de la protéine A20](#), (régulateur négatif de NF-κB), dans le muscle squelettique de la souris mdx permet d'améliorer la santé des muscles. Cela conduit à une réduction de l'inflammation chronique et de la dégénérescence musculaire. Ces résultats suggèrent que la protéine A20 semble bien être **une cible thérapeutique potentielle** pour améliorer les symptômes de la DMD. **Sur-exprimer l'Intégrine de type alpha** semble toujours chez la souris une stratégie positive pour améliorer un muscle déficient en Dystrophine. Utilisation d'un vecteur de type AAV et la partie codante de l'Intégrine alpha7 humaine le bénéfice de la surexpression de cette entité est rapportée [en détails dans l'article indiqué](#). **Permettre l'expression d'une Dystrophine courte** apporte chez le chien déficient en Dystrophine une relative amélioration de ses performances musculaires. Cette étude analyse les effets de 3 Dystrophine écourtée, comprenant seulement la partie N-terminale, seulement les zones de flexibilités référencées H1, H3 et H4, avec les parties centrales répétitives correspondants aux segments dits (R1, R16, R17, et R24), et finalement le domaine dit « Riche en Cystéines », ([voir détails dans l'article indiqué](#)).

Dans le cadre de la **Dystrophinothérapie la recherche avance**. Ce travail (**Janvier 2013**) rapporte les études avec une nouvelle génération de Pip6-PMO (i.e., **Penetratin internalization peptide 6** conjugué avec PMO (= Phosphorodiamidate Morpholino Oligomers). Cette stratégie et son impact sur la façon dont cela facilite le saut d'exon au niveau cardiaque sont exposés dans ce travail. Une étude sur l'**utilisation des Micro ARN** (=MicroRNAs, abréviation :miRNAs) selon le type de muscle traité montre la complexité de la stratégie à développer pour atteindre tous les Muscles. Principalement 3 muscles, le quadriceps, le diaphragme et le Cœur sont analysés dans cette étude

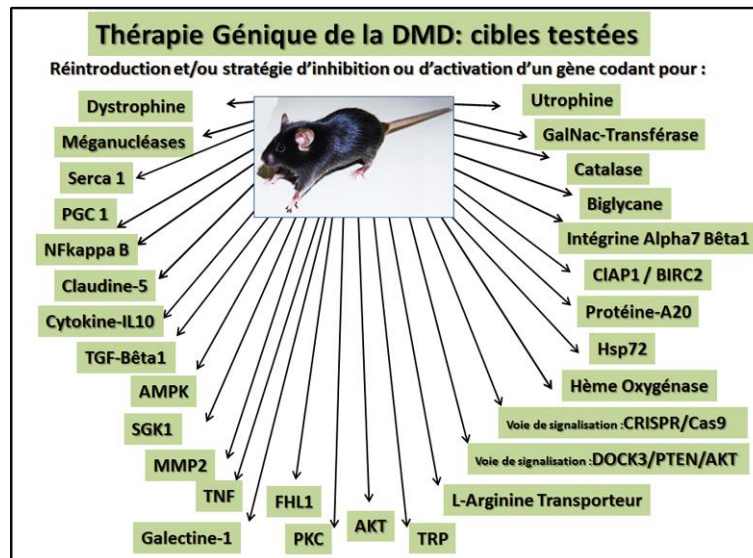
Pour [contrôler la synthèse de l'Utrophine](#), il vient d'être réalisé un promoteur artificiel baptisé UtroUp qui semble d'une bonne efficacité pour stimuler une présence abondante d'Utrophine au sein d'un muscle déficient en Dystrophine. Une [nouvelle étude rapporte](#) qu'il est possible d'obtenir un sauvetage de muscle squelettique dystrophique via l'expression de PGC1-alpha. Ceci s'accompagne d'une expression restaurée de divers composants associés au complexe avec la Dystrophine et favorise la signalisation cellulaire au niveau des cellules satellite. Ainsi Ces nouvelles données indiquent également que les effets bénéfiques du transfert de gène PGC-1alpha impliquent des régulations plus complexes que celles de la stimulation de

l'Utrophine ou que la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le stress oxydatif. Un sauvetage de la Dystrophine est proposé selon une stratégie pour les génotypes DMD qui ne sont pas éligibles pour le saut d'exon et qui fait appel à [une approche par trans-épissage](#).

Une cible centrale est proposée [dans le travail indiqué](#) comme étant la kinase dite « Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (=AMPK) pour permettre de mettre en place une nouvelle thérapie de la Dystrophie de Duchenne. Un [nouvel axe de thérapie pour les patients atteints de Dystrophinopathie](#), une alternative à la stimulation de l'Utrophine ? Cas de la protéine de type « FHL1 » (voir sur le site la fiche concernée). L'efficacité du transfert de gène **semble pouvoir être améliorée** via [la plasmaphérèse](#) qui permet d'éliminer l'impact négatif des anticorps AAV sur l'expression de [tels gènes \(exemple les Micro-Dystrophines\) délivrés via le système vasculaire](#). Un lien entre [la physiologie musculaire et la génétique](#): cas de l'analyse des modificateurs de la fonction cardiaque et/ou musculaire.

