

Les plus récentes avancées depuis Septembre 2025

Cette investigation indique que [dans un usage à court terme, le déflazacort administré quotidiennement diminue la perméabilité membranaire et augmente la force maximale chez les souris mdx.](#) Le déflazacort est un corticostéroïde approuvé par la FDA pour le traitement de la DMD, et le traitement des souris dystrophiques avec du déflazacort réduit l'inflammation et améliore la régénération musculaire. On ignore si le deflazacort protège contre les lésions induites par la contraction chez les souris mdx. Pour répondre à cette question, des souris mdx adultes ont reçu 1,2 mg/kg de deflazacort par jour par gavage oral pendant 3 ou 8 à 9 semaines et ont été comparées à des souris mdx traitées par véhicule et à des témoins de type sauvage pour diverses mesures de la susceptibilité aux lésions. **Les traitements de 3 et 8-9 semaines au déflazacort ont tous deux réduit l'accumulation de colorant bleu d'Evans (EBD) in vivo par rapport aux témoins traités par véhicule, mais la réduction était nettement plus importante (58 % contre 26 %) après un traitement à court terme.** De plus, pour les muscles dorsiflexeurs évalués in situ, le traitement de 3 semaines au deflazacort a considérablement augmenté la production de force isométrique, et la diminution de la force induite par une seule contraction d'allongement a été réduite de plus de 50 % par rapport aux témoins traités par véhicule. À l'aide de préparations de muscles lombricaux ex vivo, il est alors constaté que les niveaux d'accumulation de calcium entre les contractions étaient significativement corrélés à la diminution de la force lors de contractions isométriques répétées chez toutes les souris traitées au déflazacort, et une tendance à une accumulation anormale de calcium plus faible a été observée après 3 semaines de traitement. Étant donné que certains effets protecteurs ont été réduits ou absents dans un modèle préclinique de DMD avec un traitement stéroïdien à long terme, ces données fournissent des preuves importantes de l'utilisation bénéfique du déflazacort à court terme.

Ce travail [indique qu'il faut se battre pour chaque battement](#) : **traitements cardiaques dans la dystrophie musculaire de Duchenne.** . À mesure que la maladie progresse, l'atteinte cardiaque devient une cause majeure de morbidité et de mortalité. À l'adolescence ou au début de l'âge adulte, de nombreux patients développent une cardiomyopathie dilatée et des arythmies. **Tout comme les muscles squelettiques, le muscle cardiaque des patients atteints de DMD manque de dystrophine et subit des changements dégénératifs similaires,** conduisant finalement à une dilatation ventriculaire, un dysfonctionnement systolique et une insuffisance cardiaque. Le dépistage précoce et la prise en charge proactive de la dysfonction cardiaque sont essentiels pour optimiser les résultats. Malgré des progrès significatifs et des décennies de recherche, un remède définitif à la DMD reste difficile à trouver. À l'occasion de la Journée mondiale de sensibilisation à la maladie de Duchenne, cette revue met en lumière les stratégies thérapeutiques actuelles et émergentes susceptibles de transformer les soins cardiaques dans la DMD et d'améliorer la vie des personnes touchées.

Cette analyse indique [des altérations neurophysiologiques centrales chez les souris mdx dystrophiques sont corrélées à une réduction des niveaux hippocampiques du ligand endogène du récepteur NMDA, le D-aspartate.](#) Les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) peuvent présenter des troubles neurocomportementaux et cognitifs, y compris des symptômes psychiatriques, en raison de l'absence de dystrophine pleine longueur (Dp427), souvent accompagnée de déficiences en isoformes plus courtes. L'absence de dystrophine affecte les processus neurophysiologiques dès la phase utérine, ce qui a un impact sur les circuits neuronaux dans des régions du cerveau telles que le cortex préfrontal, l'hippocampe et le cervelet. Cela entraîne une réduction de la transmission GABAergique inhibitrice et une altération de la signalisation glutamatergique hippocampique. Le déséquilibre qui en résulte entre les entrées inhibitrices et excitatrices contribue aux déficits neurodéveloppementaux et cognitifs observés dans la DMD. Des études récentes ont mis en évidence des corrélations entre les taux sériques de D-aspartate et de D-sérine, ligands endogènes des récepteurs glutamatergiques, et des pathologies telles que la schizophrénie, l'amyotrophie spinale et le vieillissement. De plus, dans une étude clinique récente, nous avons signalé une dérégulation générale des acides aminés D-/L connus pour moduler la neurotransmission glutamatergique dans le sérum des patients atteints de DMD, avec des corrélations significatives entre l'atrophie musculaire, les troubles moteurs et les altérations des taux de L-glutamate et du rapport L-glutamine/L-glutamate. Pour approfondir cette question, il est alors mené une analyse neurochimique approfondie à l'aide d'une chromatographie liquide à haute pression afin de mesurer les niveaux des mêmes acides aminés D-/L dans différentes régions du cerveau, la moelle épinière et le sérum du modèle murin mdx de la DMD. Ces résultats ont révélé une réduction significative des niveaux prénataux de D-aspartate et des niveaux postnataux d'acides aminés L spécifiques dans l'hippocampe des souris dystrophiques par rapport au type sauvage. Chez les souris mdx adultes, nous avons également observé une diminution presque significative des niveaux de D-sérine dans l'hippocampe et une réduction significative des niveaux de D-aspartate dans la moelle épinière. Cette étude fournit la première preuve d'un lien potentiel entre le dysmétabolisme des acides aminés D/L dans l'hippocampe et les altérations neurophysiologiques décrites. Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour valider cette hypothèse, les mécanismes proposés ici permettent de mieux comprendre comment les déséquilibres en acides aminés peuvent contribuer aux déficits neurologiques et cognitifs associés à la DMD, ce qui justifie le développement de futures stratégies thérapeutiques ciblées.

Cette étude présente [les Lignes directrices chinoises sur la prise en charge multidisciplinaire de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une myopathie récessive liée au chromosome X causée par des mutations du gène de la dystrophine. Elle se divise en plusieurs stades selon la progression de la maladie : présymptomatique, ambulatoire précoce, ambulatoire tardif, non ambulatoire précoce et non ambulatoire tardif. Certains patients présentent des retards de développement cognitif non progressifs au stade présymptomatique. Les patients atteints de DMD développent progressivement une ostéoporose, une cardiomyopathie, une diminution de la fonction respiratoire, un retard pubertaire et des symptômes gastro-intestinaux à mesure que la maladie progresse. Les stratégies de prise en charge multidisciplinaire requises varient selon les différents stades de la maladie. Afin de normaliser la prise en charge multidisciplinaire de la DMD, il fut créé le Comité de rédaction des lignes directrices sur la DMD sous l'égide de la branche des maladies rares de l'Association médicale chinoise. En combinaison avec les questions soulevées par les patients lors de multiples consultations, des experts en neurologie musculaire ont rédigé les lignes directrices sur la DMD en se basant sur des preuves cliniques

publiées, les pratiques actuelles et les recommandations d'experts. Un consensus a été atteint sur les recommandations de bonnes pratiques pour la prise en charge de la DMD après de longues consultations avec des spécialistes de plusieurs disciplines concernées. Les recommandations qui en ont résulté ont été approuvées par la branche des maladies rares de l'Association médicale chinoise. **Ces lignes directrices fournissent des recommandations pratiques et raisonnables à tous les professionnels de santé et soignants impliqués dans la prise en charge de la DMD, garantissant ainsi que les patients puissent bénéficier d'un traitement et de soins médicaux de haute qualité dans tout le pays.** Elles servent également de référence aux fonctionnaires impliqués dans la prise en charge de la DMD.

