



Communiqué du 7 février 2005

4^{ème} Table Ronde de Monaco
**DES AVANCEES VERS UNE
AUGMENTATION DE LA FORCE ET DE LA REGNERATION MUSCULAIRE
DANS LA MYOPATHIE DE DUCHENNE**

Le 15 janvier 2005 s'est tenue la 4^{ème} Table Ronde de Monaco organisée par Duchenne Parent Project France et l'Association Monégasque contre les Myopathies. Comme lors des 3 précédents rendez-vous scientifiques, 20 chercheurs et médecins de renommée internationale ont été invités à débattre, cette fois-ci de la régulation de la croissance musculaire, dans le cadre des perspectives thérapeutiques de la myopathie de Duchenne. Les discussions ont porté sur 3 thèmes différents : l'IGF-1, la myostatine, les inhibiteurs de protéase.

L'IGF-1 confirme son potentiel thérapeutique mais n'est pas utilisable en l'état chez l'homme.

L'IGF-1 fait partie d'une famille de peptides (insulin-like growth factors) qui jouent un rôle important dans la croissance et le développement musculaire. C'est un régulateur dit positif de la croissance musculaire, produit sous différentes isoformes dans l'organisme. Une partie des débats (Nadia Rosenthal-Italie, Yves Fromes-France) a porté sur l'existence de formes circulantes et localisées, spécifiques au muscle puis sur les résultats expérimentaux qui sont prometteurs puisque l'IGF-1 a montré son action sur le développement musculaire, cependant son utilisation chez l'homme n'est pas pour l'instant envisageable en raison d'effets secondaires particulièrement dangereux. Des recherches basées sur l'étude approfondie des différents isoformes de l'IGF devraient contribuer à faire de l'IGF-1 une thérapeutique intéressante de la myopathie de Duchenne. Les chercheurs ont tenu à mettre en garde contre la vente par internet, ou dans certains magasins spécialisés, de produits contenant de l'IGF : la forme contenue dans ces produits ne serait pas la forme spécifique du muscle et serait potentiellement dangereuse.

Un essai clinique a démarré avec la myostatine, tandis que de nouvelles approches sont expérimentées.

Alors que l'IGF-1 est un promoteur de la croissance musculaire et de la régénération, la myostatine contrôle cette croissance et cette régénération. La myostatine est en effet

considérée comme un régulateur négatif du muscle. Autrement dit la myostatine limite la taille du muscle. Les travaux sur la souris mdx suggèrent qu'inhiber la myostatine améliorerait la masse musculaire.

Deux approches de recherche ont été exposées : l'injection d'anti-corps bloquants pour neutraliser la myostatine (Kathrin Wagner-USA), et l'utilisation du pro-domaine de la myostatine qui va piéger la forme active de la protéine. Certaines équipes (Tejvir Khurana-USA) envisagent d'injecter le pro-domaine de la myostatine sous sa forme protéinique, une autre d'injecter le gène codant le pro-domaine (thérapie génique) (Luis Garcia-France).

Un essai clinique d'application de la première approche a débuté. La société pharmaceutique Wyeth (USA) vient d'achever des essais de phase I sur des volontaires sains et s'apprête à lancer des essais de phase II impliquant des patients atteints de myopathie de Becker, FSH, et myopathie des ceintures. Ces essais devraient démarrer début 2005. Les personnes recevront une injection d'anti-corps de la myostatine une fois toutes les deux semaines pendant 6 mois. Wyeth a également lancé un screening moléculaire à haut débit pour identifier un médicament (une pilule) ayant la capacité d'inhiber le signal de la protéine.

La présentation du cas du « superbébé », particulièrement fort pour son âge, identifié récemment en Allemagne (Markus Schuelke-Allemagne) avec une mutation sur le gène de la myostatine nous indique que l'on peut se passer de myostatine. Si la force d'un individu sain peut être accrue, alors l'inhibition de la myostatine chez des patients atteints de la myopathie de Duchenne pourrait constituer une possibilité thérapeutique prometteuse. Et même si on ne peut prétendre à une guérison totale, il est plausible que l'inhibition de la myostatine serait un moyen d'améliorer la force et de ralentir la dégénérescence musculaire.

Deux essais avec des inhibiteurs de protéase sont en préparation.

« BBIC » : Bowman-Birk Inhibitor (BBIC) est un inhibiteur de protéase. Les inhibiteurs de protéase limitent la dégradation des protéines par les protéases. BBIC a été testé dans le laboratoire de Lee Sweeney (USA) sur les souris mdx et s'avère être un bon candidat pour un essai clinique (administration par voie orale) : il améliorerait la stabilité de la cellule musculaire et n'aurait pas d'effets secondaires (il a été bien toléré dans d'autres essais humains comme le cancer). Ce ne sera pas pour autant un moyen de guérison mais une possibilité de limiter la dégradation de l'état de santé des patients. Un essai clinique de phase I avec des enfants Duchenne est planifié avec le NIH (Kenneth Fischbeck-National Institute of Health-USA), pour un démarrage envisagé en septembre 2005.

« MYODUR » : MYODUR est un composé combinant de la carnitine avec de la leupeptine, un inhibiteur connu des calpaïnes (protéases dépendantes du Ca^{2+}). L'insuffisance de dystrophine conduit à une déstabilisation de l'intégrité de la membrane cellulaire qui a pour conséquence une sur-activation des calpaïnes due à l'augmentation du calcium intra-cellulaire. Des travaux suggèrent que la leupeptine inhibe l'effet des calpaïnes, en même temps que la carnitine cible les cellules musculaires. Ainsi est né MYODUR, un nouveau candidat pour un traitement de la myopathie de Duchenne. La société de biotechnologie Ceptor Corporation (Terry Michele - USA) prévoit le démarrage d'études pré-cliniques d'ici fin 2005 et un essai de phase I pour 2006.