En 2014, la stratégie d'[introduction post-natale de PGC-1alpha](#) permet de **protéger contre une évolution sévère** de dystrophie musculaire de Duchenne indépendamment de la **présence de l'Utrophine**. Un nouveau vecteur adénovirus -associé [de type JAZZ](#) est testé pour contrecarrer la pathologie dystrophique chez la souris mdx (construction avec le gène de l'Utrophine, [voir détail dans l'article indiqué](#)). La Souris mdx dystrophiques va développer une cardiomyopathie sévère et un dysfonctionnement respiratoire suite à une [ablation génétique de la cytokine IL-10](#), facteur anti-inflammatoire.. En réalisant une [Induction post-natale de PGC-1 \$\alpha\$](#) on va protéger un muscle dystrophique contre une grave dystrophie musculaire indépendamment du taux d'expression de l'Utrophine. Le facteur de croissance dit “ Transforming Growth Factor- β = TGF- β “ est [impliqué dans l'évolution de la pathologie chez les DMD](#) et un oligonucléotide antisens permet de **cibler la neutralisation du récepteur de type 1 du TGF-bêta**. (Voir détail dans la référence indiquée). La modulation du micro ARN-486-dépendante [des voies de signalisation : DOCK3 /PTEN/ AKT](#) améliore la dystrophie musculaire de Duchenne et les symptômes associés. Une administration de SIN va avoir pour [cible potentielle la MMP-2](#) et conduire à une maîtrise de la dégradation de la Dystrophine. Il apparait que **l'Utrophine** possède la [capacité à réguler l'ouverture des canaux ioniques mécano sensibles](#) dans le muscle **squelettique dystrophique**. Une nouvelle stratégie de prévention de la dystrophie musculaire chez la souris par médiation de l'ADN de la lignée germinale avec la correction de la mutation de la Dystrophine via CRISPR / Cas9 ([voir détail dans l'article en référence](#)). Un nouvel axe de thérapie qui apporte une amélioration du muscle de l'animal modèle de la Dystrophie musculaire qu'est le **poisson zèbre**. Cet article présente une amélioration de muscle dystrophique via l'augmentation des voies de signalisation impliquant l'hème oxygénase ([voir schéma de la figure N°1A de l'article en référence](#)). Bilan des effets [thérapeutiques de saut d'exon](#) avec le **Losartan** (voir formule de cet antihypertenseur), sur le muscle squelettique de souris mdx. Une nouvelle approche pour le transfert de gène dans le muscle (technique dite approche « [PiggyBac-mediated](#) » voir détails dans l'article en référence). Test chez la souris sauvage pour évaluer le potentiel **des oligonucléotides antisens** pour corriger la **déficience en Dystrophine** par une [méthode d'épissage alternatif d'exon](#). **Atténuation** de la [fibrose musculaire et augmentation de la force musculaire](#) chez la souris déficiente en Dystrophine dans le cas **d'un déficit en SGK1**. Des études précliniques sur [l'administration intestinale des](#)

[oligonucléotides antisens](#) comme un modèle pour l'administration orale afin de **traiter la myopathie de Duchenne**.



En 2014 on parle aussi de la technique de restauration du cadre de lecture ([Open Reading Frame = ORF](#)) mais aussi de l'utilisation [d'un cocktail d'oligonucléotide](#) antisens ainsi que de [nanoparticules associées permettant](#) leurs délivrance dans la cellule cible. Une version de la **Dystrophine taille longue** totale via un vecteur AVV est disponible en 2014. Le système JAZZ permet de disposer d'un système vecteur pour **sur-exprimer l'Utrophine** chez la souris mdx l'Utrophine. Une nouvelle génération de produit « ZEN » (= [oligonucléotide dédié à une alternative d'épissage](#) avec un groupement naphthyl-azo ; , « **ZENTM** »). Puis sous le terme de la technique « **SSSOs** » utilisant des [oligonucléotides synthétiques capable](#) d'agir au niveau des pré-RNA (Synthetic splice-switching oligonucleotides. Ainsi il est évident que **la panoplie des outils va en augmentant progressivement** et l'illustration plus haut tente de résumer ces approches. Si les nucléotides modifiés sont de plus en plus nombreux, (voir chapitre nouveauté) on peut consulter un travail sur leurs utilisation dans la [fabrication d'oligonucléotides antisens](#). Mais à côté de ces outils il demeure que parfois le fait d'utiliser via des [injections intramusculaire et/ou intrapéritonéales de la Galactine-1](#), petite protéine musculaire de seulement 14 kDa, cela semble s'accompagner d'une amélioration de la pathologie DMD. Un autre schéma récapitulatif chez la souris, illustre les cibles qui ont fait l'objet d'une intervention directe et/ou indirecte pour soit réintroduire soit activer soit inhiber le gène codant les protéines qui figures sur cette représentation.

Un nouveau travail [confirme la potentialité de l' Intégrine Alpha-7](#) (ITGA7) pour sa capacité à améliorer l'état d'un muscle déficient en Dystrophine et en Utrophine chez la souris.