Cette étude montre [des Troubles neurologiques dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **revue exhaustive.** La dystrophie musculaire de Duchenne, forme la plus répandue de dystrophie musculaire, se caractérise par des complications neurologiques, notamment des troubles cognitifs, des troubles neuropsychiatriques et l'épilepsie. **Des examens d'imagerie cérébrale ont mis en évidence des altérations structurelles du cerveau, des troubles hémodynamiques et une dérégulation métabolique chez les personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.** Ces troubles neurologiques sont principalement attribués à un déficit cérébral en dystrophine et aux anomalies moléculaires/cellulaires en aval qui en découlent, notamment une altération de l'équilibre excitation-inhibition, une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, une dérégulation du calcium et une neuroinflammation. Les stratégies thérapeutiques actuelles se concentrent sur deux méthodes principales : (1) améliorer l'expression cérébrale de la dystrophine tronquée ; (2) traiter les conséquences en aval de la perte de dystrophine. Cette revue synthétise la littérature récente.

Cette nouvelle analyse [indique une Évaluation de la déformabilité des muscles squelettiques pendant la paralysie clinique dans l'EAE, un modèle murin de sclérose en plaques.](#) La sclérose en plaques (SEP) et son modèle murin, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), sont des maladies neurodégénératives associées à une inflammation et à une démyélinisation du système nerveux central, entraînant souvent de graves déficits moteurs, notamment une paralysie progressive et une spasticité. **Bien que les aspects neurologiques de la SEP et de l'EAE soient largement décrits, l'influence de la progression de la maladie sur la structure et la mécanique des muscles squelettiques reste un domaine largement inexploré.** Dans la présente étude, il est alors évalué la déformabilité des muscles squelettiques pendant la paralysie induite par l'EAE à l'aide d'un microscope à force atomique (AFM), d'un examen histologique et d'une analyse de l'expression de la dystrophine et de la laminine en relation avec la gravité de la maladie EAE. Les mesures nanomécaniques ont montré une réponse biphasique des muscles des membres antérieurs : une augmentation précoce de la rigidité musculaire au début de la maladie, une diminution marquée au pic de la maladie, puis une augmentation ultérieure dans la phase chronique. Les muscles des membres postérieurs ont révélé une progression similaire mais plus progressive de la rigidité. Cette étude a révélé des altérations de l'histologie des muscles squelettiques dépendantes de la phase de la maladie, avec des changements dans la section transversale des fibres musculaires, la présence de fibres avec des noyaux situés au centre et une accumulation accrue de collagène, en particulier dans les phases aiguë et chronique. Des études par immunofluorescence et Western blot ont révélé une diminution de l'expression de la dystrophine et de la laminine, en particulier dans la phase chronique de l'EAE, ce qui suggère que la désorganisation du cytosquelette et le remodelage de la matrice extracellulaire sont des facteurs contributifs. Ces résultats démontrent que la paralysie liée à l'EAE comprend des

changements biomécaniques et structurels progressifs dans les muscles squelettiques, exacerbant l'incapacité motrice. La compréhension des conséquences musculo-squelettiques d'une maladie de type SEP pourrait fournir une vue d'ensemble plus complète de la pathologie de la maladie et pourrait motiver des stratégies thérapeutiques ciblant l'intégrité musculaire ainsi que la réparation neuronale.

Cette analyse présente [une thérapie combinatoire à base d'oligonucléotides pour améliorer la restauration de la dystrophine et la santé musculaire en cas de déficit en dystrophine](#). Malgré la sécurité avérée de la thérapie par oligomères phosphorodiamidate morpholino (PMO) ciblant la dystrophine, la mauvaise administration des PMO limite l'efficacité de cette thérapie génique visant à restaurer la dystrophine dans le cas de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). **La myogenèse limitée et la fibrose excessive dans la DMD sont des caractéristiques pathologiques qui contribuent à la faible efficacité des PMO.** Il est ainsi montré que le modèle murin de DMD sévère (D2-mdx) reproduit non seulement ces caractéristiques pathologiques de la DMD, mais reflète également le déficit de restauration de la dystrophine induit par les PMO. L'activité élevée du facteur de croissance transformant β (TGF- β), qui est une caractéristique commune des muscles des patients atteints de DMD et des souris D2-mdx, limite la myogenèse et provoque une fibrose. Il est alors développé un PO ciblant le TGF- β (TPMO) qui, utilisé de manière aiguë, a réduit l'activité et la signalisation du TGF- β des macrophages dans le muscle dystrophique, amélioré la régénération musculaire et renforcé la restauration de la dystrophine lorsqu'il était utilisé en association avec un PMO de saut d'exon de la dystrophine (DPMO). L'utilisation chronique de cette thérapie combinée à base de PMO chez des souris D2-mdx a réduit la fibrose musculaire et la perte musculaire, permis la restauration de la dystrophine dans les muscles squelettiques et le cœur, et conduit à une amélioration globale de la fonction musculaire squelettique. Cette approche tire parti de la sécurité de la thérapie à base de PMO et représente le premier traitement combiné à base de PMO pour la DMD qui améliore simultanément la restauration de la dystrophine, réduit la fibrose et atténue les déficits myogéniques afin d'améliorer en fin de compte la santé et la fonction des muscles dystrophiques.

Ce nouveau travail porte sur [la thérapie génique double S100A1 et ARC pour le traitement de la cardiomyopathie liée à la DMD](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie mortelle des muscles striés chez l'enfant, causée par la perte de dystrophine, pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. La cardiomyopathie est la principale cause de décès chez les personnes atteintes de DMD, et il existe un besoin clinique important non satisfait en matière de traitements efficaces contre la cardiomyopathie liée à la DMD. Ce travail a étudié les approches de thérapie génique à base de virus adéno-associés (AAV) pour traiter la cardiomyopathie liée à la DMD par surexpression des protéines de liaison au calcium S100A1 et du répresseur de l'apoptose avec domaines de recrutement des caspases (ARC). **À l'aide du modèle murin D2-mdx, qui présente une forme sévère de DMD, nous avons identifié que la thérapie génique S100A1 améliore la dysfonction diastolique associée à la cardiomyopathie DMD, tandis que la thérapie génique ARC prolonge la survie.** La combinaison de S100A1 et d'ARC dans un seul vecteur bicistronique améliore les résultats cardiaques à long terme des souris D2-mdx, le développement de l'insuffisance cardiaque causée par l'expression de la micro-dystrophine, et présente une innocuité via l'administration intracoronaire dans un modèle canin de DMD. De plus, la thérapie génique S100A1-ARC offre des avantages fonctionnels lorsqu'elle est exprimée dans le muscle squelettique D2-mdx.

Ensemble, ces résultats indiquent que la thérapie génique S100A1-ARC représente un traitement efficace pour la cardiomyopathie DMD et pourrait être efficace dans le traitement d'autres formes de cardiomyopathie et de pathologies musculaires.

Cette analyse présente [un Diagnostic réévalué dans un cas de myocardite persistante - rapport de cas](#). Dans ce cas, une interaction entre le syndrome de Klinefelter et la dystrophie musculaire est démontrée, protégeant potentiellement notre patient contre un phénotype plus agressif de dystrophie musculaire de Duchenne. **En l'absence de résolution des symptômes, la réévaluation de son état, les examens complémentaires et la prise en compte de ses antécédents médicaux multisystémiques amènent à réaliser des tests génétiques qui ont permis d'établir le diagnostic correct.**

Cette analyse récente [porte sur des modèles cellulaires cardiaques et animaux pour la dystrophie musculaire de Duchenne à l'ère de la thérapie génique et de la médecine de précision](#). Les cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients et les modèles animaux qui imitent les mutations spécifiques aux patients ont considérablement contribué à l'avancement de la médecine de précision basée sur les profils génétiques individuels. **À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique approuvé pour la cardiomyopathie liée à la DMD, qui reste l'une des principales causes de décès chez les patients atteints de DMD.** Par conséquent, le développement de traitements cardiaques efficaces représente une étape cruciale dans la recherche sur la DMD. Dans cette revue, il est ainsi présenté un aperçu des modèles cellulaires et animaux essentiels utilisés dans la recherche sur la DMD, en mettant particulièrement l'accent sur le cœur. Il est alors décrit leurs principales caractéristiques, leurs avantages et leurs limites. Il est considéré qu'une intégration complète et stratégique de ces modèles, basée sur une compréhension claire de leurs forces et faiblesses respectives, sera importante pour faire progresser le développement et l'application clinique de traitements ciblés pour la cardiomyopathie DMD.

Avec cette analyse on dispose [d'une étude récente sur l'essor des modèles murins pour la dystrophie musculaire de Duchenne et les évaluations thérapeutiques](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire grave liée au chromosome X, caractérisée par l'absence de dystrophine fonctionnelle, entraînant une perte musculaire progressive responsable d'une insuffisance cardiorespiratoire et d'un décès prématuré. Si les modèles murins, canins et porcins ont longtemps soutenu la recherche préclinique sur la DMD, chacun présente des limites en termes de gravité du phénotype, de pertinence translationnelle, de coût ou d'acceptabilité éthique. **L'émergence de modèles de rats DMD génétiquement modifiés marque une avancée majeure, offrant une plateforme intermédiaire qui combine une manipulation pratique, des caractéristiques robustes de la maladie et une précision de la trajectoire de la maladie chez les patients humains.** Les modèles de rats présentent une pathologie squelettique et cardiaque précoce, progressive et grave, y compris une régénération musculaire altérée due à la sénescence des cellules satellites, qui reflète étroitement la pathologie des patients. La transcriptomique in vivo à noyau unique a encore mis en évidence la complexité de la fibrose, de l'inflammation et du dysfonctionnement des cellules souches dans les tissus affectés. Il est important de noter que les modèles de rats atteints de DMD se sont révélés précieux pour les études thérapeutiques précliniques, notamment les thérapies géniques et par saut d'exon, les interventions à base de

petits composés ou de cellules, et les stratégies ciblant la sénescence. Ils ont également permis d'étayer des critères d'évaluation fonctionnels, histologiques et moléculaires alignés sur la pratique clinique. Il est important de noter que les lignées de rats atteints de DMD ne sont pas uniformes sur le plan phénotypique. Les variations dans le type de mutation, l'implication d'isoformes spécifiques de la dystrophine, le saut spontané d'exons et le contexte génétique entraînent des différences dans l'apparition de la maladie, sa gravité, l'atteinte des organes et la survie. Ces distinctions influencent la pertinence de chaque modèle pour les stratégies thérapeutiques de précision. Les modèles précliniques de rats atteints de DMD constituent donc un outil complémentaire puissant qui s'inscrit dans un continuum de modélisation visant à faire progresser la compréhension des mécanismes pathogènes, la découverte de biomarqueurs et la recherche translationnelle. Leur adoption progressive accélérera le développement de thérapies plus efficaces et cliniquement pertinentes pour les patients atteints d'un déficit en dystrophine.

Selon cette étude il existe bien [des Progrès pour la recherche sur la pathogenèse et les stratégies thérapeutiques de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire récessive liée au chromosome X qui se caractérise principalement par une dégénérescence progressive et une nécrose des muscles squelettiques, résultant de mutations du gène de la dystrophine. Les patients atteints de DMD présentent généralement une faiblesse musculaire progressive et une atrophie pendant l'enfance. **À l'heure actuelle, les options thérapeutiques disponibles pour la DMD restent limitées et leur efficacité n'est pas optimale.** Cette revue vise à fournir un aperçu systématique des progrès récents en matière de stratégies thérapeutiques pour la DMD, y compris une analyse des mécanismes sous-jacents aux différentes approches thérapeutiques, les résultats des essais cliniques et leurs applications cliniques potentielles, afin d'informer et de guider la prise de décision clinique.

Ce travail porte sur une [Amélioration de l'administration d'oligonucléotides antisens grâce à une conjugaison chimique basée sur la chimie « click » avec des peptides courts non cationiques conçus pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie neuromusculaire mortelle liée au chromosome X, causée par des mutations par décalage du cadre de lecture dans le gène codant pour la dystrophine. Le 2'-O-méthyl phosphorothioate (2'-OMePS) sert de plateforme d'ARN antisens utilisée cliniquement chez les patients atteints de DMD pour faciliter le saut d'exon et la production d'une protéine dystrophine tronquée en interne, mais fonctionnelle. **L'administration et l'absorption efficaces des oligonucléotides antisens (ASO) par les cellules cibles sont cruciales pour leur efficacité.** Les ASO conjugués à des peptides offrent une plateforme prometteuse de nouvelle génération, dans laquelle un peptide pénétrant dans les cellules (CPP) est lié à la chaîne principale du 2'-OMePS afin d'améliorer l'absorption cellulaire. Nous avons conçu et synthétisé une nouvelle séquence CPP courte non cationique qui peut être efficacement conjuguée à la chaîne principale ASO 2'-OMePS chargée négativement à l'aide

de la chimie click. La conjugaison du peptide principal ETWWK à l'ASO 2'-OMePS a entraîné une internalisation cellulaire significative avec une localisation nucléaire précise de la charge ASO. L'absorption cellulaire a été évaluée dans des cellules C2C12 et des cellules myoblastiques humaines dérivées de patients atteints de DMD par microscopie à fluorescence et cytométrie en flux. De plus, le conjugué ETWWK-ASO synthétisé présente une régulation à la hausse significative de 1,94 fois de la protéine dystrophine dans la lignée cellulaire dérivée de patients atteints de DMD cliniquement pertinente. Ces résultats suggèrent que le peptide identifié est prometteur pour faciliter l'administration de l'ASO au site d'épissage. Cette étude met en évidence la conjugaison efficace des CPP à l'ASO 2'-OMePS chargé négativement grâce à des stratégies de conjugaison sur mesure, et constituera à terme une voie thérapeutique pour les futurs traitements de la DMD basés sur l'ASO.