Des bilans et de nouvelles techniques sont répertoriés en 2015. Transduction musculaire **des adénovirus** au niveau des muscles [chez les jeunes chiens adultes modèles](#) de la Dystrophie de Duchenne. Bilan de l'utilisation de gène correcteur médiée par la [thérapie via des vecteurs viraux](#).

Un [transfert du gène PGC-1 \$\alpha\$](#) permet d'**améliorer la fonction contractile** dans un muscle dystrophique et cela même si la progression de la maladie était déjà relativement avancée. Cette étude est un constat sans une explication complète du résultat positif observé.

Toujours en 2015 une nouvelle étude permet d'établir que le [facteur BMP4](#) inhibe la différenciation myogénique des cellules stromales mésenchymateuses issues de la moelle osseuse chez la souris mdx.

- **Chez l'homme**

Depuis 2010 quelques tentatives furent mises en route pour tenter de réintroduire la Dystrophine manquante chez certains patients. **Néanmoins en conclusion finale un frein était donné** pour toutes les stratégies de thérapie génique par l'analyse des résultats sur le traitement de 6 jeunes garçons atteints de Dystrophie de Duchenne. Une étude récente démontre en effet l'importance de bien programmer une thérapie génique de la DMD avec des mini-gènes codant pour la Dystrophine et conçu pour traiter la maladie, car elle documente le fait que le **processus d'immunité contre cette protéine est particulièrement stimulé**. Ainsi cette étude de thérapie génique a conduit à la découverte de nouvelles bases démontrant que même de petites quantités de Dystrophine, qui peuvent être produites naturellement du fait d'un processus d'autocorrection du gène DMD, peuvent déclencher la destruction par les cellules T résidentes dans les cellules musculaires de toute nouvelle forme de Dystrophine produite. Ce processus qui actuellement n'est encore clairement compris, est assimilé à une auto-immunité.

Bilan de quelques thérapies génique effectuées chez le patient DMD			
Produit utilisé	ATALUREN	DRISAPERSEN	ETIPIERSEN
Mécanisme d'action	Mutation codon STOP	Antisens	Antisens
Chimie	Petite molécule	2OMePS oligonucléotide	Morpholino oligonucléotide
Bût recherché	De novo Dystrophine	De novo Dystrophine	De novo Dystrophine
Phase 2 Premiers résultats	Faible taux de Dystrophine	Faible taux de Dystrophine	Taux variables de Dystrophine
Phase 2 seconds résultats	Stabilisation de l'état clinique du patient	Stabilisation de l'état clinique du patient	Stabilisation de l'état clinique du patient
Phase 3 Premiers résultats Test de la marche 6 min	Faible dose = Amélioration 30m Forte dose = Pas d'effet	Pas d'amélioration	

Selon Hoffman et Connor, [Discov Med](#), 2013 Nov;16(89):233-9.

Puis , en 2010 un bilan retrace plus particulièrement les avancées dans ce domaine que le [groupe d'Ozawa a su mettre en œuvre](#) . De même les nouvelles avancées en thérapie, plus particulièrement dans le cadre du [transfert de gène susceptible de réparer](#) est présenté sous forme d'une revue cette même année en y décrivant la stratégie employée.

En 2013 un médicament [en application Clinique, l' Eteplirsen](#) , semble aussi [donner des résultats bénéfiques en restaurant la Dystrophine](#). Cela permet de faire le point sur **les grands essais cliniques** sur [la thérapie de sauvetage](#) d'un muscle déficient en Dystrophine. Un tableau rappelle les approches en cours et plus de détails sont disponibles dans l'article en référence.

Ainsi il semble bien que le chemin vers une [thérapie génique applicable](#) chez l'homme semble une bonne perspective si ce n'est de guérison complète du moins un ralentissement de l'évolution de cette pathologie. La thérapie de la pathologie DMD renoue donc avec [des prévisions optimistes](#).

Des expériences utilisant des [oligonucléotides antisens](#) sont mise en place chez le **Duchenne** et une revue donne un bilan sur des **cellules musculaires atteintes de Dystrophie musculaire**. Des informations sur la meilleure façon d'obtenir le saut d'exon qui [restaure une expression de la Dystrophine](#) dans les cellules musculaire des patients Duchenne sont analysées dans un article qui compile les résultats obtenu jusqu'à nos jours.

Enfin **chronologiquement en 2014**, c'est un travail sur la thérapie génique chez l'homme au sujet des patients DMD (Nouveaux développement de la thérapie génique ciblée voir [figure 2 de l'article en référence](#)). Un Bilan [d'une étude sur la tolérance maximum](#) chez les DMD de l'injection du produit suivant « le Drisapersen » qui est trouvée de 6mg/kg chez des patients DMD en chaise roulante. Ce produit qui est un oligonucléotide 2'-O-méthyl-phosphorothioate, a été conçu pour sauter l'exon 51 (altéré chez ces patients) dans le pré-ARNm de la Dystrophine pour en restaurer un bon cadre de lecture au niveau de l'ARNm. Un complément d'information sur la sécurité d'emplois du [Drisapersen et son efficacité](#) chez le patient DMD sont mises à jour. Une caractérisation clinique des [patients atteints de dystrophie Becker](#) est maintenant bien établie pour sélectionner les cas pour lesquels une issue favorable dans le traitement par saut d'exon peut-être envisagé. Un résultat fonctionnel qui apporte une **atténuation de la Dystrophinopathie chez l'homme** (et confirme chez la souris) est rapporté dans un cas bien particulier **concernant l'exon 5** (Voir [détails dans l'article en référence](#)).