Avec cette nouvelle étude [on dispose d'une information sur une nouvelle duplication partielle du gène DMD dérivée de l'ARNm identifiée lors d'un dépistage des porteurs par NGS.](#) **Dans cette étude, nous avons rapporté une nouvelle duplication du gène DMD dérivée de l'ARNm identifiée par un dépistage élargi des porteurs (ECS) basé sur le séquençage de nouvelle génération (NGS) chez une femme enceinte, qui n'avait pas été détectée avec précision par le test d'amplification multiplexe par sondes ligaturées (MLPA).** La divergence a été élucidée grâce à l'analyse du point de rupture de la duplication par des expériences de validation supplémentaires. Il a été confirmé que cette variation provenait d'une copie d'ADNc sans intron partiellement transcrite à l'envers d'un ARNm rare transcrit du gène DMD et réinsérée dans une région non codante du chromosome 13. La variation a été classée comme bénigne car le gène DMD est resté intact. Nous recommandons vivement d'analyser les points de rupture avant l'évaluation de la pathogénicité des variations de duplication du gène DMD identifiées dans l'ECS afin d'améliorer la précision des prédictions cliniques et du conseil génétique.

Avec cette étude il est [question du dysfonctionnement lymphatique est lié à la pathogenèse de la maladie dans les modèles animaux de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) L'inflammation chronique dans la DMD exacerbe les complications associées à la progression de la maladie. Étant donné que le système lymphatique joue un rôle crucial dans la régulation et la résolution de l'inflammation, notre objectif principal était d'étudier si les vaisseaux lymphatiques étaient dérégulés dans les muscles squelettiques des animaux atteints de DMD. Nous avons utilisé les modèles murins D2.mdx et canins GRMD (Golden Retriever Muscular Dystrophy), ainsi que des cellules musculaires lymphatiques (LMC) de souris et de rats afin de déterminer le rôle de la dystrophine dans la structure et la fonction lymphatiques des muscles squelettiques. **Les données de séquençage d'ARN unicellulaire provenant de LMC témoins ont montré l'expression de la dystrophine, et les résultats protéiques ont démontré que les isoformes de dystrophine de 427, 140 et 71 kDa étaient détectables dans les LMC des souris témoins, alors que l'isoforme de 427 kDa était indétectable dans les LMC dérivées de**

souris D2.mdx. Les résultats de la microlymphangiographie et de la lymphangiographie par résonance magnétique ont montré une diminution significative du transport lymphatique chez les souris D2.mdx et les chiens GRMD, respectivement. Les vaisseaux lymphatiques isolés du flanc des souris D2.mdx ont présenté une augmentation de la contraction tonique et une diminution significative de la fréquence et de l'amplitude contractiles phasiques, ce qui confirme le dysfonctionnement des vaisseaux lymphatiques. Le profil d'expression génétique et les analyses par immunofluorescence du muscle dystrophique ont révélé une lymphangiogenèse inflammatoire dans le muscle dystrophique. Les tissus musculaires squelettiques qui ont montré une amélioration de leur fonction après un traitement par virus adéno-associé-microdystrophine ont également montré une amélioration significative de la lymphangiogenèse inflammatoire chez les chiens GRMD. Ainsi, ces résultats montrent un lien entre la fonction lymphatique et la pathogenèse de la DMD qui mérite d'être approfondi chez les patients atteints de DMD.

Avec cette nouvelle étude on va disposer [de nouvelles données sur la Thérapie par cellules souches/progénitrices pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Actuellement, de nombreuses thérapies moléculaires visant à restaurer la dystrophine sont entrées en phase d'essais cliniques. Cependant, les bénéfices thérapeutiques de ces stratégies pour favoriser la régénération tissulaire et réduire la fibrose restent limités. La thérapie par cellules souches/progénitrices chez les patients atteints de DMD est une stratégie prometteuse pour favoriser la régénération musculaire, bien que les conditions de transplantation et les prétraitements de nombreux types cellulaires soient encore en cours d'optimisation. Plusieurs types cellulaires aux propriétés et origines variées, tels que les cellules souches/progénitrices myogéniques, les cellules souches mésenchymateuses (CSM) et les cellules souches pluripotentes induites (CSPi), ont été étudiés pour le traitement de la DMD. Les cellules souches/progénitrices myogéniques issues de donneurs sains devraient restaurer le nombre de myofibres ainsi que l'expression de la dystrophine dans les muscles atteints de DMD. **Les CSM issues de divers tissus, dont le cordon ombilical, possèdent des propriétés immunosuppressives et devraient améliorer les phénotypes de la DMD en association avec d'autres thérapies géniques.** Dans cette revue, nous résumerons les défis à relever pour réussir la régénération du tissu musculaire de la DMD et passerons en revue les dernières découvertes en matière de thérapie par cellules souches/progénitrices. Nous nous concentrerons sur le préconditionnement des cellules pour les thérapies de remplacement et le traitement de la niche pathologique afin d'améliorer l'intégration des fibres musculaires.

Au cours de cette analyse il est obtenu [des informations sur l'utilisation, le remboursement et le coût des thérapies ciblées pour la dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\) dans les programmes Medicaid aux États-Unis](#) : **analyse descriptive des tendances de 2017 à 2022.** Au cours de cette période de six ans, le nombre total d'ordonnances pour la DMD a augmenté de manière significative, passant de 643 ordonnances en 2017, lorsque seul l'eteplirsén (Exondys 51®) était disponible, à un pic de 19 855 ordonnances en 2022, incluant les quatre nouveaux médicaments contre la DMD. De plus, le remboursement global a augmenté de près de 2809 %, passant de 22 027 999 dollars américains en 2017 à 640 890 515 dollars américains en 2022. Toutefois, le coût moyen par ordonnance a diminué d'environ 6 %, passant de 34 258 dollars américains en 2017 à 32 279 dollars américains en 2022. Conclusion : **L'augmentation considérable de l'utilisation et des dépenses liées aux**

nouveaux médicaments contre la DMD a imposé une charge importante au budget de Medicaid, soulignant la nécessité de mesures politiques pour gérer la hausse des coûts et maintenir l'égalité d'accès au traitement.

Une récente étude indique une [nouvelle Exploration du rôle de la télémédecine dans la dystrophie musculaire de Duchenne](#) : **avantages et défis**. Des pistes pour améliorer, adapter et faciliter la prise en charge des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne sont encore à l'étude. Ce point de vue, développé par un centre agréé pour la dystrophie musculaire de Duchenne, vise à présenter les options de télémédecine actuelles, spécifiquement adaptées aux patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, et à discuter des avantages et des limites de ces approches dans différents domaines de la santé. **Figurant parmi les premiers centres en Pologne à mettre en œuvre une telle approche, ce centre agréé propose des soins à domicile ciblés grâce à des plateformes numériques et des outils de télémédecine.** De plus, nous explorons le potentiel de la télémédecine pour soutenir différents types de communication à distance, notamment entre professionnels de santé, entre patients et soignants, et entre patients et soignants. Ce modèle a le potentiel d'améliorer considérablement l'accès aux soins spécialisés et d'améliorer la continuité et la qualité de vie des personnes atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne.

Dans cet article on trouve des informations sur [l'augmentation de l'expression musculaire spécifique de JAG1 améliore le phénotype du muscle squelettique chez les souris déficientes en dystrophine](#). Les stratégies thérapeutiques pour la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) nécessiteront probablement des approches complémentaires. Une possibilité consiste à explorer des modificateurs génétiques améliorant la régénération et la fonction musculaires. Les effets bénéfiques de la surexpression de Jagged-1 ont été décrits chez des chiens Golden Retriever atteints de dystrophie musculaire (GRMD) ayant une vie quasi normale, et validés chez le poisson zèbre déficient en dystrophine. **Afin de clarifier la biologie sous-jacente de la surexpression de JAG1 dans les muscles dystrophiques, il fut ainsi généré un modèle murin transgénique (mdx5cv-JAG1) dépourvu de dystrophine et surexprimant JAG1 humain dans les muscles striés.** Les muscles squelettiques des souris mdx5cv-JAG1 et mdx5cv ont été étudiés à 1, 4 et 12 mois. L'expression de JAG1 chez les souris mdx5cv-JAG1 a été multipliée par 3 à 5 par rapport à celle des souris mdx5cv. Par conséquent, les muscles mdx5cv-JAG1 étaient significativement plus volumineux et plus forts que ceux des témoins dystrophiques, et présentaient un nombre accru de myofibres. Les données protéomiques montrent une augmentation de la dysferline dans les muscles mdx5cv-JAG1 et une association de l'histone méthyltransférase Nsd1 avec le phénotype. Ces données corroborent l'effet positif de la surexpression de JAG1 dans les muscles dystrophiques.

- Avec cette analyse on obtient de nouvelles données [sur la voie NSP13 du SARS-CoV-2 interagit avec la voie TEAD pour inhiber la signalisation Hippo-YAP](#). La voie Hippo contrôle le développement, l'homéostasie et la régénération des organes, principalement en modulant l'expression des gènes médiés par YAP/TEAD. Bien que de nouvelles études signalent un dysfonctionnement de la voie Hippo-YAP après une infection virale, ce dysfonctionnement est largement méconnu dans le contexte du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2). Nous avons analysé ici les données de séquençage d'ARN issues de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC-CM) et d'échantillons pulmonaires humains infectés par le SARS-CoV-2, et observé une diminution

de l'expression du gène cible de YAP. **Lors du criblage des protéines non structurales du SARS-CoV-2, il est ainsi constaté que la protéine non structurale 13 (NSP13), une hélicase conservée du coronavirus, inhibe l'activité transcriptionnelle de YAP indépendamment des kinases Hippo LATS1/2 en amont.** De manière constante, l'introduction de NSP13 dans les cardiomyocytes de souris supprime une forme active de YAP (YAP5SA) in vivo. Des études ultérieures sur des mutants de NSP13 ont révélé que l'activité de l'hélicase de NSP13, notamment la liaison et le déroulement de l'ADN, est cruciale pour supprimer la transactivation de YAP dans les cellules HEK293T. Mécaniquement, TEAD4 sert de plateforme pour recruter NSP13 et YAP. NSP13 inactive probablement le complexe de transcription YAP/TEAD4 en remodelant la chromatine pour recruter des protéines, telles que le facteur de terminaison de la transcription 2 (TTF2), afin de se lier au complexe YAP/TEAD/NSP13. Ces résultats révèlent un nouveau mécanisme de régulation de YAP/TEAD et apportent des informations moléculaires sur la régulation de Hippo-YAP après une infection par le SARS-CoV-2 chez l'homme.

Il est question dans cette étude de nouvelles données sur [les Pathologies fonctionnelles et structurales du muscle squelettique d'un modèle de rat atteint de dystrophie musculaire de Duchenne.](#) Les tissus musculaires of dystrophin-déficient Sprague-Dawley muscular dystrophy rat (=MDR) présentaient une perte de dystrophine totale et une teneur réduite en autres membres du complexe glycoprotéique de la dystrophine. Les muscles extensor digitorum longus (EDL) et les diaphragmes MDR présentaient une faiblesse musculaire prononcée et progressive dès l'âge de 3 mois, comparativement aux autres membres de portée sauvages. Les EDL sont également sensibles aux lésions induites par les contractions excentriques. **Les déficits fonctionnels des muscles soléaires étaient moins sévères et étaient associés à un décalage droit de la relation force-fréquence et à un changement de type de fibres musculaires.** Les muscles MDR présentent une histopathologie progressive, incluant des lésions dégénératives, une fibrose, des foyers régénératifs et un dépôt adipeux modeste. **Conclusions :** La MDR est un modèle préclinique de DMD qui présente de nombreuses caractéristiques translationnelles de la maladie humaine, notamment une large gamme dynamique de décréments musculaires, ce qui est très utile pour l'évaluation de thérapies potentielles pour la DMD.

Avec cette analyse on dispose de données sur [l'expression régionale des transcrits et des protéines du gène de la dystrophine dans le cerveau de la souris. Au-delà des symptômes moteurs, les patients atteints de DMD présentent fréquemment des comorbidités cérébrales, liées à la perte des isoformes de dystrophine exprimées dans le cerveau](#) : le plus souvent Dp427 et Dp140, et occasionnellement Dp71 et Dp40. Les modèles murins de DMD, y compris mdx5cv et mdx52, reproduisent des aspects clés du phénotype cognitif humain et récapitulent les principales catégories génotypiques du phénotype cérébral. Cependant, l'expression spatio-temporelle de la dystrophine cérébrale chez les souris reste mal définie, ce qui limite les connaissances sur la manière dont sa déficience perturbe le développement et la fonction du cerveau. Il est alors systématiquement cartographié l'expression de l'ARN et des protéines des isoformes de la dystrophine cérébrale (variantes de Dp427, Dp140, Dp71 et Dp40) à travers les régions cérébrales et les stades de développement chez des souris de type sauvage. Les isoformes de Dp427 étaient exprimées de manière différentielle dans le cerveau adulte, avec Dp427c enrichi dans le cortex, Dp427p1/p2 dans le cervelet, et Dp427m également détecté dans des régions spécifiques du cerveau. Dp140 était exprimé à des niveaux inférieurs à ceux de Dp427 ; Dp71 était l'isoforme la plus abondante à l'âge adulte. Dp140 et Dp71 ont montré des changements développementaux dynamiques, de E15 à P60, suggérant des rôles spécifiques à chaque étape. **Il fut également analysé des souris mdx5cv**

dépourvues de Dp427 et des souris mdx52 dépourvues à la fois de Dp427 et de Dp140. Les deux modèles avaient des niveaux minimaux de transcript Dp427, probablement en raison de la dégradation médiée par un non-sens, et aucun n'exprimait la protéine Dp427. Comme prévu, les souris mdx52 manquaient de Dp140, confirmant leur pertinence génotypique pour la DMD humaine. Cette étude fournit le premier atlas de l'expression de la dystrophine dans le cerveau de souris de type sauvage, aidant à comprendre la base anatomique des comorbidités comportementales et cognitives dans la DMD.