Un autre type d'oligonucléotide le [Drisapersen](#) apparait comme un nucléotide de synthèse capable de [favoriser le saut d'exon 51](#) et une étude sur des patients rapporte [son utilisation en toute sécurité](#).

En 2015, résultat d'une analyse de thérapie chez **les Becker**. (Voir détails dans [l'article en référence](#) ; Phase I / IIa avec **la thérapie génique** via la Follistatine).

Plus **récemment toujours en 2015**, des travaux résumant l'ensemble des [Examens de l'Agence Européenne des Médicaments](#) avec de l'**Ataluren** ([voir formule](#)), pour le traitement des patients ambulatoires âgés de 5 ans et plus dans le cas d'une dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la Dystrophine. Dans ce travail original de [nombreuses versions de Dystrophine humaine tronquée](#) sont étudiées quant à leurs stabilités en vue d'un potentiel essai thérapeutique.

En Mai 2015 une nouvelle étude fait le bilan sur la [thérapie dite du saut d'exon](#). Un article fait le point (**Juillet 2015**) sur la structure et la fonction avec les implications pour les futures thérapies en ce qui concerne le « [complexe Dystrophine](#) ». Une autre revue fait le point sur [les avancées toujours en 2015 sur les connaissances](#) quant à l'organisation membranaire du

complexe macromoléculaire autour de la Dystrophine. Un bilan est aussi fourni sur les approches en Thérapie Génique. Voir en particulier **les 2 schémas respectifs** mis à jour pour l'assemblage de la **Dystrophine** et/ou de l'**Utrophine** et **leurs partenaires à la membrane musculaire** ainsi que le récapitulatif des Dystrophines tronquées avec comme exemple le **saut de l'exon 51**.

De nouvelles données sont mises à jour sur la Dystrophie de Duchenne et en particulier les [nouvelles perspectives de thérapies](#) avec ce qui concerne les constructions variées disponibles (Voir large illustration) et efficaces, et un résumé pour la distribution plus précise selon le compartiment cellulaire pour les Sarcoglycanes.

La Thérapie cellulaire

Une alternative à la thérapie génétique est la thérapie cellulaire. On recherche alors une cellule saine qui aurait la potentialité de restaurer le muscle. On parle alors des cellules souches dites totipotente et/ou pluripotente qui dans un environnement favorable peuvent se multiplier et redonner des fibres musculaires. La première utilisée sera la cellule du muscle qui répare un muscle blessé la cellule satellite. Une autre alternative est de prendre des myoblastes et de les modifier avant de les réimplanter chez le sujet atteint de Dystrophie musculaire dans le but de corriger cette pathologie. Cette approche, la **thérapie cellulaire** était déjà avec un bilan en évolution positive dès 2009.

- **Chez l'animal**

Pour faire une revue des cellules utilisées depuis 2010, la suite de cette présentation indique chronologiquement les publications les plus prometteuses. En fait le constat est que la stratégie d'[utiliser des cellules souches](#) apparaît comme une **perspective thérapeutique des plus prometteuses**. Parmi les cellules souches on comptabilise alors les cellules satellites dérivées du muscle (MDSCs = [muscle-derived stem cells](#)), des cellules souches dont le sigle est [CD34+/45-](#) et/ou [CD34-/45-](#), les [mésiangioblastes](#), cellules promotrices dérivées du tissu mésodermale extravasculaire, des cellules dérivée du muscle et codifiée [CD133+](#), des cellules également dites [mésenchymateuses](#), des cellules souches issues de la [moelle épinière](#), avec la possibilité de [reprogrammer la signalisation myogénique](#).

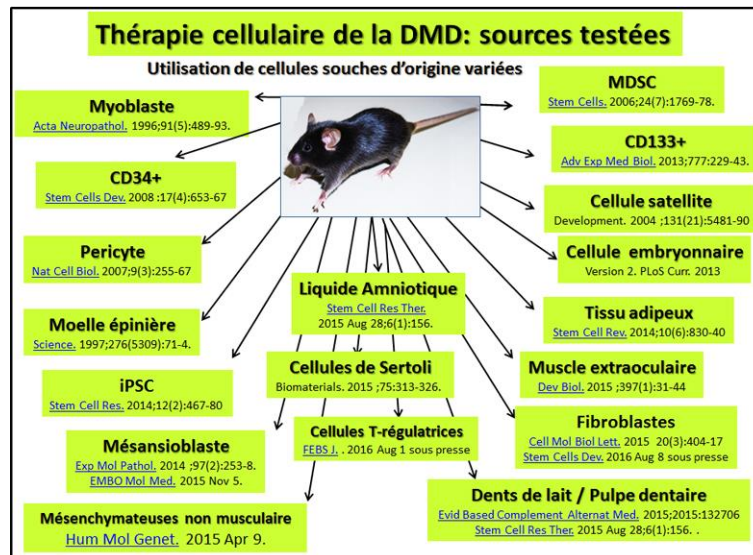
En 2012, la restauration des fibres musculaires exprimant la Dystrophine semble être relativement efficace avec l'**implantation de cellules satellite exprimant une Dystrophine recombinante**. (transplantation de cellules satellites avec un gène codant pour une micro Dystrophine). Une analyse d'un traitement avec des immunosuppresseurs chez le chien déficient en Dystrophine (GRMD = Golden retriever muscular dystrophy dog) permet de mieux évaluer la complexité de leurs applications chez l'homme. L'étude consiste à analyser une association de la Cyclosporine A (dosage immunosuppresseur), et de la Prednisone (2 mg/kg/jour) pendant 7 mois sur des animaux âgés de 2 à 9 mois. ([voir détails dans l'article indiqué ici](#)). Un bilan de 2013 fait résumé l'[état des lieux en ce qui concerne les cellules souches](#). Une avancée dans la **Production de cellules souches embryonnaires** chez la souris pour aider à la **recherche sur la Dystrophie Musculaire de Duchenne**. On peut consulter les données et les perspectives sur [l'utilisation des cellules CD133+](#) dans l'article indiqué. En bilan de ces divers types de thérapies on trouve **dans la littérature en 2013 un survol complet des axes actuellement développés** ainsi que les perspectives pour la future application chez l'homme.

En 2014 l'apport des cellules myogénique serait possible selon une alternative à la méthode jusqu'ici utilisée (divers types d'injections). C'est un autre axe qui est proposé comme pouvant servir à **un nouveau type thérapies**. Il s'agit [d'utiliser des substrats biomimétiques](#). On va alors parler de « **Patches de cellules musculaires** », (= Autocollant médicamenteux sur lequel on a disposé des myoblastes). Ceci va permettre non seulement d'avoir des cellules musculaires que l'on peut utiliser pour l'étude de l'influence de l'ECM en fonction des muscles squelettiques et de la maturation musculaires, mais également pour créer **des patches transplantables de cellules musculaires**. De telles cellules pourront selon les travaux en référence, être utilisées pour le traitement de maladies ou de lésions musculaires chroniques et/ou aiguës.

Simple et efficace une nouvelle stratégie pour obtenir des cellules souches. La **méthode dite «Induced pluripotent stem cells (=iPSCs)»** qui est décrite ici, permet de générer des cardiomyocytes à partir de cellules provenant d'un extrait [d'urine d'un patient atteint de dystrophie musculaire de Duchenne](#) (DMD).

Effets [thérapeutiques des cellules souches de souris dérivées de tissu adipeux](#) et utilisation du [Losartan](#) (antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II) dans le muscle squelettique de souris MDX blessées. Une [nouvelle stratégie émergente](#) consiste ciblant les cellules souches à éditer des gènes cibles pour corriger la myopathie de Duchenne. Ainsi depuis 2014 un tour de vue autour des **diverses sources** de cellules musculaires pouvant être implantées est rapporté dans l'article en référence. Des cellules provenant de la [moelle épinière et qualifiée de cellule souche de type embryonnaire](#) présente des capacités pour améliorer la fonctionnalité motrice du muscle déficient en Dystrophine et en Utrophine.

Désormais il y a de nouvelles stratégies d'[édition génique ciblant les cellules souches](#) pour tenter une thérapie pour la myopathie de Duchenne. Le [tissu adipeux humain](#) et ses dérivés cellulaires de type péricytes permettent d'augmenter la durée de vie chez la souris mdx /J (Voir lignée en détails dans l'article en référence). L'application de cellules [souches mésenchymateuses induites semble un axe de thérapie à exploiter](#) chez la souris et/ou le patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne. Une alternative à la thérapie cellulaire serait d'induire des cellules souches musculaire MuSCs (=Skeletal muscle stem cells) via des [microRNAs de type miR-195/497](#). L'application de cellules [souches mésenchymateuses induites semble un axe de thérapie à exploiter](#) chez la souris et/ou le patient atteint de la dystrophie musculaire de Duchenne. De nouvelles études suggèrent que les cellules satellites et la régénération musculaire sont [sous l'influence de la vascularisation](#) et que la mise en place d'un meilleur réseau vasculaire permettrait une extension du processus de différenciation cellulaire.



En 2015, les **cellules musculaires souches** dites cellules satellites provenant des muscles extra-oculaires (Extraocular muscles (EOMs)), présentent des capacités régénératrices performantes en cas de déficience en Dystrophine. De plus l'activation de cellules souches mésochymateuses non myogéniques au cours de la progression de la maladie chez les souris double mutante (Absence de Dystrophine et d'Utrophine) apporte selon cette étude des perspectives de thérapie favorable.