Selon cette étude il [est question d'une Évaluation immunohistochimique de l'infarctus aigu du myocarde](#) : **une revue systématique.** En médecine légale, repérer les signes d'un infarctus aigu du myocarde (IAM) juste après sa survenue reste complexe, surtout en cas de mort subite. L'histologie standard passe souvent inaperçue lors de ces premières heures critiques, car les lésions tissulaires sont trop subtiles pour être décelées. Pour y remédier, il fut alors analysé les recherches (1990-2023) de PubMed et Web of Science, conformément aux recommandations PRISMA. La travail se concentre sur les études utilisant l'immunohistochimie pour identifier les marqueurs d'IAM précoce dans les autopsies humaines et les modèles animaux, notamment dans les six heures suivant l'événement. Cette processus de sélection a permis de réduire de 418 dossiers à 37 articles clés. Nous avons examiné 49 marqueurs au total, mais seuls quelques-uns se sont distingués par un diagnostic fiable : C5b-9, troponines cardiaques, dystrophine et H-FABP, tous présentant une spécificité élevée. Des marqueurs comme S100A1 et IL-15 se sont également révélés prometteurs, tandis que JunB et la connexine-43 se sont révélés moins fiables. Il apparaît que l'immunohistochimie peut apporter une réelle valeur ajoutée à l'identification précoce de l'IAM, notamment grâce à l'utilisation de combinaisons de marqueurs choisis pour leurs forces complémentaires. Cependant, pour que cette approche soit applicable en milieu médico-légal, il fut alors mener davantage d'études sur des échantillons humains et nous mettre d'accord sur des protocoles de laboratoire standardisés.

Selon cette nouvelle étude [le VBIT-4 corrige le dysfonctionnement mitochondrial et réduit la dégénérescence du muscle squelettique](#) dans un modèle sévère de dystrophie musculaire de Duchenne. Une caractéristique pathologique clé de la DMD est le dysfonctionnement mitochondrial induit par une surcharge calcique, qui perturbe la phosphorylation oxydative et déclenche les voies de mort cellulaire. Cette étude démontre le potentiel thérapeutique de VBIT-4, un nouvel inhibiteur du canal anionique voltage-dépendant mitochondrial (VDAC), dans deux modèles murins déficients en dystrophine : la souche mdx légère et la souche D2.DMDel8-34 sévère. L'administration de VBIT-4 (20 mg/kg) a réduit la surcharge calcique mitochondriale, renforcé la résistance à l'induction des pores de transition de perméabilité et amélioré **l'ultrastructure mitochondriale chez les souris D2.DMDel8-34, avec des effets négligeables chez les souris mdx.** Le VBIT-4 a inhibé l'activité mitochondriale et totale de la calpaïne et a réduit les marqueurs de stress du réticulum endoplasmique, suggérant un rôle dans l'atténuation du stress protéotoxique. Cependant, il n'a pas restauré la phosphorylation oxydative ni réduit le stress oxydatif. Les tests fonctionnels ont révélé des améliorations limitées de la force musculaire et de la réduction de la fibrose, exclusivement dans le modèle sévère. Ces résultats soulignent le rôle du VDAC comme cible prometteuse pour la DMD sévère et soulignent le rôle crucial de l'homéostasie calcique mitochondriale dans la progression de la DMD.

Dans cette étude il est présenté comment [réaliser une thérapie à base de cellules iPS pour les troubles musculaires](#). Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) ont été utilisées dans la recherche pour le développement de traitements pour diverses maladies réfractaires en raison de leur potentiel prolifératif et multipotent illimité. Il est envisagé de développer de nouvelles thérapies pour les maladies musculaires réfractaires en utilisant des cellules iPS par deux approches, à savoir la thérapie cellulaire et le criblage de médicaments. Dans cette présentation, on se concentre sur la recherche en thérapie cellulaire. Il fut alors développé une méthode d'induction de la différenciation qui imite les étapes du développement et avons réussi à induire des cellules souches musculaires squelettiques applicables à la thérapie de transplantation cellulaire. Il est ainsi constaté que la transplantation cellulaire dans des souris modèles de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est efficace pour régénérer plus de 10 % des fibres positives à la dystrophine. De plus, certaines des cellules ont été greffées en tant que cellules satellites in vivo, et il est prévu que l'effet thérapeutique se poursuivra pendant une longue période. **En ce qui concerne l'efficacité sur la fonction motrice, nous avons récemment révélé que la régénération des myofibres positives à la dystrophine chez les souris modèles DMD améliore principalement la tolérance à la fatigue musculaire plutôt que la force de contraction maximale in vivo.** Il fut également développé une méthode de différenciation pour induire des cellules stromales mésenchymateuses (MSCs) à partir d'iPSCs. La transplantation de MSC dérivés d'iPSC (iMSCs) dans des souris modèles de dystrophie musculaire congénitale ulrichrome (UCMD) a permis la restauration du collagène de type VI qui a entraîné une amélioration de la régénération musculaire. Fait intéressant, les CSM somatiques telles que les CSM dérivées de la moelle osseuse ou les CSM dérivées du tissu adipeux n'ont pas d'effet thérapeutique même si elles peuvent également restaurer le collagène de type VI par la transplantation. Il est ainsi récemment trouvé l'un des candidats qui est responsable de la régénération musculaire et s'exprime spécifiquement dans les iMSCs.

Dans ce travail il est question [du Développement et des perspectives d'avenir du traitement par saut d'exon pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le développement de traitements pour la DMD favorisant la production de dystrophine ou améliorant la pathologie induite par un déficit en dystrophine est actuellement en cours. Ces traitements sont appelés traitements modificateurs de la maladie et incluent le traitement par saut d'exon utilisant des oligonucléotides antisens (AS-oligo). **Cette thérapie supprime la fonction d'une séquence amplificatrice d'épissage au sein d'un exon grâce à l'AS-oligo et supprime l'exon de l'ARNm, convertissant ainsi une délétion hors cadre (comme dans la DMD) en une délétion dans le cadre et induisant l'expression de la protéine dystrophine fonctionnelle.** En 2016, l'eteplirsén, qui induit le saut de l'exon 51, a bénéficié d'une autorisation accélérée aux États-Unis. Les AS-oligo, qui induisent le saut des exons 45 et 53, sont également actuellement utilisés en pratique clinique. Des oligo-AS induisant le saut d'autres exons devraient être développés à l'avenir, ainsi que des acides nucléiques modifiés plus puissants. Cependant, l'évaluation de l'efficacité de ces thérapies en pratique clinique après l'approbation accélérée reste insuffisante. De plus, de nombreuses questions, telles que l'efficacité d'un traitement précoce et l'association de ces thérapies à d'autres agents thérapeutiques innovants, doivent être prises en compte. Il est donc important de mettre en place un système de suivi de l'efficacité et de la sécurité à long terme des traitements. La mise en place d'un système de diagnostic précoce pourrait également être envisagée. Cette revue décrit le développement et les défis futurs de la thérapie par saut d'exon pour la DMD, ainsi que l'extension de la thérapie par commutation d'épissage (une thérapie utilisant des oligo-AS pour contrôler l'épissage), y compris la thérapie par saut d'exon, à d'autres maladies.