Analyses *in vitro* et *in vivo* de la reprogrammation des fibroblastes humains et conséquences sur leurs multi potentialités.

Les cellules souches isolées à partir de la pulpe dentaire humaine et du liquide amniotique permettent d'**améliorer l'histopathologie du muscle squelettique** chez la souris mdx / SCID.

Une illustration regroupe les diverses sources de cellules souches qui ont été exploitées dans le but d'une thérapie cellulaire chez la souris.

Par ailleurs, en 2008 comme cela est indiqué plus haut, chez la chien, la tentative d'utiliser comme source de cellules souches d'origine humaine provenant de la pulpe des dents de lait apporta un mieux quant aux performances de ses muscles. **En 2015, un traitement en 3 étapes combinant** l'utilisation des cellules souches provenant des dents de lait semble montrer couplée à de l'acupuncture une meilleure efficacité en ce qui concerne les performances d'un muscle ainsi traité.

En 2015 un bilan sur la **Greffe à long terme** des progéniteurs myogéniques obtenus à partir de cellules souches du tissu adipeux et la régénération du muscle dystrophique de la souris mdx.

Les **cellules T régulatrices** participent également à la régénération du muscle squelettique comme cela est rapporté en 2016 dans un récent travail. Les facteurs de pro-survie visent à améliorer la prise d'une greffe fonctionnelle avec des fibroblastes dermiques pour les convertir en cellules myogéniques dans un muscle dystrophique squelettique.

- **Chez l'homme**

A l'heure actuelle depuis 2010 les études avancées sur les cellules humaines atteintes de dystrophie musculaire et sur la meilleure façon de corriger la déficience en Dystrophine pour ensuite réaliser chez les patients donneurs une tentative de thérapie cellulaire.

En 2014 la méthode semble [au point sur des fibroblastes](#) provenant de 4 patients atteints de DMD et BMD pour générer des lignées de cellules dites iPSC (induced pluripotent stem cells) qui seront capable une fois injectée de réparer le muscle déficient en Dystrophine.

En 2015, une [correction précise du gène codant pour la Dystrophine](#) peut être obtenue pour des patients DMD via **des cellules souches pluripotentes induites de manière spécifique** (Voir détail dans l'article en référence, avec utilisation de nucléases programmable comme TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nuclease), et le système d'endonucléases associé CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat). Une nouvelle étude du [mécanisme conduisant à une cardiomyopathie dilatée](#) montre qu'en utilisant des **cellules souches pluripotentes induites** provenant de patients DMD des résultats encourageant peuvent être enregistrés.

Ainsi nous sommes actuellement dans la phase où même si les [cellules satellites](#), qui sont depuis longtemps considérés comme la population hétérogène de cellules qui est cependant intimement liée aux processus de réparation musculaire, seul les connaissances accumulées nous permettent de penser que **cela va représenter un matériel de choix** pour soigner les patients DMD mais le **chemin est encore long pour une application chez l'homme** avec des chances de réussite. Pour autant, en 2015 une autre revue pointe plus particulièrement [la mise à jour sur les connaissances](#) autour du **transfert de gène et sur les animaux modèles à la disposition de la recherche**.

En résumé depuis plus de 20 ans après la découverte du locus du gène dont l'altération est responsable de la Dystrophie musculaire de Duchenne, aucun remède satisfaisant n'est encore actuellement disponible.

Pour autant 2 évidences fondamentales sont établies :

1) C'est la déficience en Dystrophine qui est la responsable primaire de cette pathologie, mais rapidement les recherches sur le sujet vont mettre en évidence que l'on avait au sein de la membrane de la fibre musculaire dystrophique un complexe de protéines important (voir les fiches précédentes), et que ce déficit primaire se traduisait par longue cascade d'événements secondaires

2) Connue depuis Duchenne de Boulogne, la pathologie est bien évolutive. Ceci nous informe sur le fait qu'il existe en fait un message au sein du muscle qui indique l'absence de Dystrophine et cela va progressivement se traduire par la mise en place d'une programmation prédominante de destruction de la fibre musculaire (cycle : fibrose-adipose-nécrose).

C'est ainsi que les cliniciens cherchent à mieux définir chez chaque patient le stade d'évolution de sa pathologie. L'examen clinique doit être bien standardisé avec une biopsie musculaire souhaitable pour **établir les déficits secondaires** (Techniques faisant appel à l'Histo-Immuno-Détections sur coupe au cryostat, et au Western blots sur extrait musculaire provenant d'une biopsie) et en complément le diagnostic génétique. Par ailleurs il y a développement des tests non-invasifs, comme la méthode d'estimation de la force des muscles du patient par le test de l'**affaiblissement de la marche** lorsque cela est possible. C'est ainsi

qu'un travail de recherche dans ce domaine propose une approche utilisant la technique des ultrasons pour apporter **une perspective d'aide au diagnostic de la DMD**.

Mais il se développe aussi de plus en plus **des procédures d'imagerie non invasive** qui seront progressivement importante pour permettre de suivre les effets de la thérapie avec les cellules souches par exemple. Dans une autre étude sur la dystrophie musculaire (DM), des nanoparticules d'oxyde de fer super paramagnétiques ont été utilisés pour visualiser des mésoangioblastes in vivo avec l'IRM comme cela est expliqué **en détail dans l'article en référence**.

Parmi d'autres approches non invasives il faut citer **l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique** qui semble aussi bien être une technique prometteuse et tout à fait adéquate pour déterminer la fonction cardiaque dans des modèles murins comme la Dystrophinopathie. De plus son utilisation permet d'avoir un outil non invasif pour évaluer l'effet des thérapies potentielles chez des animaux modèles avant et après traitement.

Combinaison de plusieurs stratégies

Plusieurs stratégies peuvent être combinées comme une [thérapie cellulaire après un traitement spécifique avec un facteur de croissance](#) (growth factor beta1 = **TGF-beta1**), où comme [le blocage de la Myostatine et l'injection de cellules souches](#).

Il peut aussi être envisagé e combiner **le corticostérol et la gentamicine**. Dans le domaine du **gène codant pour la Dystrophine** et de la possibilité d'un **saut d'exon (U7-DYS)** la **combinaison avec l'inhibition de la synthèse de Myostatine** conduit à des résultats très prometteurs.

En 2011 une étude combine l'utilisation **des myoblastes** en leur attribuant une capacité supplémentaire. Annuler l'activité de la Myostatine (**MSTN**) avec une stratégie utilisant un mutant du récepteur négatif dominant (mutant de **ACVR2B**= dnActRIIB), favorise la **transplantation de myoblaste humain** dans le cas de déficience en Dystrophine

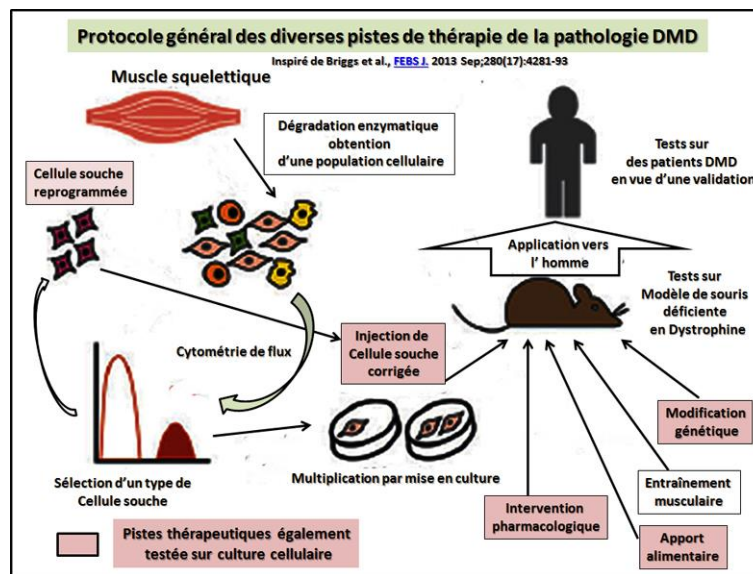
En 2013, combiner la stimulation de IGF-1 avec l'injection de cellules mésenchymateuses va favoriser une certaine récupération de la fonction musculaire (cas de la souris déficientes en Lama-2 = lignée dy/2j).

Le fait de réaliser [une co-livraison d'une Micro-dystrophine et de la Follistatine](#) semble permettre d'obtenir une restauration de la fonction musculaire chez des modèles animaux âgés de la DMD.

En 2014, la [concomitante activation](#) de la voie de signalisation TGF-Bêta1 /Smad3 et du processus de dégradation par le système Ubiquitine / protéasome dans le cadre du muscle lent et de la présence de Dystrophine. Les Effets [thérapeutiques des cellules souches de souris dérivées de tissu adipeux](#) et utilisation du [Losartan](#) (antagoniste synthétique oral des récepteurs de l'angiotensine II) dans le muscle squelettique de souris MDX blessées permet d'enregistrer de meilleures performances contractiles.

En 2015, combiner 2 produits, d'une part du **dinitrate d'isosorbide** et d'autre part de l'**ibuprofène** apparaît comme une nouvelle approche thérapeutique pour les dystrophies musculaires: les résultats des études engagées [chez des volontaires sains en phase I](#) est disponible dans l'article en référence. Une alternative à une simple stratégie pharmacologique avec un seul produit serait de co-administrer à un patient DMD d'une part du [Deflazacort et d'autre part de la Doxycycline](#), un rapport indique un effet potentiel favorable à une amélioration musculaire. Toujours pour obtenir un traitement pouvant conduire à un meilleur résultat [il semble possible de combiner](#) à un stade développemental précoce de la souris (néonatal), une inhibition de l'expression de la Myostatine avec un saut d'exon pour obtenir la restauration de la Dystrophine, (voir détails dans le travail en référence).