Ce travail concerne plus particulièrement [la Myopathie à desmine de l'adulte chez un patient atteint de sclérose en plaques](#). La desmine est un filament intermédiaire et la mutation de son gène, DES, est principalement responsable d'une myopathie myofibrillaire. Un patient de 26 ans, présentant une faiblesse proximale progressive, a été admis pour une évaluation diagnostique. À l'examen, une baisse de l'acuité visuelle droite et une légère atteinte sensitive superficielle ont été constatées, en plus de la faiblesse proximale des extrémités. Un taux élevé de créatine kinase sérique et des modifications myopathiques à l'électromyographie ont été détectés. La biopsie musculaire a révélé des modifications myopathiques avec des vacuoles immunoréactives à la dystrophine et une légère augmentation de l'endomysium. **L'IRM cérébrale a montré des lésions hyperintenses en T2, certaines avec rehaussement de contraste, compatibles avec une maladie démyélinisante primaire.** Le séquençage de l'ADN de nouvelle génération a révélé une mutation homozygote c.1289-2A>G du gène DES, qui n'avait été rapportée que chez une seule famille auparavant. Bien que l'atteinte du système nerveux central puisse être présente dans diverses maladies musculaires, la cooccurrence de sclérose en plaques (SEP) et de myopathie est très rare. À notre connaissance, il s'agit du premier cas de myopathie liée à la desmine et de SEP.

Dans ce travail il est présenté que [la force musculaire réduite chez les porcs dystrophiques DMDΔ52 est incomplètement restaurée par le recadrage systémique des transcrits \(DMDΔ51-52\)](#). Après stimulation par contraction, le muscle DMD a atteint 62,4 % ($p < 0,05$) et le muscle DMD 67,1 % ($p < 0,05$) de la force maximale absolue du muscle WT, ce qui indique une restauration partielle mais non complète de la force musculaire par recadrage du transcrit DMDΔ51-52. Après normalisation à la racine cubique de la masse corporelle, les valeurs étaient de 70,9 % pour le muscle DMD ($p = 0,05$) et de 65,8 % pour le muscle DMD ($p < 0,05$). Le muscle DMD a montré un taux réduit de contraction ($p < 0,01$); le taux de relaxation a été diminué dans la DMD ($p < 0,01$) et la DMO ($p < 0,05$) par rapport au muscle WT. Après stimulation tétonique, le muscle DMD a atteint 54,7% ($p < 0,001$) et le muscle BMD 80,4% ($p = 0,08$) de la force musculaire WT. Les valeurs normalisées étaient de 62,7 % (DMD ; $p < 0,01$) et 79,3 % (DMD ; $p = 0,08$). Le taux de contraction a été réduit à la fois dans la DMD ($p < 0,001$) et dans le muscle de la DMD ($p < 0,01$), alors que le retour à l'état de repos a été prolongé ($p < 0,001$) uniquement dans la DMD vs. muscle WT. **L'histopathologie et la protéomique n'ont révélé aucune différence significative entre les muscles DMD et WT, alors que des altérations sévères ont été observées chez les porcs DMD.** Conclusions : Cette étude est pionnière dans l'évaluation quantitative de la fonction musculaire squelettique chez les porcs dystrophiques. Il démontre que le saut systémique de l'exon 51 dans la DMD causé par la perte de l'exon 52 DMD restaure partiellement la fonction musculaire mais n'atteint pas les niveaux de WT. Ces résultats mettent en évidence la valeur des mesures dynamiques de la force musculaire comme outil sensible pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques dans le modèle de DMD porcine.

On trouve avec ce travail [une Analyse spatiotemporelle de l'expression de la dystrophine pendant la réparation musculaire](#). Il est ainsi révélé un programme complexe suggérant un contrôle à plusieurs niveaux : la transcription naissante est détectable avant même la fusion manifeste des myoblastes, ce qui suggère que les cellules « paient à l'avance » pour minimiser le retard ultérieur. Pendant la différenciation et la maturation des myotubes, lorsque les besoins en sarcolemmes sont élevés, l'initiation n'augmente que modestement, tandis que la stabilité des transcrits matures augmente considérablement pour générer un nombre élevé de transcrits de dystrophine matures, un état qui persiste jusqu'à la réparation complète, où

l'excès et la dégradation reprennent. Conclusion : **Ces données démontrent que l'ARNm de la dystrophine est en effet principalement contrôlé par le renouvellement, et non par l'initiation** : la dégradation représente donc une cible thérapeutique potentielle pour maximiser l'efficacité d'une restauration même modeste de la dystrophine.

Selon cette analyse on va décrire que le [modèle murin D2.B10-Dmdmdx/J de la DMD présente un déficit mitochondrial sévère non observé chez la souris C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J](#). Bien que les causes génétiques de la DMD aient été étudiées en profondeur, les conséquences énergétiques n'ont pas été bien étudiées sur les modèles animaux. Auparavant, le laboratoire a examiné la fonction mitochondriale dans des modèles murins de myopathie némonienne de gravité variable ; ici, les phénotypes mitochondriaux dans la DMD sont évalués par la comparaison des modèles murins C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J (B10-mdx) et D2.B10-Dmdmdx/J (D2-mdx) plus sévères. Le D2-mdx présente une diminution significative de la respiration mitochondriale, des concentrations indétectables d'ATP, une augmentation du potentiel membranaire mitochondrial et des altérations des activités enzymatiques de la chaîne de transport des électrons. **En revanche, les B10-mdx ne montrent que des phénotypes mitochondriaux légers, y compris une diminution de la teneur en ATP.** La souris D2-mdx a des modificateurs génétiques, y compris LTBP4 et ANXA6, qui ont été montrés pour modifier la sévérité de DMD chez les humains. Cependant, ces modificateurs n'ont pas tenu compte des différences mitochondriales observées chez les souris mdx. Les deux modèles ont été traités par une thérapie génique AAV à la microdystrophine pour évaluer si la restauration de la dystrophine a sauvé les phénotypes mitochondriaux. La thérapie génique a atténué le déficit en ATP chez les souris B10-mdx, mais n'a amélioré que les potentiels membranaires mitochondriaux chez les souris D2-mdx. La cause exacte des phénotypes mitochondriaux D2-mdx reste inconnue, mais les processus secondaires de la maladie qui affectent les phénotypes mitochondriaux doivent être pris en considération lors du choix d'un modèle animal pour les études de DMD.

Cette investigation concerne [une Application des critères d'éligibilité du groupe de travail N-of-1 du consortium international de recherche sur les maladies rares \(IRDiRC\) pour les thérapies individualisées cas d'usage : dystrophie musculaire de Duchenne](#). Le domaine de la thérapie par acides nucléiques progresse dans les maladies rares, avec de multiples modalités thérapeutiques réglementaires approuvées. Comme ces approches thérapeutiques sont programmables, elles offrent également la possibilité de développer des thérapies individualisées. En effet, actuellement plus de 30 individus sont traités avec de tels oligonucléotides antisens N-of-1. Le groupe de travail du Consortium international de recherche sur les maladies rares (IRDiRC) sur les traitements N-of-1 a publié une feuille de route pour décrire les différentes étapes qui sont impliquées, entre autres, dans l'établissement de l'éligibilité d'une personne au développement d'un traitement N-of-1. **Il fut alors testé ces principes, en utilisant la dystrophie musculaire de Duchenne comme cas d'utilisation.** Cette analyse montre que, bien que l'évaluation de certains aspects de l'admissibilité, comme l'admissibilité génétique, soit relativement simple, il était plus difficile d'évaluer d'autres critères, comme les besoins médicaux non satisfaits et l'extrapolation à partir de traitements approuvés.