Bilan



En 2013, un [bilan sur les approches thérapeutiques](#) chez les DMD était disponible dans l'article en référence. Dès cette date les raisons d'être optimiste au sujet des approches génétiques sont donc à l'ordre du jour. En s'inspirant de [l'illustration qui figure dans l'article en référence](#) actuellement que ce soit à partir d'un muscle ou par le biais direct d'études chez l'animal modèle (la plupart du temps la souris mdx), tout suit un protocole qui va d'une étude fondamentale de son analyse avant d'envisager la moindre application chez l'homme et cela concerne l'ensemble des stratégies de thérapies présentées au-dessus comme le résume ce diagramme.

Une revue en 2013, donne 4 stratégies de traitement ciblés vasculaires pour améliorer la qualité de vie des DMD et discute les différents mécanismes impliqués et indique le potentiel de pertinence clinique associée à chaque traitement. Les 4 stratégies portent sur :

- 1) Une action en relation avec la vasorelaxation par inhibition pharmaceutique soit de la Phosphodiésterase 5 (PDE5) ou l'enzyme de conversion (ACE),
- 2) Une stratégie pour augmenter la densité du réseau vasculaire sous-jacent en induisant l'angiogenèse, soit par remise directe du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) soit par la régulation négative du type de leurre-récepteur VEGF 1 (VEGFR-1 ou Flt-1)

3) Une approche dite « pro-angiogénique » pour limiter le déclin lié à l'âge de la quantité de souche dite cellule satellite (SC)

4) Une approche similaire mais dite « pro-myogénique » pour favoriser par l'expansion de la réserve de cellule souche située proche des vaisseaux.

L'[article en référence donne 2 schémas](#) didactiques en couleur, pour illustrer ces diverses approches.

Depuis le début 2015 des données nouvelles

En 2015 il existe de nouveaux défis et des espoirs qui reposent sur la [synthèse de Chromosomes humains artificiels](#) pour enfin proposer une thérapie fonctionnelle de la myopathie de Duchenne.

La thérapie génique pour les maladies musculaires héréditaires sont de plus maintenant envisagée comme [une stratégie commune](#) ou l'on va réunir les approches en génétique et la médecine de réadaptation personnalisée. En guise de conclusion, un commentaire de 2015 indique clairement que les nouvelles études suggèrent fortement que la pathologie DMD est en fait une maladie très complexe et multiforme. Cela met en évidence la nécessité d'une combinaison de différentes stratégies thérapeutiques qui ciblent certes la population générale des patients, mais dans certains cas il **faudra aussi une approche individualisée** basée sur des informations phénotypique, génétique et épigénétique spécifiques.

Un nouveau traitement (JUIN-2015) en utilisant la technique LLLT ([Low-Level Laser Therapy](#)) semble apporter un mieux vis à vis de la réponse à l'inflammation et au stress oxydant, mais aussi quant à une meilleure régénération musculaire. Voir détail dans le travail en référence.).

En fait même si des mises à jour figurent dans les divers chapitres présentés plus haut la fiche « Dystrophine (Nouveautés) » est à consulter pour les avancées récentes qui peuvent apporter une **aide pertinente** aussi bien du côté de l'aide au diagnostic et des **nouvelles connaissances et stratégies de thérapies** que sur les **concepts nouveaux acquis sur le rôle et la fonction de la Dystrophine** elle-même.

Un nouveau document discute les [progrès récents et les orientations futures des études sur les DMD](#) avec une analyse des modèles animaux volumineux tels que les chiens et les modèles porcins.

Un [nouvel effet thérapeutique](#) de la simvastatine ([voir formule et action](#)) révélé par l'analyse de une amélioration fonctionnelle dans le cas de la dystrophie musculaire avec déficience en Dystrophine.

De plus, A l'aide des oligonucléotides anti-sens (AON), il est possible de [moduler l'épissage des ARNm correspondant aux pré-exons mutés](#) et de les éliminer pour ensuite **rétablir un cadre de lecture correct de la Dystrophine**. Dans ce travail des cellules souches CD133+ humaine sont clonées avec un lentivirus correspondant à un AON internalisé pour agir comme un transporteur vésiculaire capable de la libération d'exosomes via des AONs pour

restaurer la présence d'une Dystrophine tronquée et être ainsi une nouvelle voie de thérapie du gène DMD défectueux (voir détails dans l'article en référence).

En 2015, une [méthode originale est décrite en détail dans ce travail](#), il s'agit d'utiliser des cellules souches dites « induced pluripotent stem (iPS) cell » en y intégrant un le système CRISPR-Cas9, (Voir l'article en référence).

Cette approche propose d'augmenter par une électroporation l'[efficacité des oligonucleotides permettant un changement d'épissage](#) au niveau de la Dystrophine en analysant soigneusement les effets de la technique sur un muscle normal versus un muscle Dystrophique. Il s'agit ici d'utiliser plus particulièrement un ADN synthétique défini comme un Acide Nucléique Peptide (PNA = Peptide Nucleic Acid) qui va mimer une molécule d'ADN. Dans un autre travail on va trouver une nouvelle évaluation des [2'-désoxy-2'-fluoro oligonucléotides antisens](#) (AONs) pour favoriser le saut d'exon dans la myopathie de Duchenne.