Cette nouvelle analyse fait la [mise à jour des connaissances sur les dystrophinopathies](#). Les dystrophinopathies peuvent se manifester par un retard moteur, une faiblesse proximale et axiale progressive, une hypertrophie du mollet et une élévation de la créatine kinase supérieure à 1000 U/L. **Des transaminases élevées dans le cadre d'une élévation de la créatine kinase avec une γ -glutamyl transférase normale et un retard de la parole ou un autisme chez les garçons sont des présentations initiales moins fréquentes.** Le test génétique est généralement la prochaine étape du diagnostic et, selon la nature de la variation et la gravité prévue du phénotype, peut guider le choix du traitement.

Ce nouvel article révèle [des progrès translationnels dans le développement de pharmacothérapies pour la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Des efforts considérables sont déployés à l'échelle mondiale pour comprendre la DMD et mettre au point des traitements, notamment des thérapies géniques, cellulaires et pharmacologiques. Plus de 400 essais cliniques sur la DMD et/ou la dystrophie musculaire de Becker (BMD) associée ont été enregistrés sur clinicaltrials.gov, dont beaucoup en sont à différents stades d'achèvement et plus de 40 ont été interrompus ou retirés. L'échec des interventions dans les essais cliniques représente un fardeau émotionnel important pour l'ensemble de la communauté DMD. Si certaines thérapies géniques sont en cours d'approbation, elles peuvent être coûteuses et ont actuellement tendance à cibler des mutations spécifiques. **Plusieurs thérapies cellulaires et stratégies d'ingénierie tissulaire sont également en cours de développement.** Parmi les nombreuses pharmacothérapies visant à traiter certains aspects de la physiopathologie de la DMD, tels que la préservation des fibres musculaires, l'amélioration de la régénération et l'augmentation de la force, les glucocorticoïdes restent les plus efficaces pour atténuer la progression de la maladie. Des pharmacothérapies efficaces pourraient permettre aux patients de bénéficier de thérapies géniques perfectionnées lorsqu'elles seront finalement disponibles. Il est ainsi exploré ici l'intérêt thérapeutique des différentes pharmacothérapies actuellement à l'étude et faisons le point sur les progrès récents en matière de thérapies géniques pour la DMD.

Dans cette étude il est [question de la voie PDGFBB-PDGFR \$\beta\$ et les laminines dans les péricytes sont impliquées dans le changement temporaire de polarité de l'AQP4 au cours de la pathogenèse de l'épilepsie du lobe temporal](#). **Déclaration d'importance** L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est un trouble neurologique courant et souvent résistant aux médicaments. La compréhension des changements moléculaires et cellulaires précoces pourrait révéler de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cette étude démontre que les altérations de la polarité de l'aquaporine-4 (AQP4), un canal hydrique clé dans le cerveau, sont étroitement liées à l'épileptogénèse de l'ELT et se produisent parallèlement à des changements dans la couverture vasculaire des péricytes au cours de la progression de la maladie. Il est ainsi identifié en outre les laminines et le PDGF-BB comme des molécules dérivées des péricytes qui pourraient contribuer à maintenir la polarité de l'AQP4. Ces résultats mettent en évidence les interactions péricytes-astrocytes comme cibles thérapeutiques potentielles pour retarder ou réduire l'épileptogénèse, offrant ainsi un nouvel éclairage sur les mécanismes sous-jacents de l'ELT et de nouvelles pistes d'intervention.

Il est indiqué dans cet article que [la protéine ARC-18 améliore les performances motrices en inhibant l'acétylation de Smad2/3 médiée par ACLY dans un modèle de dystrophie musculaire de Duchenne](#). L'ARC-18 a considérablement amélioré les performances motrices

des souris atteintes de DMD (temps de rotation +65,9 %, $p < 0,01$; temps de suspension +59,7 %, $p < 0,05$; force de préhension +32,1 %, $p < 0,0001$; temps d'escalade -29,0 %, $p < 0,0001$; nombre de chocs électriques -69,3 %, $p < 0,01$) en régulant à la hausse l'expression des protéines associées à la dystrophine (dystrophine, $p < 0,01$; α -dystroglycane, $p < 0,01$) et en régulant à la baisse l'expression des protéines des cellules satellites/souches musculaires (Pax7, $p < 0,05$; Myod, $p < 0,05$; Myog, $p < 0,05$; α -SMA, $p < 0,01$; fibronectine, $p < 0,001$; collagène I, $p < 0,05$). L'ARC-18 a empêché la progression de la fibrose musculaire, réduit les niveaux des facteurs inflammatoires TGF $\beta 1$ ($p < 0,05$), IL-1 β ($p < 0,05$) et TNF- α ($p < 0,05$) et favorisé l'intégrité structurelle des muscles gastrocnémien et triceps. **L'analyse protéomique a démontré que le traitement par l'ARC-18 inversait le profil d'expression protéique des souris modèles DMD**, avec une enrichissement en ATP-citrate synthase (ACLY) dans la voie du cycle de Krebs, montrant une corrélation significative avec les niveaux d'expression de la DMD ($R = -0,72$, $p = 0,00031$). Des recherches plus approfondies ont révélé que l'ARC-18 se liait directement à l'ACLY ($EC_{50} = 120,2$ nM) pour favoriser sa dégradation par le système protéasome et supprimait l'acétylation de Smad2/3 médiée par l'ACLY ($p < 0,01$) afin de réduire sa localisation nucléaire ($p < 0,05$) et d'inhiber la fibrose. **Conclusions** : Cette étude a montré que le traitement oral par l'ARC-18 ralentissait la progression de la maladie neuromusculaire dans un modèle animal fiable de DMD, ce qui suggère son potentiel en tant que médicament prometteur pour la DMD.

Cette récente étude concerne [plus particulièrement la thérapie cellulaire pour la dystrophie musculaire de Duchenne : promesses, défis et controverses](#). Malgré des études approfondies, la dystrophie musculaire de Duchenne, une maladie neuromusculaire causée par l'absence de dystrophine, une protéine structurelle clé des muscles, reste incurable. L'une des options thérapeutiques potentielles actuellement à l'étude est la thérapie cellulaire, bien qu'elle n'ait pas encore été cliniquement établie. Plusieurs stratégies, notamment les cellules satellites musculaires, les mésoangioblastes (cellules souches multipotentes associées aux vaisseaux) et les cellules musculaires dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC), ont émergé comme outils permettant de restaurer l'expression de la dystrophine et de régénérer les tissus musculaires endommagés. **Néanmoins, chacune de ces approches se heurte à des limites importantes, notamment une mauvaise prise de greffe cellulaire, une faible efficacité d'administration et le risque de rejet immunitaire.** En outre, la sécurité à long terme, la possibilité de tumorigénicité et les effets hors cible doivent être rigoureusement évalués. Il est important de noter que cette dernière technologie, qui utilise des cardiomyocytes différenciés à partir d'iPSC, pourrait permettre de traiter la cardiomyopathie, principale cause de décès des patients atteints de DMD. Parallèlement, plusieurs interventions utilisant des cellules présentant un potentiel souche ont vu le jour, soulevant des questions tant scientifiques qu'éthiques. Cette revue résume les avancées récentes dans le développement de thérapies cellulaires pour la DMD, en soulignant les progrès prometteurs tout en analysant de manière critique les approches discutables.